

© Тренева М.С., Варламов Е.Е., 2016

М.С. Тренева^{1,2}, Е.Е. Варламов¹

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ ПО ДАННЫМ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА ТРЕХ ПОКОЛЕНИЙ РОДСТВЕННИКОВ

¹Отделение аллергологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ;

²International Inflammation (in-FLAME) network of the World Universities Network

О частом наличии у ребенка с атопическим дерматитом (АтД) родственников с проявлениями аллергии общеизвестно. Современные методы обработки данных позволяют анализировать аллергологический анамнез семьи гораздо шире и глубже. Цель исследования: на основе сведений о проявлениях аллергии в 3 поколениях родственников новорожденного выявить генеалогические паттерны развития АтД в раннем детском возрасте и оценить их значимость для формирования группы первичной профилактики заболевания в условиях поликлинического приема первичного звена медицинской помощи. Материалы и методы исследования: проспективное наблюдение за когортой из 393 пар «мать–ребенок» проведено на протяжении 3 лет. Признаки АтД оценены в возрасте детей 1, 2 и 3 года. По стандартам клинической эпидемиологии рассчитаны показатели диагностической значимости сведений о проявлениях аллергии у родственников новорожденного в отношении развития у него АтД в первые 3 года жизни; значения чувствительности и специфичности, прогностической ценности указанных сведений аллергоанамнеза семьи, риска заболевания. Метод иерархического логлинейного анализа таблиц сопряженности использован для выявления особенностей родства, ассоциированных с АтД у ребенка. Результаты: повышение риска АтД в раннем детстве ассоциировано со сведениями о проявлениях аллергии у отца новорожденного, бабушки по отцовской линии, дяди по линии матери, сибсах новорожденного. Однако низкие показатели диагностической значимости не позволяют использовать эти результаты в качестве опорной точки диагностики и прогноза развития АтД в первые 3 года жизни. Выявлены устойчивые комбинации родственных связей, ассоциированных с АтД ребенка в раннем детстве: 1) проявления аллергии у обоих родителей отца новорожденного и 2) наличие у его родных как братьев, так и сестер проявлений аллергии. Аллергия у родственников по отцовской линии, а также у сибсов новорожденного характеризуется достоверным увеличением риска АтД в первые 3 года жизни и значима для верификации прогноза развития заболевания. Заключение: особенности генеалогии семьи, ассоциированные с АтД в раннем детстве, могут дополнить мероприятия по формированию групп первичной профилактики заболевания в рамках работы врача-педиатра поликлинического звена.

Ключевые слова: аллергологический анамнез семьи, родственники, новорожденный, когорта, набранная в популяции, проспективное наблюдение, атопический дерматит, ранний детский возраст.

Цит.: М.С. Тренева, Е.Е. Варламов. Возможности прогнозирования риска развития атопического дерматита в раннем возрасте по данным аллергологического анамнеза трех поколений родственников. *Педиатрия*. 2017; 96 (2): 47–51.

Контактная информация:

Тренева Марина Сергеевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения аллергологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (916) 226-64-63,

E-mail: trenevamarina@mail.ru

Статья поступила 20.12.16, принята к печати 17.02.17.

Contact Information:

Treneva Marina Sergeevna – Ph.D., senior researcher at Allergology Department, Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University

Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2

Tel.: (916) 226-64-63,

E-mail: trenevamarina@mail.ru

Received on Dec. 20, 2016, submitted for publication on Feb. 17, 2017.

POSSIBILITIES OF PREDICTING THE RISK OF ATOPIC DERMATITIS DEVELOPMENT IN EARLY CHILDHOOD ACCORDING TO ALLERGOLOGICAL ANAMNESIS OF THREE FAMILY GENERATIONS

¹Allergology Department, Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ²International Inflammation (inFLAME) network of the World Universities Network

It is known that children with atopic dermatitis (AtD) often have relatives with allergy symptoms. Modern data processing techniques make it possible to analyze the family allergican amnesis much wider and deeper. Objective of the research – to identify genealogical patterns of AtD development in early childhood on the basis of information about allergy manifestations in 3 generations of newborns relatives, and to assess their significance for formation of disease prevention group in polyclinic primary care. Prospective monitoring of a 93 pairs «mother-child» cohort was performed for 3 years. Symptoms of AtD were assessed in children aged 1, 2 and 3 years. On clinical epidemiology standards researchers calculated diagnostic significance indicators of information about allergies manifestations in newborns relatives in relation to development of AtD during the first 3 years of life; sensitivity and specificity values, predictive value of specified data of family allergic anamnesis, the disease risk. The method of hierarchical log-linear analysis of contingency tables was used to identify kinship characteristics associated with AtD in children. Increased risk of AtD in early childhood is associated with allergies symptoms in newborn's father, paternal grandmother, maternal uncle, newborn sibs. However, low rates of diagnostic significance do not allow to use these results as a reference point for diagnostics and prognosis of AtD in the first 3 years of life. The study revealed stable combination of kinship associated with AtD in in infancy: 1) allergy symptoms in both newborn father's parents, and 2) allergy symptoms in his brothers and sisters. Allergy in relatives on newborn father's side, as well as in his siblings is characterized by a significant increase of AtD risk during the first 3 years of life and is significant for disease prognosis verification. Characteristics of family genealogy associated with AtD in infancy can complement measures to form groups of primary disease prevention through the work of polyclinic pediatrician.

Keywords: *allergological anamnesis of the family, relatives, newborn, population-gain cohort, prospective study, atopic dermatitis, early childhood.*

Quote: *M.S. Treneva, E.E. Varlamov. Possibilities of predicting the risk of atopic dermatitis development in early childhood according to allergological anamnesis of three family generations. *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 47–51.*

О частом наличии у ребенка с атопическим дерматитом (АтД) родственников, имеющих проявления аллергии, общеизвестно. Для новорожденных г. Москвы соответствующая информация получена в результатах когортного исследования [1, 2].

Современные методы статистического анализа данных позволяют получать результаты, скорректированные относительно пола ребенка. Риск бронхиальной астмы для девочки выше при наличии астмы у ее матери, а не у отца [3] и, соответственно, повышения риска для мальчиков при наличии астмы у отца, а не у матери [3]. Вместе с тем, в отношении АтД удалось подтвердить подобные выводы только в отношении девочек и их матерей, но не мальчиков с их отцами [3], что свидетельствует о возможных различиях влияния наличия аллергических заболеваний у родителей на риск развития аллергических поражений кожи ребенка.

Современные программы статистической

обработки данных могут быть полезны для расширенного анализа сведений, получаемых врачом первичного звена на поликлиническом приеме. Во-первых, для соотнесения сведений о проявлениях аллергии не только у родителей, но и у бабушек и дедушек ребенка в отношении проявлений АтД в периоде раннего детства. Во-вторых, для оценки выявления возможного синергического эффекта от проявлений аллергии в нескольких поколениях родственников одного пола (например, «дочь–мать–бабушка» или «сын–отец–дед»). В-третьих, в отношении сибсов ребенка, в т.ч. одного с ним пола (сестер девочек-новорожденных и братьев мальчиков-новорожденных).

Цель исследования: на основе сведений о проявлениях аллергии в 3 поколениях родственников новорожденного выявить генеалогические паттерны развития АтД в раннем детском возрасте и оценить их значимость для формирования группы первичной профилактики забо-

лечения в условиях поликлинического приема первичного звена медицинской помощи.

Материалы и методы исследования

Когорту 3-летнего проспективного наблюдения составили роженицы и их новорожденные ($n=393$ пары «мать–ребенок»), находившиеся в послеродовом отделении родильного дома № 1 г. Москвы с октября по декабрь 2011 г. [1, 2, 4, 5]. Анкетирование женщин в родильном доме для получения информации о проявлениях аллергии у родственников новорожденного, последующие ежегодные опросы матерей и осмотры детей аллергологом одобрены этическим комитетом НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (протоколы № 1-MS/11 18.01.2011 и № 14/14 29.09.2014).

Наличие признаков АтД у детей оценивал врач-аллерголог по достижении детьми возраста 1, 2 и 3 лет в соответствии с международными критериями оценки «The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis» [6]. Критерии применимы в раннем детском возрасте [7]. Их чувствительность составляет 80%, специфичность – 97% [8]. При опросе по телефону чувствительность остается прежней, а специфичность незначительно уменьшается до 91%. Заболевание может быть диагностировано при сочетании главного критерия (зуда кожи на протяжении предшествовавшего опросу года), с 3 или более перечисленными ниже признаками: 1) наличие обусловленных атопическими реакциями заболеваний у родственников первой степени родства; 2) сухость всей кожи в течение последних 12 мес; 3) сведения о вовлечении в процесс складок кожи или наличие признаков аллергического воспаления на щеках и/или разгибательных поверхностях конечностей (для детей младше 1,5 лет); 4) при осмотре – наличие характерного воспалительного процесса в складках кожи или на щеках и/или разгибательных поверхностях конечностей (для детей младше 1,5 лет). Соответствующие сведения в один, 2 и 3 года жизни ребенка получены для 92,4, 89,8 и 89,3% детей когорты соответственно. В возрасте 1 года признаки АтД выявлены у 8 детей, в 2 года – у 15 детей, в 3 года – у 26 детей. Следует отметить, что не у всех детей признаки заболевания сохранялись на всем протяжении периода раннего детства. За все 3 года наблюдения признаки АтД были у 39 детей.

Для оценки диагностической значимости сведений о проявлениях аллергии у той или иной категории родственников (например, бабушек по линии отца или дядей по материнской линии) вычисляли площадь под характеристической кривой (receiver operating characteristic, ROC-curve), а также значения чувствительности и специфичности полученных сведений в отношении развития АтД у ребенка. Прогностическую значимость сведений выражали через показатели их позитивной и негативной прогностической ценности. Вычисляли отношение шансов (Odds Ratio, OR) развития заболевания ребенка. АтД определяли при наличии положительных диагностических критериев хотя бы в один из трех годов наблюдения.

Специальным статистическим анализом в данной работе оценивали взаимодействие нескольких категориальных переменных, которыми являлись сведения о проявлении аллергии у различных категорий родственников ребенка и наличие у него АтД. Использовали метод иерархического логлинейного анализа таблиц сопряженности, позволяющий выявить наличие взаимодействия между переменными, или, применительно к практической значимости работы, определить такие особенности родства, которые были достоверно ассоциированы с наличием признаков АтД у ребенка в первые 3 года жизни. Метод использовали в связи с тем, что количество анализируемых переменных было больше 2, вследствие чего визуальный анализ табличных данных и применение методики «хи-квадрат» являлось невозможным. В настоящей работе проведены 3 варианта анализа: 1) в отношении родственников первой степени родства по отношению к новорожденному (родители и его братья, сестры); 2) в отношении прямой линии наследования (родители и бабушки–дедушки); 3) для линий «новорожденная девочка–ее мать–бабушка по линии матери» или «новорожденный мальчик–его отец–дед по линии отца». Для оценки сходимости модели использовали обратное пошаговое исключение.

Статистический анализ проведен с помощью пакетов прикладных программ Graph Pad Prizm 5.0 (Graph Pad Software, San Diego, USA) и «IBMSPSS Statistics Version 20» (IBM Inc., USA). Вероятность альфа-ошибки определяли менее 5%. Количественные величины представлены средним значением с его 95% доверительным интервалом (CI 95%).

Результаты и их обсуждение

Для когорты новорожденных г. Москвы, набранных из общего потока рожениц Родильного дома № 1, получены результаты 3-летнего проспективного наблюдения. Практической их ценностью является возможность использовать полученные сведения в работе врачей поликлинического звена, в т.ч. при первичном патронаже новорожденного. В отличие от специализированных аллергологических стационаров, ретроспективно анализирующих истории болезни детей с аллергией, в настоящем исследовании системная ошибка сбора данных минимизирована за счет проспективного характера исследования и наблюдения за всеми новорожденными когорты, что делает данные соответствующими тому контингенту детей, которых консультирует врач-педиатр.

Оценки относительного риска АтД в первые 3 года жизни ребенка с учетом сведений о проявлении аллергии у различных категорий его родственников, а также обусловленные этими факторами анамнеза показатели диагностической значимости, чувствительности и специфичности, позитивной и негативной значимости приведены в таблице.

Обращает внимание достоверное повышение риска АтД в первые 3 года жизни ребенка при наличии анамнестических сведений о проявлении

Показатели значимости сведений о проявлениях аллергии у родственников новорожденного в отношении появления у него диагностических признаков АтД в первые 3 года жизни

Родственник ребенка	Отношение шансов OR [CI 95%]	Площадь под характеристической ROC-кривой [CI 95%]	Диагностическая чувствительность Se [CI 95%]	Диагностическая специфичность Sp [CI 95%]	Позитивная прогностическая значимость PPV [CI 95%]	Негативная прогностическая значимость NPV [CI 95%]
Мать	1,84 [0,90..3,73]	0,56 [0,46..0,66]	35,9 [21,2..52,8]	76,6 [71,3..81,4]	17,1 [9,7..27]	89,9 [85,5..93,4]
Отец	2,43* [1,15..5,15]	0,58 [0,48..0,69]	30,8 [17,0..45,5]	84,5 [79,9..88,5]	21,1 [11,4..34]	90,1 [85,9..93,4]
Бабушка по линии матери	1,36 [0,53..3,50]	0,52 [0,42..0,62]	15,4 [5,9..30,5]	88,2 [84,0..92]	15 [5,7..29,8]	88,5 [84,3..92]
Бабушка по линии отца	2,81* [1,01..7,65]	0,55 [0,45..0,65]	15,8 [6,0..31,3]	93,8 [90,2..96,3]	26,1 [10,2..48,4]	88,9 [84,6..92,3]
Дедушка по линии матери	2,89 [0,87..9,56]	0,53 [0,43..0,63]	10,3 [2,9..24,2]	96,8 [94,3..98,4]	26,7 [7,8..55,1]	90,4 [86,9..93,2]
Дедушка по линии отца	1,90 [0,51..7,09]	0,52 [0,42..0,62]	8,1 [1,7..21,2]	95,6 [92,4..97,7]	20,0 [4,3..48,09]	88,4 [84,2..91,8]
Тетя по линии матери	0,48 [0,06..3,96]	0,47 [0,32..0,62]	6,3 [0,2..30,2]	87,9 [80,1..93,4]	7,1 [0,2..33,9]	86,3 [78,3..92,1]
Тетя по линии отца	2,34 [0,45..12,24]	0,53 [0,38..0,68]	11,1 [1,4..34,7]	94,9 [89,8..97,9]	22,2 [2,81..60]	89,1 [82,9..93,7]
Дядя по линии матери	4,59* [1,23..17,17]	0,59 [0,43..0,75]	25 [7,3..52,4]	93,2 [87,5..96,9]	30,8 [9,1..61,4]	91,2 [85,1..95,2]
Дядя по линии отца	мало наблюдений	0,46 [0,30..0,62]	0 [0,3..26,5]	92,2 [85,8..96,4]	0 [0..33,6]	89,9 [83,1..94,7]
Сестры родные	3,71* [1,16..11,84]	0,65 [0,49..0,81]	53,3 [26,6..78,7]	76,5 [64,6..85,9]	33,3 [15,6..55,3]	88,2 [77,0..95,1]
Сестры двоюродные	1,4 [0,28..7,02]	0,52 [0,34..0,7]	16,7 [2,1..48,4]	87,5 [80,2..92,8]	11,8 [1,5..36,4]	91,3 [84,6..95,8]
Братья родные	5,10* [1,4..19,09]	0,69 [0,51..0,86]	63,6 [26,6..78,7]	74,4 [64,2..83,1]	23,3 [9,9..42,3]	94,4 [86,2..98,4]
Братья двоюродные	0,51 [0,11..2,43]	0,45 [0,32..0,56]	11,1 [1,4..34,7]	80,7 [72,9..87,2]	7,4 [0,1..24,3]	86,8 [79,4..93]

*Показатель достоверно значим.

ниях аллергических заболеваний у отца новорожденного, бабушки по отцовской линии, дяди по линии матери, но не самой матери новорожденного. Тем самым, актуальной в отношении риска является информация о представителях отцовской линии, либо о сибсах мужского пола у матери новорожденного. Наличие аллергии у родных братьев и сестер новорожденного также в значительной степени достоверно ассоциированы с повышением риска АтД. Однако нижняя граница доверительных интервалов для всех перечисленных категорий родственников не намного больше 1, что при широком диапазоне интервала свидетельствует о необходимости дальнейших исследований с большим количеством наблюдений для более точной фокусировки значений риска.

При том, что достоверная ассоциация риска АтД с проявлениями аллергии у ряда родственников была выявлена в ходе исследования, диагностическая значимость последних не может быть использована для диагностики, поскольку показатель диагностической значимости сведений о проявлениях аллергии родственников был близок к 0,5. Значимыми являются показатели близкие

к 1, чего не наблюдалось в нашем исследовании ни для одной из категорий родственников.

Показатели чувствительности и позитивной прогностической значимости, приведенные в таблице, крайне низки. Следовательно, сведения анамнеза о проявлении аллергии у родственников новорожденного не могут служить отправной точкой прогноза о возможном развитии у новорожденного АтД. Вместе с тем, эти сведения могут быть полезны в качестве дополнительных при исключении ребенка из группы риска, поскольку показатели специфичности и негативной прогностической значимости достаточно высоки, в особенности для дедушек, дядей новорожденного и его бабушки и тети по отцовской линии.

Обобщая сведения таблицы, можно констатировать, что на поликлиническом приеме сведения анамнеза о проявлениях аллергии у широкого круга родственников новорожденного не являются основополагающими для прогноза развития АтД в первые 3 года жизни. Вместе с этим, достоверное повышение риска, ассоциированное со сведениями о проявлениях аллергических заболеваний у отца новорожденного, бабушки по отцовской линии, дяди по линии матери и сиб-

сов новорожденного, может служить основанием для более углубленного поиска генеалогических паттернов АтД.

Устойчивые комбинации родственных связей, ассоциированных с АтД у ребенка в первые 3 года жизни, получены в результате логлинейного анализа таблиц сопряженности. Достоверно значимыми были два генеалогических паттерна: 1) взаимосвязь сведений о проявлениях аллергии у бабушки и дедушки по отцовской линии с АтД ребенка в раннем детстве ($p=0,016$, $n=303$); 2) АтД у ребенка в раннем детстве в тех семьях, где есть его родные как братья, так и сестры с проявлениями аллергии ($p=0,033$, $n=28$).

Анализ семейного анамнеза по отдельности для девочек-новорожденных и для мальчиков-новорожденных выявил достоверную взаимосвязь сведений о проявлениях аллергии у отцов новорожденных мальчиков с АтД у них в первые 3 года жизни ($n=163$, $p=0,009$). Для девочек-новорожденных достоверно значимых взаимосвязей выявлено не было. Тем самым, явным по результатам настоящей работы является значимость сведений о проявлениях аллергии у представителей мужского пола в семье.

Следует также отметить, что перечисленные генеалогические паттерны хотя и были объединены достоверно значимыми взаимосвязями, но не являлись достаточно весомыми, чтобы в процессе обратного пошагового исключения сформировать устойчивую модель. Вместе с тем,

наличие подобных взаимосвязей, полученных на основе сведений семейного анамнеза без углубленного аллергологического обследования родственников, по-видимому, отражает наличие ассоциаций более глубокого уровня, которые целесообразно исследовать.

К сожалению, более широкое обсуждение подобных исследований не может быть проведено, поскольку при всем многообразии публикаций не найдено работ, объединяющих проспективный когортный характер исследования здоровых новорожденных с оценкой расширенного аллергологического анамнеза семьи методами клинической эпидемиологии.

Заключение

Таким образом, результаты логлинейного анализа таблиц сопряженности подтвердили обозначенную в обсуждении результатов важность информации о проявлениях аллергии у родственников по отцовской линии, а также у сибсов новорожденного, которая проявляется и в достоверном увеличении риска АтД в первые 3 года жизни, и в верификации прогноза развития заболевания в первые 3 года жизни, и в выявленных генеалогических паттернах, ассоциированных с АтД в раннем детстве.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Литература

1. Тренева М.С., Иванников Н.Ю., Пампура А.Н. Отягощенность по аллергии родословных у новорожденных детей Москвы. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; 2: 61–65.
2. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Пампура А.Н. Добровольное согласие родителей на участие в научном исследовании: смещение выборки относительно популяции? Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 1: 82–87.
3. Arshad SH, Karmaus W, Raza A, Kurukulaaratchy RJ, Matthews SM, Holloway JW, Sadeghnejad A, Zhang H, Roberts G, Ewart SL. The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130 (2): 427–434.
4. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Ермолаева Е.И., Пампура А.Н. Распространенность атопического дерматита в

популяции детей годовалого возраста г. Москвы. Российский аллергологический журнал. 2013; 4: 39–43.

5. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., Лиханова Л.А., Пампура А.Н. Распространенность атопического дерматита и реакций на пищевые продукты у московских детей в возрасте 2 лет. Педиатрия. 2014; 93 (3): 11–14.

6. Williams HC. Diagnostic criteria for atopic dermatitis. Lancet. 1996; 348 (9038): 1391–1392.

7. Mohajeri S, Newman SA. Review of evidence for dietary influences on atopic dermatitis. Skin Therapy Lett. 2014; 19 (4): 5–7.

8. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. Diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. Br. J. Dermatol. 1996; 135 (1): 12–17.