

Д.М. Ширяева¹, Н.В. Минаева¹, И.П. Корюкина¹, В.В. Чичагов², Л.В. Новоселова²

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЕРОЯТНОСТИ ПОЯВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ СЕЗОННОГО РИНОКОНЪЮНКТИВИТА

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ,

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь, РФ



Поллиноз часто манифестирует в детском возрасте. В настоящее время не определены количественные характеристики пыльцы, приводящие к возникновению симптомов. Цель исследования: провести анализ внешних и внутренних факторов, способных оказывать влияние на формирование симптомов поллиноза, создать математическую модель вероятности появления клинических симптомов сезонного риноконъюнктивита (СРК); определить пороговые значения пыльцы, при которых возникают симптомы у 25%, 50% и 75% чувствительных к ней пациентов. Материалы и методы исследования: в проспективном когортном исследовании приняли участие 60 детей 3–17 лет с установленным диагнозом СРК в период обострения; включены в статистическую обработку 24 ребенка (всего 858 наблюдений). Результаты: клинические симптомы описаны с помощью логит-модели на основе данных о концентрации аллергена, медикаментозной и аллергенспецифической терапии, с учетом пола и возраста пациентов. Корректность прогнозов составила 80,9%. Рассчитаны точечные значения концентрации пыльцы, определяющие развитие симптомов СРК. Заключение: выявлен ряд закономерностей формирования симптомов СРК, связанных с гендерными различиями, возрастом, отсроченным характером клинического ответа.

Ключевые слова: сезонный риноконъюнктивит, концентрация пыльцы, дети, симптомы, логит-модель, прогноз.

Цит.: Д.М. Ширяева, Н.В. Минаева, И.П. Корюкина, В.В. Чичагов, Л.В. Новоселова. Прогностическая модель вероятности появления клинических симптомов сезонного риноконъюнктивита. Педиатрия. 2018; 97 (2): 44–49.

D.M. Shiryayeva¹, N.V. Minaeva¹, I.P. Korukina¹, V.V. Chichagov², L.V. Novoselova²

PROGNOSTIC MODEL OF SEASONAL RHINOCONJUNCTIVITIS CLINICAL SYMPTOMS PROBABILITY

¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner;

²Perm State National Research University, Perm, Russia

Pollinosis often manifests in childhood. At present, quantitative characteristics of pollen causing symptoms, are not determined. Objective of the research: to analyze the external and internal factors that can influence the formation of pollinosis symptoms, create a mathematical model of probability of seasonal rhinoconjunctivitis (SRC) clinical symptoms emergence; determine the

Контактная информация:

Ширяева Дарья Михайловна – асп. каф. педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ
Адрес: Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26
Тел.: (919) 460-92-60, E-mail: dashica87@rambler.ru
Статья поступила 29.05.17, принята к печати 30.01.18.

Contact Information:

Shiryayeva Darya Mihailovna – postgraduate student of Pediatric Department, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner
Address: Russia, 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26
Tel.: (919) 460-92-60, E-mail: dashica87@rambler.ru
Received on May 29, 2017, submitted for publication on Jan. 30, 2018.

pollen thresholds at which symptoms occur in 25%, 50% and 75% of patients sensitive to it. Study materials and methods: a prospective cohort study included 60 children aged 3–17 years with diagnosed SRC in exacerbation period; 24 children (858 observations in total) were included in the statistical processing. Results: clinical symptoms are described using a logit model based on data on allergen concentration, drug and allergen-specific therapy, considering sex and age of patients. Prognosis correctness was 80,9%. Point values of pollen concentration determining the symptoms development are calculated. Results: the study revealed some formation patterns of symptoms associated with gender differences, age, delayed nature of the clinical response.

Keywords: seasonal rhinoconjunctivitis, pollen concentration, children, symptoms, logit model, prognosis.

Quote: D.M. Shiryayeva, N.V. Minaeva, I.P. Koryukina, V.V. Chichagov, L.V. Novoselova. Prognostic model of seasonal rhinoconjunctivitis clinical symptoms probability. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 44–49.

Прогрессирующий рост аллергических заболеваний – актуальная медико-социальная проблема современного человечества. В последние десятилетия повсеместно наблюдается увеличение количества больных с аллергопатологией, в т.ч. и пыльцевой аллергией [1]. В европейских странах распространенность пыльцевой аллергии превышает 20–30% [2], в российских регионах колеблется в пределах от 12,7 до 24–38% [3]. В последнее время отмечаются утяжеление течения аллергической патологии, расширение спектра сенсибилизации, увеличение продолжительности обострения, что неизбежно ведет к росту уровня временной нетрудоспособности, инвалидизации населения, снижению качества жизни пациентов [4].

В настоящее время неизвестно, существуют ли конкретные количественные характеристики пыльцы, отражающие формирование и тяжесть симптомов поллиноза. За рубежом делались попытки определения пороговых концентраций пыльцы [5]. В РФ подобные работы не проводились. Не изучалась возможность применения количественных характеристик пыльцы как меры влияния различных факторов на реализацию клинических симптомов или как способа оценки динамики лечения.

Цель настоящего исследования – анализ внешних и внутренних факторов, способных оказывать влияние на формирование симптомов поллиноза, создание математической модели вероятности появления клинических симптомов сезонного риноконъюнктивита (СРК); определение пороговых значений концентрации пыльцы березы, при которых возникают симптомы поллиноза у 25, 50 и 75% чувствительных к данному аллергену пациентов.

Материалы и методы исследования

План (дизайн) исследования – исследование проспективное, когортное, описательно-аналитическое.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 3 до 17 лет, установленный диагноз раннего весеннего поллиноза, подтвержденная с помощью скарификационных кожных проб и/или серологических методов сенсибилизация к пыльце березы, проживание на территории г. Перми, наличие информированного согласия.

Критерии невключения: сопутствующая клинически значимая бытовая сенсибилизация; наличие хронических заболеваний со сходными клиническими проявлениями (например, хронический аденоидит); сопутствующая тяжелая соматическая патология; развитие типичных симптомов СРК до начала периода пыления.

Критерии исключения: признаки острой респираторной инфекции в период наблюдения; выезд за пределы г. Перми более, чем на 1 день в период наблюдения. Пациенты были информированы о праве выхода из исследования без объяснения причин.

Условия проведения: включение в исследование проводили аллергологи на базе трех детских городских муниципальных поликлиник г. Перми.

Продолжительность исследования: вводный период с ноября 2014 г. по март 2015 г. Основной период наблюдения: с 1 апреля по 31 мая 2015 г. Выбор основного периода наблюдения обусловлен ожидаемыми для данного региона сроками обострения раннего весеннего поллиноза [5].

Промежуточные контрольные точки: контроль состояния детей 1 раз в 10 дней (3 очных визита, 3 заочных), контроль заполнения дневников самонаблюдения.

Описание медицинского вмешательства

Все пациенты получали плановую или симптоматическую медикаментозную терапию. Системные антигистаминные препараты 2-го поколения (дезлоратадин, цетиризин, лоратадин, левоцетиризин) принимали 22 человека (92%). Топические антигистаминные препараты в виде глазных капель (азеластин, олопатадин) были назначены 3 пациентам (12,5%), в виде назального спрея (азеластин) – одному ребенку (4%). Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст) принимали 3 человека (12,5%). Интраназальные глюкокортикостероиды (мометазон, флутиказон) получали 5 детей (21%). Системные стероиды не назначались.

Предсезонно-сезонная аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) была проведена у 10 человек (42%). Из них сублингвальную АСИТ (аллерген пыльцы березы) получали 9 человек из 10 (90%), подкожную АСИТ (смесь аллергенов: береза, ольха, лещина, граб) – один ребенок (10%). Первый курс АСИТ получали 6 человек (60%), второй и третий курс – по 2 человека (по

20% в каждом случае). Не получали АСИТ 14 человек (58% общего количества группы).

Методы регистрации исходов. Выраженность симптомов СРК (заложенность носа, ринорея, зуд носа, чихание, зуд глаз, слезотечение) оценивали по международной шкале RTSS с полуколичественной оценкой, где 0 баллов – отсутствие симптомов, 1 балл – слабая выраженность симптомов, 2 балла – умеренная выраженность, 3 балла – максимальная выраженность симптомов. Диапазон возможных значений составлял от 0 до 18 баллов [6]. Пациенты (у детей до 14 лет их родители) ежедневно регистрировали данные в дневнике самонаблюдения.

Принятые лекарства, назначенные врачом, и/или принимаемые эпизодически для купирования острых симптомов, оценивали по полуколичественной шкале dMS, где 0 баллов – отсутствие применения лекарственных препаратов, 1 балл – системные и/или топические антигистаминные или антилейкотриеновые препараты, 2 балла – интраназальные глюкокортикостероиды с или без системных и/или топических антигистаминных или антилейкотриеновых препаратов, 3 балла – системные стероиды с или без интраназальных глюкокортикостероидов, системных и/или топических антигистаминных, или антилейкотриеновых препаратов [7]. Диапазон возможных значений составлял от 0 до 3 баллов. Сведения о приеме лекарственных препаратов и сублингвального аллергена пыльцы березы (в случае АСИТ) ежедневно регистрировали в дневнике самонаблюдения.

Концентрацию пыльцы определяли с помощью волюметрического пыльцеуловителя Буркарда, установленного в пределах городской черты [8]. Ежедневно проводили идентификацию и подсчет пыльцевых зерен березы, ольхи и лещины. Концентрация пыльцы представлена в виде количества пыльцевых зерен в кубическом метре воздуха в сутки (п. з./м³).

Этическая экспертиза: протокол исследования № 3 от 25.03.2015 г. получил одобрение локального этического комитета при Пермском государственном медицинском университете им. акад. Е.А. Вагнера.

Статистический анализ. Предварительный расчет размера выборки не производили. Для прогнозирования наличия симптомов СРК у пациента предлагается бинарная логит-модель [9]: $P(y=1|Bet, ML, ASIT, GEN, AGE) = \frac{\exp(b_0 + b_1 Bet + b_2 ML + b_3 ASIT + b_4 GEN + b_5 AGE)}{1 + \exp(b_0 + b_1 Bet + b_2 ML + b_3 ASIT + b_4 GEN + b_5 AGE)}$ – (1), где y – бинарная переменная, принимающая значение 0 или 1 в зависимости от отсутствия или наличия у пациента симптомов в текущие сутки; Bet – концентрация пыльцы березы за предыдущие сутки (ед. изм. – п.з./м³), ML (medication load) – бинарная переменная, принимающая значение 0 или 1 в зависимости от отсутствия или наличия у пациента медикаментозной нагрузки, $ASIT$ – бинарная переменная, принимающая значение 0 или 1 в зависимости от отсутствия или проведения предсезонно-сезонной АСИТ, GEN – пол пациента (0 – девочка, 1 – мальчик), AGE – возраст пациента (в месяцах); $b_0, b_1, b_2, b_3, b_4, b_5$ – неизвестные параметры модели.

Нахождение оценок максимального правдоподобия $b_0, b_1, b_2, b_3, b_4, b_5$ неизвестных параметров $b_0, b_1, b_2, b_3, b_4, b_5$ осуществляли с помощью совмещен-

ного метода Розенброка и квази-Ньютона. Построение логит-модели вида (1) проводили как для полного набора из 5 переменных, так и для различных подмножеств этого набора переменных. Кроме того, выполняли замену переменной Bet на один из 3 показателей: Bet_2 – средняя концентрация пыльцы в последние 2 дня, Bet_3 – средняя концентрация в последние 3 дня, Bet_4 – в последние 4 дня. Возможное использование этих показателей обусловлено неустойчивым поведением переменной Bet , а также предположением о том, что концентрация пыльцы березы, измеряемая в одной точке города, может не соответствовать концентрации пыльцы березы в местах проживания пациентов.

Вклад отдельных независимых переменных $Bet, ML, ASIT, GEN, AGE$ в результирующий показатель у модели (1) характеризовали величиной статистики χ^2 Вальда. Включение каждой из переменных в модель осуществляли лишь в том случае, когда достигнутый уровень статистической значимости теста Вальда для этой переменной был менее 0,05. Оценку степени влияния независимой переменной X ($Bet, ML, ASIT, GEN$ или AGE) на наличие симптомов СРК у пациента осуществляли с помощью отношения шансов (ОШ).

Значимость логит-модели проверяли с помощью статистики χ^2 критерия множителей Лагранжа. Модель признавали значимой при реальном уровне значимости этого теста $p < 0,05$.

Для сравнения качества построенных логит-моделей использовали следующие критерии: показатель конкордации или процент правильной переклассификации (чем ближе его значение к 100%, тем выше качество модели); AIC – информационный критерий Акайке (чем меньше значение этого показателя, тем выше качество модели). AUC (Area Under Curve) – численный показатель площади под ROC-кривой (Receiver Operator Characteristic) (чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель) [10]. Проверку адекватности построенной модели имеющимся данным производили с помощью тестов Хосмера–Лемешова (Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test) и Андрюса (Andrews Test) [11]. Нулевую гипотезу об адекватности модели принимали при уровне значимости этих критериев $p > 0,05$.

Построение прогноза наличия симптомов СРК у пациента с помощью построенной логит-модели заключается в расчете оценки вероятности наличия симптомов P по формуле: $p = \frac{\exp(b_0 + b_1 Bet + b_2 ML + b_3 ASIT + b_4 GEN + b_5 AGE)}{1 + \exp(b_0 + b_1 Bet + b_2 ML + b_3 ASIT + b_4 GEN + b_5 AGE)}$ при заданных значениях независимых переменных и сравнении найденного значения P с пороговой величиной 0,5.

Результаты предварительной статистической обработки количественных данных представлены в виде: среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (s) этих данных. Нижняя и верхняя границы доверительных интервалов для оценок коэффициентов модели и отношения шансов (ОШ) логит-модели получены при уровне доверия 0,95 и обозначаются соответственно -95% ДИ и +95% ДИ.

Статистическую обработку проводили с помощью электронных таблиц Excel (StatSoft Inc., США), паке-

тов прикладных программ Statistica 8 (StatSoft Inc., США), EViews 6 и R [12, 13].

Результаты

Участники исследования: скринировано 65 детей – 5 пациентов не включены: 3 пациента по причине сопутствующей клинически значимой бытовой сенсibilизации; один – из-за сопутствующего хронического аденоидита; один – по причине отрицательной кожной пробы к пыльце березы.

60 пациентов включены в исследование – 36 человек исключены из статистической обработки: 7 вследствие присоединения признаков ОРЗ в период наблюдения; один ребенок в связи с выездом за пределы г. Перми в период наблюдения; 19 пациентов, имевшие симптомы поллиноза до начала пыления березы; 9 человек выбыли досрочно по собственному желанию; 24 пациента включены в статистическую обработку.

Средний возраст пациентов составил $9,9 \pm 3,6$ лет, соотношение мальчиков и девочек – 1,6:1. Все дети были сенсibilизированы к пыльце ранних весенних деревьев: к пыльце березы 100% пациентов, ольхи – 83%, лещины – 92%. Клинические симптомы сезонного ринита имели 100% детей, проявления сезонного конъюнктивита были у 92% пациентов.

Основные результаты исследования. В 2015 г. период пыления ольхи продолжался с 9 апреля по 21 мая (суммарное количество пыльцевых зерен за сезон 169), период пыления березы – с 29 апреля по 30 мая (суммарное количество пыльцевых зерен за сезон 20 276), период пыления лещины – с 13 апреля по 17 апреля (всего 6 пыльцевых зерен за сезон). Следует отметить, что 2 пыльцевых зерна березы были зафиксированы на 7-й день пыления ольхи (15 апреля), но затем, до 29 апреля пыльца березы не определялась. В период между 24 апреля и 28 апреля пыльцевых зерен березы и ольхи зарегистрировано не было, далее пыльца ольхи до конца сезона пыления не превышала 2 (п.з./м³). Исходя из этого, в статистическую обработку приняты дневники наблюдения детей, не имевших симптомов СРК до 28 апреля.

Для построения модели использовали результаты $n=858$ наблюдений за 24 пациентами в период с 26 апреля по 31 мая 2015 г. Результат отдельного наблюдения представлял собой совокупность значений показателей y , ML, ASIT, GEN, AGE одного из 24 пациентов в определенный день указанного периода и значение концентрации пыльцы березы в предыдущий день Bet. При этом отсутствие симптомов имело место в 39,5% случаев от общего числа наблюдений, наличие симптомов – в 61,5% случаев. Неполные данные были у 2 пациентов: у одного из них отсутствовали сведения за 31 мая, а у второго – с 27 мая по 31 мая.

Проверка на независимость включенных в модель переменных Bet, ML, ASIT, GEN, AGE с

помощью критерия Спирмена показала отсутствие статистически значимой корреляции между ними при заданном уровне значимости 0,05.

В результате обработки данных оказалось, что P – оценка вероятности появления симптомов у пациентов наилучшим образом определяется следующим выражением: $\hat{P}=\hat{P}(y=1|\text{Bet}, \text{ML}, \text{ASIT}, \text{GEN}, \text{AGE})=\exp(u)/1+\exp(u) - (2)$, где $\hat{u}=-4,54+0,00106\text{Bet}+2,87\text{ML}-1,34\text{ASIT}+0,87\text{GEN}+0,0199\text{AGE} - (3)$.

Логит-модель (2)–(3) статистически значима и адекватна: значение статистики хи-квадрат множителей Лагранжа $\chi^2=395$ при числе степеней свободы $df=5$, $p<0,001$; при разбиении исходных данных на 7 групп значение статистики критерия Хосмера–Лемешова оказалось равным 6,78, $p=0,237>0,05$, а значение статистики критерия Андрусса – 11,06, $p=0,136>0,05$. В классе всех рассмотренных моделей построенная модель оказалась оптимальной со следующими значениями критериев качества модели: $\text{AUC}=0,869$; $\text{AIC}=760,49$. Остальные ее характеристики представлены в табл. 1. Все коэффициенты модели (1) статистически значимы, поскольку p -значение вальдовской статистики χ^2 для каждого из коэффициентов менее 0,001. Отношение шансов показывает, что увеличение значений переменных Bet, ML, GEN или AGE приводит к увеличению вероятности наличия симптомов у пациента, а возрастание переменной ASIT – к уменьшению этой вероятности. При этом наличие курса АСИТ в анамнезе пациента почти в 4 раза уменьшает отношение шансов возникновения симптомов. Отношение шансов возникновения симптомов у мальчиков по сравнению с девочками в 2,39 раза больше. Рост медикаментозной нагрузки связан почти с 18-кратным увеличением шансов появления симптомов (первичны здесь все же симптомы, их наличие и это обуславливает увеличение медикаментозной нагрузки для купирования патологических изменений).

Прогностические возможности построенной модели характеризуются следующими показателями: доля корректно определяющихся нулевых значений, означающих отсутствие симптомов, составляет 68,8%; доля корректно определяющихся единиц, означающих наличие симптомов – 88,4%, а в целом корректность прогнозов по результатам 858 наблюдений составила 80,9%. Результаты проведенного ROC-анализа подтвердили ее хорошие прогностические возможности. График ROC-кривой (см. рисунок), за исключением точек (0;0) и (1;1), находится выше пунктирной прямой, а значение площади под этим графиком $\text{AUC}=0,869$ близко к единице.

Построенная логит-модель может быть использована для прогнозирования наличия симптомов СРК следующим образом: 1) характеристики пациента ML, GEN, ASIT и AGE, а также значение концентрации пыльцы за предыдущие сутки Bet подставляются в (3), и по

Статистические характеристики построенной логит-модели

Переменная	Константа	Bet	ML	ASIT	GEN	AGE
b_1	-4,54	0,00106	2,87	-1,34	0,870	0,0199
-95% ДИ для b_1	-5,39	0,00077	2,38	-1,74	0,487	0,015
+95% ДИ для b_1	-3,70	0,00135	3,37	-0,93	1,252	0,0248
χ^2 Вальда для b_1	111	52,6	128	41,4	19,9	63,9
p для χ^2 Вальда	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ОШ	0,0107	1,001	17,7	0,263	2,39	1,02
-95% ДИ для ОШ	0,0046	1,001	10,8	0,175	1,63	1,015
+95% ДИ для ОШ	0,0248	1,001	29,2	0,395	3,5	1,025

формуле (2) вычисляется значение оценки вероятности наличия симптомов \hat{p} ; 2) если $\hat{p} > 0,5$, то у пациента следует ожидать проявление симптомов СРК, в противном случае – не следует ожидать проявление симптомов у пациента.

С помощью полученного уравнения логит-модели (2)–(3) определены точечные оценки Bet – порогового уровня концентрации пыльцы березы за предыдущие сутки, при которых в последующие сутки симптомы будут у 25%, 50% и 75% пациентов. Эти значения для пациента среднего возраста $9,9 \pm 3,6$ лет при отсутствии медикаментозной нагрузки приведены в табл. 2. Вычисления осуществляли по формуле: $Bet_* = y + 4,54 - 2,87ML + 1,34ASIT - 0,87GEN - 0,0199AGE / 0,00106$, где $y_* = \ln \cdot p_* / (1 - p_*)$, а p_* – одно из значений 25, 50 или 75%.

Как можно судить по результатам, приведенным в табл. 2, предсезонно-сезонная АСИТ увеличивает пороговые значения концентрации пыльцы (или уменьшает чувствительность пациентов к пыльце). Чувствительность к пыльце у мальчиков выше, чем у девочек (пороговые значения концентрации пыльцы у мальчиков ниже).

Дополнительные результаты исследования: нежелательных явлений не зарегистрировано.

Обсуждение

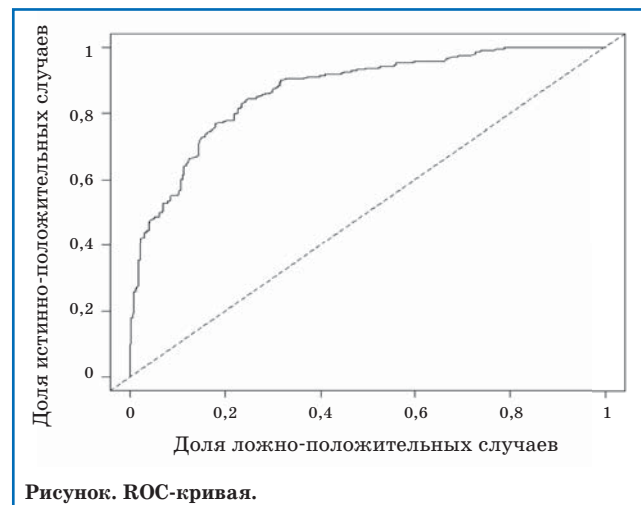
Таким образом, анализ внешних (концентрация пыльцы, медикаментозная нагрузка, АСИТ) и внутренних (возраст, пол) факторов позволил определить их вклад в формирование поллиноза и построить логит-модель вероятности появления клинических симптомов. Все включенные в модель переменные, а также логит-модель в целом оказались статистически значимыми на уровне значимости существенно менее 0,05. Проведенный ROC-анализ подтвердил прогностическую значимость логит-модели. Построенная логит-модель может быть использована для прогнозирования наличия симптомов. Определены точечные значения концентрации пыльцы за предыдущие сутки, определяющие развитие симптомов у 25%, 50% и 75% детей в зависимости от возраста и пола.

Обсуждение основного результата исследования. Несмотря на то, что в исследовании изучалось влияние пыльцы именно березы на

Таблица 2

Пороговые значения концентрации пыльцы

GEN	ASIT	Доля пациентов с симптомами		
		25%	50%	75%
Мальчик	Без АСИТ	293	1329	2366
Девочка	АСИТ	2378	3414	4451
Девочка	Без АСИТ	1114	2150	3186
Мальчик	АСИТ	1557	2593	3630



возникновение симптомов, из статистической обработки не исключали случаи сочетанной сенсibilизации к пыльце ольхи и/или лещины. По нашему мнению, это не могло существенно повлиять на конечный результат. Во-первых, известно, что пыльца березы, ольхи и лещины содержит общий мажорный аллерген Bet v1, ответственный за перекрестную реактивность [14]. Во-вторых, в период наблюдения с 28 апреля по 31 мая пыльцевые зерна лещины зарегистрированы не были, пыльца ольхи регистрировалась в крайне малых количествах, не более чем 2 п. з./м³ в сутки.

Использование процедуры intention-to-treat не может быть выполнено в нашем случае, так как у части скринированных пациентов не представлялось возможным четко дифференцировать инфекционные и аллергические симптомы ринита, эта неопределенность могла оказать существенное влияние на достоверность результатов.

В отдельных локальных зарубежных исследованиях было установлено, что при концентрации более 30 пыльцевых зерен березы в кубическом метре воздуха (п. з./м³) в сутки могут появляться первые симптомы у отдельных пациентов, а при значении более 80 п. з./м³ уже 90% страдающих поллинозом имеют клинические проявления [15]. Нам не удалось воспроизвести этот результат. Кроме того, установлено, что симптоматика может иметь отсроченный характер, нарастая на следующие сутки после воздействия пыльцы. Пороговые значения концентрации зависят от медикаментозной нагрузки, проведения АСИТ, возраста и пола пациента. АСИТ имеет более выраженный терапевтический эффект по сравнению с симптоматической медикаментозной терапией. Лица мужского пола более чувствительны к воздействию пыльцы. Этот факт подтверждается эпидемиологическими данными. Известно, что в детском возрасте мальчики чаще страдают аллергическими заболеваниями (в частности, бронхиальной астмой), чем девочки [16, 17]. Возможно, это связано с различиями в строении нижних дыхательных путей. В то же время, по данным И.И. Балаболкина и соавт. [18] и Л.С. Намазовой-Барановой [19], поллинозы чаще регистрируются среди девочек. По нашему мнению, анализ гендерных особенностей распространенности респираторных аллергических болезней необходимо провести для разных возрастных групп пациентов.

Ограничения исследования. Существует

множество факторов, помимо пыльцы, способных влиять на развитие симптомов поллиноза. Несмотря на то, что количественная характеристика пыльцевой нагрузки представляется очень существенной, ответ пациента зависит и от медикаментозного лечения, АСИТ, погодных условий. Кроме того, в реальной клинической практике трудно полностью исключить вероятность появления клинических изменений, сходных с симптомами СРК, но не связанных с воздействием пыльцевых аллергенов.

Заключение

Построена логит-модель вероятности появления симптомов СРК. Рассчитаны точечные значения концентрации пыльцы за предыдущие сутки, определяющие развитие симптомов у 25, 50 и 75% детей. Данное исследование позволило выявить ряд закономерностей формирования клинических симптомов поллиноза, связанных с гендерными различиями, возрастом пациентов, отсроченным характером клинического ответа.

Возможно применение данной модели для дальнейшего изучения особенностей формирования клинического ответа при поллинозе.

Источник финансирования и конфликт интересов: проект мониторинга пыльцы был проведен при финансовой поддержке фармацевтической компании Takeda; авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература

1. Аллергический риноконъюнктивит (клинические рекомендации). А.С. Лопатин ред. М.: Практическая медицина, 2016: 80.
2. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. М.: Оригинал-макет, 2015: 80.
3. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Мурадова О.И., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей. Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (1): 6–14.
4. Передкова Е.В. Поллиноз: проблема актуальна и сегодня. Пульмонология и оториноларингология. 2012; 3: 18–25.
5. Sofiev M, Bergmann K. Allergenic pollen a review at the production release, distribution and health impacts. Springer Science+Business Media Dordrecht, 2013: 217.
6. Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, Cheung DKM, Calderon MA, Turka LA, Phippard D, Durham SR. Basophil expression of diamine oxidase: A novel biomarker of allergen immunotherapy response. J. Allergy Clin. Immunology. 2015; 135 (4): 913–921.
7. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Jacobsen L, Malling HJ, Mosges R, Papadopoulos NG, Rak S, Rodriguez del Rio P, Valovirta E, Wahn U, Calderon MA. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy. 2014; 69: 854–867.
8. Минаева Н.В., Новоселова Л.В., Плахина К.В., Ширяева Д.М. Пыльцевая сенсibilизация и аэропаллинологический мониторинг в определении значимых аллергенов при раннем весеннем поллинозе. Российский аллергологический журнал. 2015; 2: 19–24.
9. Айвазян С.А. Методы эконометрики: учебник. М.: Магистр: ИНФРА – М, 2010: 512.
10. Левашева С.В., Эткина Э.И., Гурьева Л.Л., Бикташева А.Р., Якута С.Э., Данилова Л.Я. Прогностическая модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих атопическим дерматитом. Медицинский совет. 2016; 7: 132–135.
11. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression. 2013: 500.
12. EVIEWS 6 User's Guide II. URL: <http://www.twirpx.com/file/607768/> (дата обращения 28.06.17).
13. The Comprehensive R Archive Network. URL: <https://cran.r-project.org> (дата обращения 24.05.17).
14. Боков Д.О., Смирнов В.В. Аллергенный профиль полного экстракта пыльцы березы (*Betula Pendula* ROTH): изучение методологических подходов к идентификации и количественному определению мажорного белка Bet v1 методом ВЭЖХ/МС/МС. Химия растительного сырья. 2014; 2: 213–218.
15. Rapiejko P, Lipiec A, Wojdas A, Jurkiewicz D. Threshold pollen concentration necessary to evoke allergic symptoms. Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. 2004; 10 (3): 91–94.
16. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М.: Оригинал-макет, 2012: 184.
17. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011). А.С. Белевский, ред. М.: Российское респираторное общество, 2012: 108.
18. Балаболкин И.И., Короюкина И.П., Ксензова Л.Д. Поллинозы у детей. М.: Медицинская книга, 2004: 160.
19. Аллергия у детей: от теории к практике. Л.С. Намазова-Баранова, ред. М.: Союз педиатров России, 2010–2011: 668.