

Л.И. Ильенко¹, С.В. Богданова¹, С.Н. Денисова¹, Т.Б. Сенцова¹, О.В. Тарасова¹,
М.В. Гмошинская², Д.А. Ильяшенко¹, М.Ю. Белицкая³, И.В. Ворожко², И.И. Сидоров⁴

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСА МАТЕМАТИКО-СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
МЗ РФ, ²ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ³ГБУЗ Детская городская поликлиника № 10 ДЗМ,
⁴Университетская Клиника РНИМУ им. Н.И. Пирогова при ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, РФ



Благодаря развитию клинической медицины особый интерес исследователей сосредоточен на поиске маркеров прогноза заболевания. В этой связи представляются актуальными поиск прогностической значимости ряда антенатальных и постнатальных факторов риска развития пищевой аллергии (ПА) у детей и их оценка с использованием комплекса различных медико-статистических методов анализа. У 598 пар мать–дитя был проведен анализ клинико-анамнезистических факторов в антенатальном и постнатальном периодах, предрасполагающих к развитию ПА, с расчетом абсолютного риска, относительного риска, атрибутивного риска, популяционного атрибутивного риска, отношения шансов, индекса потенциального вреда, доверительного интервала, стандартной ошибки. Все наблюдаемые дети были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска ПА (экспонируемая выборка и неэкспонируемая выборка). Математико-статистический анализ антенатальных и постнатальных факторов риска ПА продемонстрировал, что эти факторы имели отрицательное воздействие у детей, как с отягощенным аллергологическим анамнезом, так и без отягощенной наследственности по аллергии. Однако у детей с неблагоприятным семейным аллергологическим анамнезом указанные факторы риска увеличивали частоту возможного развития ПА у детей.

Ключевые слова: беременность, новорожденные, факторы риска пищевой аллергии, математико-статистический анализ.

Цит.: Л.И. Ильенко, С.В. Богданова, С.Н. Денисова, Т.Б. Сенцова, О.В. Тарасова, М.В. Гмошинская, Д.А. Ильяшенко, М.Ю. Белицкая, И.В. Ворожко, И.И. Сидоров. Возможности прогнозирования пищевой аллергии у детей с использованием комплекса математико-статистических методов. Педиатрия. 2018; 97 (5): 54–60.

L.I. Ilyenko¹, S.V. Bogdanova¹, S.N. Denisova¹, T.B. Sentsova¹, O.V. Tarasova¹,
M.V. Gmoshinskaya³, D.A. Ilyashenko¹, M.Yu. Belitskaya², I.V. Vorozhko³, I.I. Sidorov⁴

POSSIBILITIES OF PREDICTING FOOD ALLERGY IN CHILDREN USING THE COMPLEX MATHEMATICAL AND STATISTICAL METHODS

¹Pirogov Russian National Research Medical University; ²Children's city polyclinic № 10; ³Federal Research Institute of Nutrition and Biotechnology; ⁴University Clinic of Pirogov Russian National Research Medical University at G.N. Speransky City Children's Hospital № 9, Moscow, Russia

Thanks to the development of clinical medicine, researchers are particularly interested in finding markers for disease prognosis. So, it is important to research prognostic significance of several antenatal and postnatal risk factors for the development of food allergy (FA) in children and

Контактная информация:

Денисова Светлана Николаевна – д.м.н., проф.
каф. госпитальной педиатрии № 2 педиатрического
факультета ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 123317, г. Москва,
Шмитовский проезд, 29
Тел.: (499) 259-01-08, E-mail: sndenisova@yandex.ru
Статья поступила 15.05.18,
принята к печати 31.08.18.

Contact Information:

Denisova Svetlana Nikolaevna – MD., prof. of
Hospital Pediatrics Department № 2, Pediatric
Faculty, Pirogov Russian National Research
Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow,
Ostrovityanova str., 1
Tel.: (499) 259-01-08, E-mail: sndenisova@yandex.ru
Received on May 15, 2018,
submitted for publication on Aug. 31, 2018

their evaluation using a set of different medical statistical methods of analysis. In 598 mother-child pairs, an analysis of clinical and anamnestic factors in the antenatal and postnatal periods predisposing to the development of FA was performed with the calculation of absolute risk (AR), relative risk (RR), attributive risk (AtR), population attributive risk (PAR), odds ratio (OR), index of potential harm (IPV), confidence interval (CI), standard error (S). All observed children were divided into 2 groups, depending on the presence or absence of a risk factor for FA (exposed sample and unexposed sample). Mathematical and statistical analysis of FA antenatal and postnatal risk factors showed that these factors had a negative impact in children, both with burdened allergic anamnesis and without any heredity for allergies. However, in children with an unfavorable family allergic history, these risk factors increased the frequency of possible FA development.

Keywords: pregnancy, newborns, food allergy risk factors, mathematical and statistical analysis.

Quote: L.I. Ilyenko, S.V. Bogdanova, S.N. Denisova, T.B. Sentsova, O.V. Tarasova, M.V. Gmoshinskaya, D.A. Ilyashenko, M.Yu. Belitskaya, I.V. Vorozhko, I.I. Sidorov. Possibilities of predicting food allergy in children using the complex mathematical and statistical methods. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 54–60.

Данные клинических наблюдений, представленные в доступной литературе, свидетельствуют об участии антенатальных и постнатальных факторов риска (ФР) в развитии пищевой аллергии (ПА), к которым относят патологическое течение беременности и родов, наличие соматической патологии у беременных, курение и др. Вышеуказанные антенатальные ФР имеют большое значение в реализации наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям (АЗ) [1–5]. В постнатальном периоде оказывают отрицательное влияние такие ФР, как позднее прикладывание к груди, искусственное вскармливание, а также раннее введение прикорма или продуктов, не соответствующих возрасту ребенка [6–8]. Однако прогностическая значимость каждого из указанных неблагоприятных ФР до настоящего времени не определена.

Благодаря развитию клинической медицины особый интерес исследователей сосредоточен на поиске маркеров прогноза заболевания. Для этого используются многочисленные инструментальные, лабораторные и другие методы исследования [9, 10]. Считается информативным и доказательным подходом к определению прогностических критериев любого заболевания, в т.ч. и ПА, применение статистического анализа изучаемых клинических и других показателей. При этом проводятся исследования количественных закономерностей с использованием математических моделей с последующей их статистической обработкой и систематизацией полученных данных. Вместе с тем при оценке результатов исследования в основном используются пакеты прикладных программ Statistica. Методы и алгоритмы, заложенные в эти программы, существуют давно и хорошо известны [11, 12]. Однако в последние годы появились публикации, критически оценивающие качество статистического анализа с использованием этих программ. В частности, при математической обработке полученных данных часто встречаются ошибки при неправомерном применении статистических критериев без учета множественных сравнений. Вместо достигнутых уровней значимости приводятся лишь сравнения с критическим значением критерия [13, 14].

В этой связи представляются актуальным поиск прогностической значимости ряда антенатальных и постнатальных ФР развития ПА у детей и их оценка с использованием комплекса различных медико-статистических методов анализа.

Материалы и методы исследования

Проводили изучение воздействия антенатальных и постнатальных потенциальных ФР развития ПА у 598 наблюдаемых пар мать–дети с определением степени их значимости в реализации возможного развития АЗ у ребенка. Отягощенный анамнез по АЗ был у 213 детей, неотягощенный – у 385. В каждой из этих групп проводили расчет частоты возможного появления ПА с учетом воздействия дополнительных наиболее значимых ФР.

Согласно определению [11, 15, 16], «риск» – это сочетание факторов, которые повышают вероятность возникновения, прогрессирования и рецидивирования заболевания. К значимым факторам риска ПА у детей относили наличие соматической патологии у матерей, особенности течения беременности и родов у них, раннего неонатального периода, характера вскармливания младенцев, сроков введения прикорма. При проведении исследования у наблюдаемых детей было выделено 22 наиболее известных и значимых клинических ФР развития ПА с учетом семейного анамнеза.

У 598 пар мать–дети был проведен анализ клинико-анамнестических факторов в антенатальном и постнатальном периодах, предрасполагающих к развитию ПА, с расчетом абсолютного риска (АР), относительного риска (ОР), атрибутивного риска (АТР), популяционного атрибутивного риска (ПАР), отношения шансов (ОШ), индекса потенциального вреда (ИПВ), доверительного интервала (ДИ), стандартной ошибки (S) [11, 12, 16].

Для этого анализа все наблюдаемые дети были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ФР (экспонируемая выборка и неэкспонируемая выборка). При использовании данных методов расчета под «риском» понимали ожидаемую частоту заболевания, возникающую от воздействия неблагоприятного фактора.

Абсолютный риск (АР) – доля больных от объема группы. Рассчитывается для экспонируемых и неэк-

Роль антенатальных ФР развития ПА у детей при расчете абсолютного риска

Факторы риска	Исследуемый эффект у детей с отягощенным и неотягощенным аллергологическим анамнезом					
	АРэ	Сэ	ДИэ	АРн	Сн	ДИн
Анемия	0,53	0,07	0,53±0,13	0,39	0,02	0,39±0,03
Ранний гестоз	0,51	0,03	0,51±0,059	0,36	0,02	0,36±0,03
Патология ЖКТ у матери	0,55	0,04	0,5±0,07	0,39	0,02	0,39±0,03
Угроза прерывания беременности	0,54	0,05	0,54±0,09	0,37	0,02	0,37±0,03
Медикаментозная терапия	0,57	0,04	0,57±0,07	0,34	0,02	0,34±0,03
Гормональная терапия	0,56	0,04	0,56±0,07	0,38	0,02	0,38±0,03
Нефропатия	0,58	0,14	0,58±0,27	0,4	0,02	0,4±0,03
Задержка внутриутробного развития	0,54	0,1	0,54±0,196	0,39	0,02	0,39±0,03
Фетоплацентарная недостаточность	0,57	0,1	0,57±0,196	0,39	0,02	0,39±0,03
Вирусные инфекции	0,53	0,07	0,53±0,13	0,39	0,02	0,39±0,03
Поздний гестоз	0,53	0,1	0,53±0,196	0,39	0,02	0,39±0,03

Здесь и в табл. 2: АРэ – экспонируемая выборка детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, АРн – неэкспонируемая выборка детей с неотягощенным аллергологическим анамнезом, ДИэ и ДИн – доверительный интервал абсолютного риска в экспонируемой и неэкспонируемой выборке детей, Сэ и Сн – стандартная ошибка абсолютного риска в экспонируемой и неэкспонируемой выборке детей.

спонируемых лиц. Вычисляется риск развития заболевания, если имеется или отсутствует ФР.

Атрибутивный риск (АтР) – дополнительные случаи развития заболевания, связанные с воздействием ФР. Он определяется как разность заболеваемости для экспонируемых лиц (имеющих ФР) и заболеваемости для неэкспонируемых лиц (не имеющих ФР).

Популяционный атрибутивный риск (ПАР) – разница риска в популяции и в группе, не имеющих ФР, характеризует популяционную составляющую риска.

Относительный риск (ОР) демонстрирует силу взаимосвязи между воздействием и заболеванием и представляет собой отношение частоты наблюдаемого исхода у лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию ФР. К наиболее значимым факторам были отнесены признаки ОР, значение которых превышало 1.

Отношение шансов (ОШ) – отношение шансов, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет.

Доверительный интервал (ДИ) – колебание значений в популяции означает, что измерения лежат в пределах интервала.

Стандартная ошибка (S) показывает, как среднее значение из выборки близко к среднему значению в популяции.

Индекс потенциального вреда (ИПВ) – число лиц, которое было подвержено воздействию вредного фактора для развития одного неблагоприятного исхода.

Для осуществления экспонируемой и неэкспонируемой выборки ФР было произведено построение таблицы сопряженности. В таблице сопряженности строки и столбцы располагали в определенном порядке, чтобы показатели, рассчитанные в дальнейшем, имели смысл и были корректно интерпретированы. Первая строка отводилась для группы, на которую было оказано исследуемое воздействие – ФР (например, патологическое течение беременности, родов). Вторая строка содержала результаты, где исследуемый ФР отсутствовал.

Таким образом, первой была группа, представляющая исследовательский интерес, т.е. та группа, объекты которой подвергались ФР, который нужно было исследовать. Во второй строке находились результаты, полученные в группе, с которой было произведено сравнение эффекта. В первом столбце записывали, сколько раз интересующее нас явление (например, отягощенный аллергологический анамнез) было зарегистрировано в первой и второй группах, во втором столбце – сколько раз оно отсутствовало (например, неотягощенный аллергологический анамнез), т.е. результаты, касающиеся интересующего нас явления, находились в первом столбце. По таблицам сопряженности были произведены расчеты 11 наиболее часто встречающихся ФР в антенатальном периоде и 11 ФР, наиболее значимых в постнатальном периоде.

Обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере. Производили расчет средних значений признака (M), стандартных ошибок среднего признака (m), средних квадратичных отклонений (σ) [11].

Результаты

Анализ показателей абсолютного риска у детей с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом по аллергии (АРэ и АРн) показал, что среди изученных антенатальных ФР развития ПА у детей наиболее неблагоприятными были медикаментозная терапия в период гестации у беременных, прием гормональных препаратов у них при патологическом течении беременности, фетоплацентарная недостаточность, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у матери. Однако у детей с неблагоприятным семейным анамнезом по сравнению с детьми без отягощенного аллергологического анамнеза указанные ФР увеличивали частоту возможного развития ПА у детей (табл. 1).

Анализ постнатальных ФР с использованием вышеуказанного метода статистического рас-

Роль постнатальных ФР развития ПА у детей при расчете абсолютного риска

Факторы риска	Исследуемый эффект у детей с отягощенным и неотягощенным аллергологическим анамнезом					
	АРэ	Сэ	ДИэ	АРн	Сн	ДИн
Патология родов	0,7	0,14	0,7±0,27	0,39	0,02	0,39±0,03
Искусственное вскармливание	0,52	0,03	0,52±0,05	0,3	0,02	0,3±0,03
Раннее введение прикорма	0,53	0,03	0,53±0,05	0,32	0,02	0,32±0,03
Сопутствующая соматическая патология у детей	0,51	0,14	0,51±0,27	0,48	0,02	0,48±0,03
Масса тела при рождении менее 3 кг	0,47	0,07	0,47±0,13	0,39	0,02	0,39±0,03
Масса тела при рождении более 4 кг	0,59	0,1	0,59±0,196	0,39	0,02	0,39±0,03
Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза	0,53	0,08	0,53±0,15	0,39	0,02	0,39±0,03
Позднее прикладывание к груди	0,49	0,03	0,49±0,05	0,31	0,02	0,31±0,03
Кесарево сечение	0,54	0,1	0,54±0,196	0,39	0,02	0,39±0,03
Родостимуляция	0,5	0,03	0,5±0,05	0,34	0,02	0,34±0,03
Прием лекарственных средств кормящими матерями	0,51	0,05	0,51±0,098	0,38	0,02	0,38±0,03

чета (АРэ и АРн) показал, что высокая частота абсолютного риска развития ПА наблюдалась у детей, рожденных при патологическом течении родов, массе тела при рождении более 4 кг и менее 3 кг, оперативном родоразрешении, раннем введении прикорма, при перинатальном поражении ЦНС гипоксически-ишемического генеза, искусственном вскармливании, приеме матерью медикаментозных средств в период лактации. Значимость перечисленных ФР развития ПА была выше у детей с неблагоприятным семейным анамнезом по сравнению с детьми без отягощенного аллергологического анамнеза (табл. 2).

Были рассчитаны абсолютные показатели возможного развития ПА в группах детей с отягощенным и неотягощенным аллергологическим анамнезом (табл. 3). Насколько существенный вклад вносит данный ФР в увеличение развития ПА рассчитывали при помощи атрибутивного риска (АТР), который характеризует ту часть риска развития болезни, которая связана с дан-

ным ФР и объясняется им. Далее с помощью относительного риска (ОР) можно показать силу связи между воздействующим ФР и исходом, т.е. во сколько раз увеличивается риск возникновения ПА от воздействия неблагоприятного ФР.

При анализе удельного вклада каждого из ФР в развитии ПА, по данным атрибутивного риска (АТР), наибольшее влияние в антенатальном периоде оказывали следующие факторы: медикаментозная терапия (23%), гормональная терапия (18%), нефропатия (18%), фетоплацентарная недостаточность (18%), угроза прерывания беременности (17%), патология ЖКТ у матери (16%), ранний гестоз (15%).

На основании полученных математико-статистических данных к числу наиболее значимых ФР были отнесены информативные признаки, у которых показатель относительного риска (ОР) был более или равен 1. К антенатальным ФР были отнесены медикаментозная гормональная терапия в период гестации (1,67 и 1,47 соот-

Таблица 3

Роль постнатальных ФР развития ПА у детей при расчете абсолютного риска

Факторы риска	Исследуемый эффект: отягощенный и неотягощенный аллергологический анамнез					
	АТР	S АТР	ДИ АТР	ОР	S ОР	ДИ ОР
Анемия	0,14	0,07	0,14±0,13	1,35	0,57	1,35±0,73
Ранний гестоз	0,15	0,04	0,15±0,078	1,41	0,66	1,41±0,76
Патология ЖКТ у матери	0,16	0,04	0,16±0,07	1,41	0,1	1,41±0,84
Угроза прерывания беременности	0,17	0,04	0,17±0,078	1,45	0,11	1,45±0,83
Медикаментозная терапия	0,23	0,04	0,23±0,078	1,67	0,99	1,67±0,98
Гормональная терапия	0,18	0,04	0,18±0,07	1,47	0,11	1,47±0,82
Нефропатия	0,18	0,14	0,18±0,27	1,45	0,25	1,45±0,73
Задержка внутриутробного развития	0,15	0,1	0,15±0,196	1,38	0,18	1,38±0,78
Фетоплацентарная недостаточность	0,18	0,1	0,18±0,196	1,46	0,96	1,46±0,77
Вирусные инфекции	0,14	0,07	0,14±0,13	1,35	0,37	1,35±0,8
Поздний гестоз	0,14	0,1	0,14±0,13	1,35	0,38	1,35±0,93

Роль постнатальных ФР развития ПА у детей при расчете атрибутивного и относительного риска

Факторы риска	Исследуемый эффект: отягощенный и неотягощенный аллергологический анамнез					
	АтР	S АтР	ДИ АтР	ОР	S ОР	ДИ ОР
Патология родов	0,32	0,1	0,32±0,196	1,84	0,1	1,84±0,78
Искусственное вскармливание	0,22	0,03	0,22±0,05	1,73	0,1	1,73±0,79
Раннее введение прикорма	0,21	0,03	0,21±0,05	1,65	0,1	1,65±0,81
Сопутствующая соматическая патология у детей	0,03	0,08	0,03±0,15	1,06	0,18	1,06±0,95
Масса тела при рождении менее 3 кг	0,08	0,07	0,08±0,13	1,2	0,15	1,2±0,86
Масса тела при рождении более 4 кг	0,2	0,1	0,2±0,196	1,02	0,1	1,02±0,98
Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза	0,14	0,08	0,14±0,15	1,35	0,16	1,35±0,81
Позднее прикладывание к груди	0,18	0,03	0,18±0,05	1,58	0,11	1,58±0,81
Кесарево сечение	0,15	0,1	0,15±0,196	1,38	0,23	1,38±0,76
Родостимуляция	0,16	0,03	0,16±0,05	1,47	0,1	1,47±0,83
Прием лекарственных средств кормящими матерями	0,13	0,04	0,13±0,07	1,34	0,11	1,34±0,84

ветственно), фетоплацентарная недостаточность (1,46), нефропатия беременных (1,45), угроза прерывания беременности (1,45), патология ЖКТ у матери (1,41) и ранний гестоз (1,41) (табл. 3).

К числу наиболее значимых постнатальных ФР были отнесены информативные признаки, у которых показатель относительного риска (ОР) был более или равен 1. Как показали проведенные расчеты, наиболее значимыми постнатальными ФР являлись патология родов (1,84), искусственное вскармливание (1,73), раннее введение прикорма (1,65), позднее прикладывание к груди (1,58), родостимуляция (1,47), оперативное родоразрешение (1,38) и прием медикаментозных средств кормящими матерями (1,34).

При анализе удельного веса каждого из ФР в развитии ПА, по данным атрибутивного риска (АтР), наибольшее влияние в постнатальном периоде оказывали патология родов (32%), искусственное вскармливание (22%), раннее введение прикорма (21%), масса тела при рож-

дении более 4 кг (20%), позднее прикладывание к груди (18%), родостимуляция (16%), оперативное родоразрешение (15%), прием медикаментозных средств кормящими матерями (13%) (табл. 4).

При расчете отношения шансов (ОШ) к прогностически значимым антенатальным ФР развития ПА у детей были отнесены медикаментозная (2,53) и гормональная (2,08) терапия в период гестации, фетоплацентарная недостаточность (2,07), патология ЖКТ у беременной (2), нефропатия (2), угроза прерывания беременности (1,97) и ранний гестоз (1,87).

К увеличению частоты развития ПА во всей популяции (ПАР) детей приводило использование медикаментозной (на 6%) и гормональной (на 2%) терапии в период гестации, ранний гестоз (на 4%), угроза прерывания беременности (на 3%).

По данным индекса потенциального вреда (ИПВ), ПА может появиться у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом в зависимости от влияния следующих факторов:

Таблица 5

Роль антенатальных ФР развития ПА у детей при расчете отношения шансов, популяционного риска и индекса потенциального вреда

Факторы риска	Исследуемый эффект: отягощенный и неотягощенный аллергологический анамнез						ИПВ
	ОШ	S ОШ	ДИ ОШ	ПАР	S ПАР	ДИ ПАР	
Анемия	1,77	0,3	1,77±0,7	1	0,03	1±0,05	7,14
Ранний гестоз	1,87	0,44	1,87±0,71	4	0,03	4±0,05	6,6
Патология ЖКТ у матери	2	0,41	2±0,72	1	0,03	1±0,05	6,25
Угроза прерывания беременности	1,97	0,37	1,97±0,7	3	0,03	3±0,05	5,8
Медикаментозная терапия	2,53	0,42	2,53±0,8	6	0,03	6±0,05	4,3
Гормональная терапия	2,08	0,31	2,08±0,8	2	0,03	2±0,05	5,55
Нефропатия	2	0,14	2±0,7	0,1	0,03	0,1±0,05	5,5
Задержка внутриутробного развития	1,78	0,22	1,78±0,71	1	0,03	1±0,05	6,6
Фетоплацентарная недостаточность	2,07	0,2	2,07±0,65	1	0,03	1±0,05	5,5
Вирусные инфекции	1,77	0,3	1,77±0,7	1	0,03	1±0,05	7,14
Поздний гестоз	1,73	0,14	1,73±0,76	0,1	0,03	0,1±0,05	7,14

Роль постнатальных ФР развития ПА у детей при расчете отношения шансов, популяционного риска и индекса потенциального вреда

Факторы риска	Исследуемый эффект: отягощенный и неотягощенный аллергологический анамнез						ИПВ
	ОШ	S ОШ	ДИ ОШ	ПАР	S ПАР	ДИ ПАР	
Патология родов	3,8	0,22	3,8±0,72	2	0,03	2±0,05	3,16
Искусственное вскармливание	2,21	0,48	2,21±0,89	10	0,03	10±0,05	4,5
Раннее введение прикорма	2,3	0,47	2,3±0,82	8	0,03	8±0,05	4,76
Сопутствующая соматическая патология у детей	1,63	0,23	1,63±0,72	1	0,03	1±0,05	33
Масса тела при рождении менее 3 кг	1,68	0,29	1,68±0,7	1	0,03	1±0,05	12,5
Масса тела при рождении более 4 кг	2,19	0,2	2,19±0,8	1	0,03	1±0,05	5
Перинатальные поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза	1,72	0,07	1,72±0,84	1	0,03	1±0,05	7,1
Позднее прикладывание к груди	2,24	0,48	2,24±0,69	9	0,03	9±0,05	5,55
Кесарево сечение	1,8	0,2	1,8±0,72	1	0,03	1±0,05	6,66
Родостимуляция	1,9	0,23	1,9±0,7	6	0,03	6±0,05	6,25
Прием лекарственных средств кормящими матерями	1,6	0,36	1,6±0,69	2	0,03	2±0,05	7,69

медикаментозной терапии в период гестации – у каждого 4-го ребенка, использование гормональной терапии в период гестации – у каждого 5-го ребенка, угроза прерывания беременности, нефропатия, фетоплацентарная недостаточность – у каждого 5-го младенца, задержка внутриутробного развития, ранний гестоз, патология ЖКТ у матери – у каждого 6-го ребенка, анемия, вирусные инфекции, поздний гестоз в период беременности – у каждого 7-го младенца (табл. 5).

Прогностически значимыми постнатальными ФР развития ПА у детей при расчете отношения шансов (ОШ) являлись факторы, показатель которых был более 1. К таким ФР относились патология родов (3,8), позднее прикладывание к груди (2,24), раннее введение прикорма (2,23), искусственное вскармливание (2,21), масса тела при рождении более 4 кг (2,19), родостимуляция (1,9).

При математико-статистическом анализе влияния постнатальных ФР на популяцию (ПАР) было получено, что искусственное вскармливание может приводить к увеличению частоты развития ПА в популяции на 10%, позднее прикладывание к груди – на 9%, раннее введение прикорма – на 8%, родостимуляция – на 6%, патология родов и прием лекарственных средств кормящими матерями – на 2%.

По данным индекса потенциального вреда (ИПВ), ПА может развиваться у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом при влиянии следующих ФР: патология родов у матери – у каждого 3-го ребенка, искусственное вскармливание и раннее введение прикорма – у каждого 4-го младенца, позднее прикладывание к груди и масса тела при рождении более 4 кг – у каждого 5-го ребенка, оперативное родоразрешение и родостимуляция – у каждого 6-го, прием лекар-

ственных средств матерями и перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза – у каждого 7-го, масса тела при рождении менее 3 кг – у каждого 12-го ребенка (табл. 6).

Обсуждение

На основании полученных данных исследования с помощью математико-статистических методов анализа антенатальных ФР развития ПА можно констатировать, что медикаментозная терапия, прием гормональных препаратов в период гестации при патологическом течении беременности, фетоплацентарная недостаточность, патология ЖКТ у беременной являются наиболее существенными показателями риска развития ПА у детей, как с отягощенным аллергологическим анамнезом, так и у детей без отягощенной наследственности по аллергии. Однако у детей с неблагоприятным семейным аллергологическим анамнезом указанные ФР увеличивали частоту развития ПА у детей. При анализе постнатальных неблагоприятных ФР высокая частота абсолютного риска развития ПА наблюдалась у детей, рожденных при патологическом течении родов, массе тела при рождении более 4 кг и менее 3 кг, раннем введении прикорма, перинатальном поражении ЦНС гипоксически-ишемического генеза, искусственном вскармливании, приеме матерью медикаментозных средств в период лактации.

Анализ показателей индекса потенциального вреда (ИПВ) показал, что с высокой долей вероятности (у каждого 4–5-го рожденного ребенка) ПА может развиваться у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом при влиянии следующих неблагоприятных ФР: медикаментозная терапия, особенно гормональная, в период гестации, нефропатия и фетоплацентарная недо-

статочность. При изучении ИПВ постнатальных ФР с большей долей вероятности у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом возрастает влияние следующих ФР (у каждого 3–5-го рожденного ребенка): патологическое течение родов, искусственное вскармливание и, раннее введение прикорма, позднее прикладывание к груди и масса тела при рождении более 4 кг.

Имеющиеся в литературе данные о неблагоприятных ФР развития ПА у детей в основном носят описательный характер [17–19], в то время как в нашем исследовании на основании принципов доказательной медицины с помощью математико-статистических методов разработаны антенатальные и постнатальные прогностические критерии возможного развития ПА у детей.

Заключение

Таким образом, в последнее десятилетие сформировались новые требования к профилактике ПА у детей, основанные на анализе выяв-

ленных ФР, значимость которых доказывается с помощью комплекса различных математико-статистических методов. Данный методологический подход позволяет своевременно прогнозировать и выработать критерии формирования групп риска по развитию ПА для оптимизации профилактических мероприятий как у детей, так и у будущих матерей.

Источник финансирования: работа выполнена без финансовой поддержки.

Конфликт интересов: конфликта интересов ни у одного из авторов нет.

Plenko L.I.  0000-0001-8375-4569
 Bogdanova S.V.  0000-0003-4808-8788
 Denisova S.N.  0000-0003-4854-1925
 Sentsova T.B.  0000-0002-3991-4702
 Tarasova O.V.  0000-0001-6434-7159
 Gmoshinskaya M.V.  0000-0002-9932-4720
 Plyashenko D.A.  0000-0001-5382-2161
 Belitskaya M.Yu.  0000-0001-9882-8962
 Vorozhko I.V.  0000-0003-2529-9152
 Sidorov I.I.  0000-0002-5329-5178

Литература

1. Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*. 2018; 48 (4): 403–414. doi: 10.1111/cea.13091.
2. Gerlich J, Benecke N, Peters-Weist AS, Heinrich S, Roller D, Genuneit J, Weinmayr G, Windstetter D, Dressel H, Range U, Nowak D, von Mutius E, Radon K, Vogelberg C. Pregnancy and perinatal conditions and atopic disease prevalence in childhood and adulthood. *Allergy*. 2018; 73 (5): 1064–1074. doi: 10.1111/all.13372.
3. Liu X, Andersen SL, Olsen J, Agerbo E, Schläinssen V, Dharmage SC, Munk-Olsen T. Maternal hypothyroidism in the perinatal period and childhood asthma in the offspring. *Allergy*. 2018; 73 (4): 932–939. doi: 10.1111/all.13365.
4. Danielewicz H, Myszczyzyn G, Dębińska A, Myszkal A, Boznański A, Hirnle L. Diet in pregnancy—more than food. *Eur. J. Pediatr*. 2017; 176 (12): 1573–1579. doi: 10.1007/s00431-017-3026-5.
5. Shinohara M, Matsumoto K. Fetal Tobacco Smoke Exposure in the Third Trimester of Pregnancy Is Associated with Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome in Infancy. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol*. 2017; 30 (3): 155–162. doi: 10.1089/ped.2017.0758.
6. Klopp A, Vehling L, Becker AB, Subbarao P, Mandhane PJ, Turvey SE, Lefebvre DL, Sears MR; CHILD Study Investigators, Azad MB. Modes of Infant Feeding and the Risk of Childhood Asthma: A Prospective Birth Cohort Study. *J. Pediatr*. 2017; 190: 192–199.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.012.
7. Berents TL, Carlsen KCL, Mowinckel P, Skjerven HO, Rolfsjord LB, Nordhagen LS, Kuenshagen B, Hunderi JOG, Bradley M, Thorsby PM, Carlsen KH, Gjersvik P. Weight-for-length, early weight-gain velocity and atopic dermatitis in infancy and at two years of age: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2017; 17 (1): 141. doi: 10.1186/s12887-017-0889-9.
8. Heinrich J. Modulation of allergy risk by breast feeding. *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care*. 2017; 20 (3): 217–221. doi: 10.1097/MCO.0000000000000366.
9. Harris S, Shi S, Brealey D, MacCallum NS, Denaxas S, Perez-Suarez D, Ercole A, Watkinson P, Jones A, Ashworth S, Beale R, Young D, Brett S, Singer M. Critical Care Health Informatics Collaborative (CCHIC): Data, tools and methods for reproducible research: A multi-centre UK intensive care database. *Int. J. Med. Inform.* 2018; 112: 82–89. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2018.01.006.
10. Dang H, Stayman JW, Xu J, Zbijewski W, Sisniega A, Mow M, Wang X, Foos DH, Aygun N, Koliatsos VE, Siewerdsen JH. Task-based statistical image reconstruction for high-quality cone-beam CT. *Phys. Med. Biol*. 2017; 62 (22): 8693–8719. doi: 10.1088/1361-6560/aa90fd.
11. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1978: 280.
12. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-медиа, 2001: 256.
13. Taffé P, Peng M, Stagg V, Williamson T. Method Compare: An R package to assess bias and precision in method comparison studies. *Stat. Methods Med. Res.* 2018 Jan 1: 962280218759693. doi: 10.1177/0962280218759693.
14. Kee Y, Liu Z, Zhou L, Dimov A, Cho J, de Rochefort L, Seo JK, Wang Y. Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) Algorithms: Mathematical Rationale and Computational Implementations. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2017; 64 (11): 2531–2545. doi: 10.1109/TBME.2017.2749298.
15. Максимов С.А., Зинчук С.Ф., Давыдова Е.А., Зинчук В.Г. Риски и их оценки в медико-биологических исследованиях. Методические рекомендации. Кемерово, 2010: 15.
16. Середина Е.Е. Прогноз и возможность дифференцированного подхода к профилактике аллергии у детей первого года жизни из групп высокого риска по аллергопатологии: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Смоленск, 2011: 31.
17. Örtqvist AK, Lundholm C, Halfvarson J, Ludvigsson JF, Almqvist C. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gut*. 2018 Jan 10. pii: gutjnl-2017-314352. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314352.
18. Пенкина Н.И. Распространенность, факторы риска и течение атопического дерматита у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Ижевск, 2006.
19. Kikkawa T, Yorifuji T, Fujii Y, Yashiro M, Okada A, Ikeda M, Doi H, Tsukahara H. Birth order and paediatric allergic disease: A nationwide longitudinal survey. *Clin. Exp. Allergy*. 2018 Jan 25; 48 (5): 577–585. doi: 10.1111/cea.13100.