

© Коллектив авторов, 2010

Л.С. Калагина, В.М. Сморкалова, Т.И. Зобкова

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ЛЕГКОЙ ФОРМЫ ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ

Нижегородская медицинская академия, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского  
– Национальный исследовательский университет, инфекционная больница № 23, г. Нижний Новгород, РФ

Целью изучения было прогнозирование исходов гепатита В (ГВ) у детей по показателям острого периода болезни. Под наблюдением находились 68 детей в возрасте 3–14 лет, больных ГВ. Половина из них были мальчики (52,94%). У 39 детей по данным аллергологического анамнеза имела место пищевая аллергия (ПА), у 13 – наследственность, отягощенная аллергическими заболеваниями, или атопическая аномалия конституции, а также их сочетание. У всех детей отмечалась легкая желтушная форма ГВ. Все больные ГВ находились на традиционной (базисной) терапии. В прогнозировании исходов ГВ у детей применен анализ деревьев классификации, рассматривались 23 переменные, включающие анамнестические, клинические и лабораторные показатели острого периода болезни. Установлена высокая значимость наличия у детей ПА в прогнозировании затяжного течения ГВ.

**Ключевые слова:** гепатит В, дети, деревья классификации, исходы, пищевая аллергия.

The goal of present study was to give the prognosis of hepatitis B (HB) outcome, based on laboratory parameters in acute period. Authors examined 68 children with HB aged 3–14 year (males – 52,94%). 39 patients had history of food allergy (FA), 13 – positive family history of allergic diseases and/or mild signs of allergic dermatitis during period of weaning. All the patients had moderate HB variant with jaundice and received routine therapy. Classification of tree analysis was used for the prognosis. Authros analyzed 23 variable quantities, including data of patient's history, clinical and laboratory signs of acute period. The study showed high significance of FA presence in prognosis of protracted HB course.

**Key words:** hepatitis B, classification tress, outcomes, food allergy.

Гепатит В (ГВ) в этиологической структуре хронических гепатитов у детей составляет более половины – 56% [1]. При хроническом течении ГВ у детей описаны цирроз печени и гепатокарцинома [1, 2]. Значительное влияние на исходы ГВ у детей оказывают возраст, сопутствующие заболевания [3]. Прогнозирование затяжного и хронического течения ГВ у детей, совершенствование терапии и диспансеризации являются важнейшими задачами здравоохранения.

Среди методов, используемых при проведении разведочного анализа данных, одним из наиболее важных является метод построения и анализа деревьев классификации [4]. В программе «Деревья классификации» реализованы методы построения бинарных деревьев классификации, основанных на ветвлении по одной переменной с использованием переменных категориального и порядкового типа. Деревья классификации отно-

сятся к графическим методам статистики. Изучение деревьев классификации не слишком распространено в вероятностно-статистическом распознавании образов. Однако, как метод разведочного анализа, по мнению исследователей, они не знают себе равных.

Цель исследования – установить ведущие переменные прогноза затяжного течения легкой формы ГВ у детей среди анамнестических, клинических и «рутинных» лабораторных показателей острого периода болезни.

Под наблюдением находились 68 детей в возрасте от 3 до 14 лет, больных ГВ. Половина из них были мальчики (52,94%). На основании данных углубленного аллергологического анамнеза среди детей, больных ГВ, были выделены 3 группы: с пищевой аллергией (ПА) – 1-я группа (39 детей), с факторами риска по развитию атопии (отягощенность наследственности аллергичес-

### Контактная информация:

Калагина Людмила Сергеевна – к.м.н., асс. каф. детских инфекций Нижегородской медицинской академии

Адрес: 603005 г. Н. Новгород, пл. Минина, 10/1

Тел.: (831) 439-09-43, 439-06-43, E-mail: kalaginal@mail.ru

Статья поступила 29.11.10, принята к печати 25.01.12.

кими заболеваниями или аномалией конституции) – 2-я группа (13 детей), без ПА и факторов риска по развитию атопии – 3-я группа (16 детей) (контрольная группа). ПА у детей была документирована данными предшествующего наблюдения аллергологического кабинета. Во всех случаях отмечалась полисенсibilизация одновременно к двум или трем пищевым продуктам, наиболее часто на употребление сладкого, яиц и молока. У всех детей ПА имела кожные проявления (крапивница или атопический дерматит), в единичных случаях сочетающиеся с бронхиальной астмой (2,6%). Наличие ПА у детей условно обозначалось как 10, факторов риска развития атопии – как 2, а их отсутствие – как 1. В прогнозировании исходов ГВ у детей через 3 месяца после выписки из стационара (выздоровление, гепатомегалия, затяжное течение болезни) также рассматривали показатели при поступлении в стационар 23 переменных, включающих возраст и пол ребенка, наличие сопутствующих заболеваний, продолжительность продромального периода болезни, наличие абдоминального болевого синдрома, респираторного синдрома, рвоты, лихорадки  $>38^{\circ}\text{C}$ , сыпи на коже, показатели общего анализа крови (ОАК), реакции мочи (в общем анализе мочи – ОАМ), показатели биохимического анализа крови (общий билирубин, активность АЛТ и тимоловой пробы). Вышеперечисленные показатели были представлены в общепринятых единицах измерения. В зависимости от влияния переменных на исход заболевания их ранг был оценен по шкале от 0 до 100.

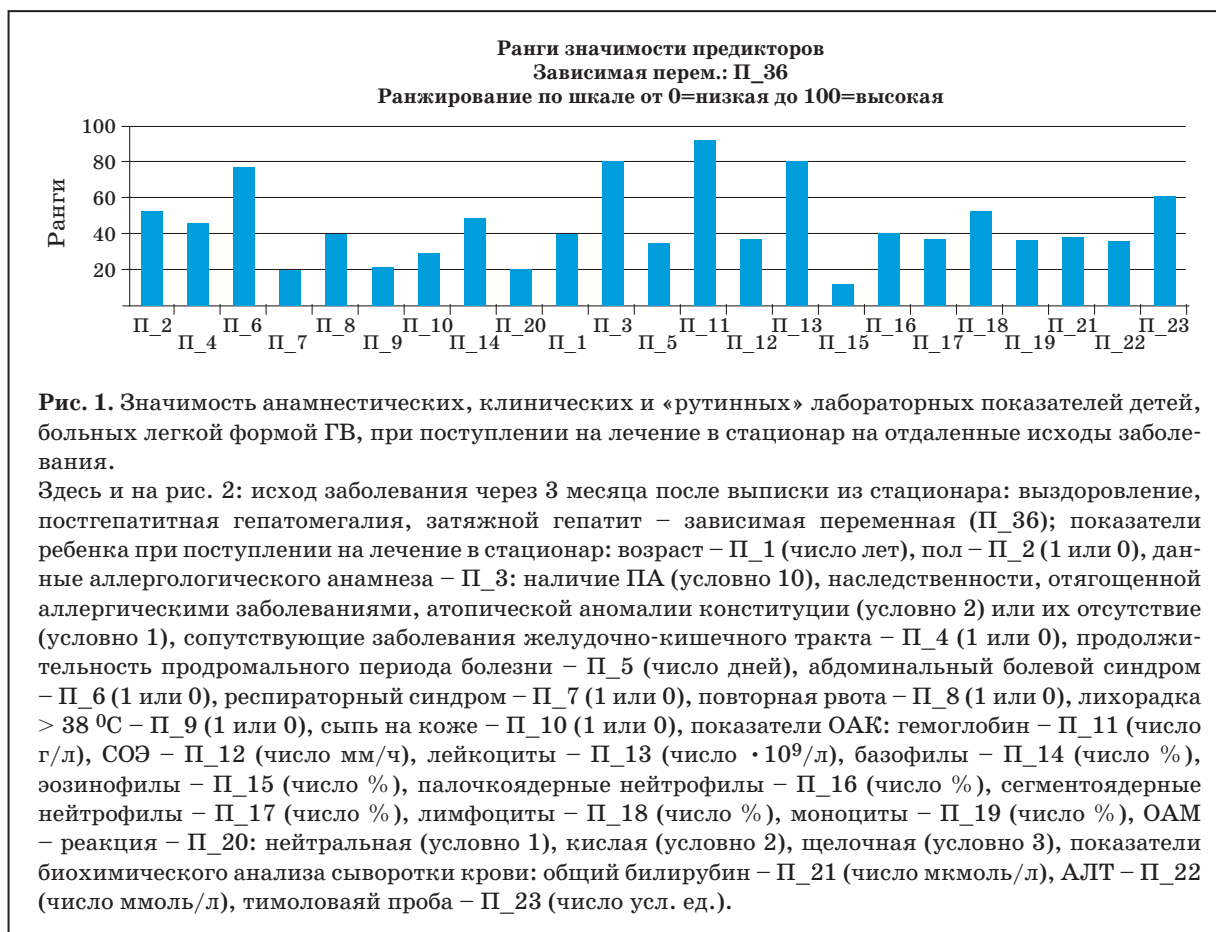
Все больные ГВ имели легкую желтушную форму болезни. Диагноз ГВ у детей ставили по общепринятым клиническим, лабораторным и эпидемиологическим тестам в соответствии с приказом № 408 от 12.07.1989, подтверждая этиологию заболевания во всех случаях обнаружением в сыворотке крови специфических маркеров HBV методом иммуноферментного анализа (ИФА) с тест-системами института эпидемиологии и микробиологии г. Нижнего Новгорода (НИИЭМ).

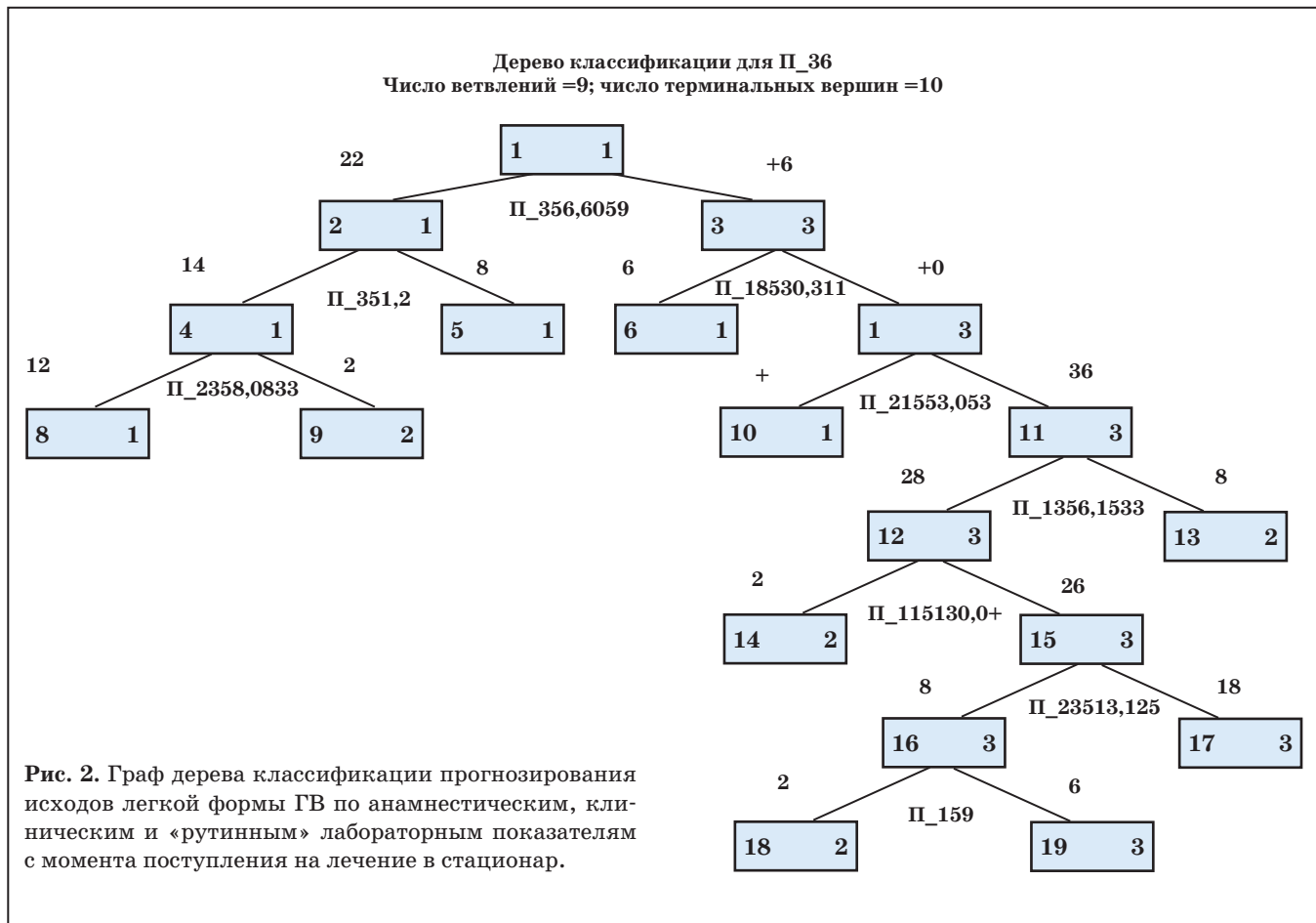
Все больные ГВ находились на стандартной (базисной) терапии.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета программ STATISTIKA 6.0. Применена программа деревьев классификации для прогнозирования отдаленных исходов ГВ у детей по 23-м переменным с поступления на лечение в стационар.

На рис. 1 представлены значимости влияния (ранги) показателей детей, больных ГВ, при поступлении на лечение в стационар (переменные 1 – 23) на отдаленные исходы заболевания – через 3 месяца после выписки из стационара: выздоровление, гепатомегалия и затяжное течение болезни (переменная 36). Наибольшее влияние на исходы ГВ оказали 4 переменные (ранг более 60) из 23 (ранг от 0 до 100): показатели гемоглобина, число лейкоцитов в ОАК, данные аллергологического анамнеза и наличие абдоминального болевого синдрома в остром периоде ГВ.

Как видно на рис. 2, полученное дерево классификации имеет 9 ветвлений и 10 терминальных вершин.





Терминальные вершины иногда называют листьями. Началом дерева считается самая верхняя решающая вершина, которую иногда называют корнем дерева. На рис. 2 она расположена в верхнем левом углу и помечена цифрой 1 в левом верхнем углу квадрата. Первоначально исходы заболевания у всех больных приписываются к этой корневой вершине – предполагаются – и классифицируются как выздоровление – на это указывает надпись 1 в правом верхнем углу квадрата. В верхнем левом углу графа дерева имеется легенда, указывающая, какие столбики гистограммы вершин соответствуют выздоровлению (1), гепатомегалии (2) и затяжному течению болезни (3). Мысленно «пройдя» по ветвям графа дерева, ведущим к терминальной вершине 19, мы можем увидеть, при каких условиях сочетания анамнестических, клинических и «рутинных» лабораторных показателей при поступлении на лечение в стационар у детей ожидается затяжное течение легкой формы ГВ.

Как видно на рис. 2 (граф дерева классификации), корневая вершина разветвляется на две новые вершины. Под корневой вершиной текст, указывающий условие ветвления – данные аллергологического анамнеза (П\_3). Из него следует, что дети, не имеющие ПА (П\_3 < 6,6059), включая детей с факторами риска по развитию атопии, то есть дети 2-й и 3-й групп, отнесены по данным аллергологического анамнеза к вершине 2 (номер вершины указан в левом верхнем углу квадрата) и предположи-

тельно классифицированы как выздоровление (номер исхода – 1 указан в правом верхнем углу квадрата). В то же время дети с ПА (1-я группа) (П\_3 > 6,6059) приписаны к вершине 3 (номер вершины указан в левом верхнем углу квадрата) и предположительно классифицированы как затяжное течение болезни (номер исхода – 3 указан в правом верхнем углу квадрата). Числа 22 и 46 над вершинами 2 и 3 обозначают число детей, попавших в эти две дочерние вершины из родительской – корневой вершины. Таким образом, решающее значение в прогнозировании исходов ГВ у детей имеют данные аллергологического анамнеза, а наличие у ребенка ПА является важным прогностическим критерием затяжного течения болезни. Затем точно так же разветвляется вершина 2, то есть уточняются условия выздоровления детей 2-й и 3-й групп. Под вершиной 2 текст указывает условие ветвления – данные аллергологического анамнеза (П\_3 < 1,2). Из него следует, что дети, не имеющие ПА, а также факторов риска по развитию атопии (3-я группа – контрольная), отнесены к вершине 4 и 5 и предположительно классифицированы как выздоровление. Далее точно так же разветвляется вершина 4. Под вершиной 4 текст указывает условие ветвления – показатели тимоловой пробы (П\_23), билирубина и ферментов биохимического анализа крови (П\_23 < 8,0833). Из него следует, что дети 3-й группы (контрольной) отнесены к вершине 8 при показателях тимоловой пробы менее 8,0833 ед. и предположительно классифицированы как выздоровление,

а при показателях тимоловой пробы более 8,0833 ед. предположительно классифицированы как остаточные явления болезни – гепатомегалия. Таким образом, уточняются условия прогнозирования выздоровления детей 3-й группы (контрольной).

Затем точно так же разветвляется вершина 3, по которой предполагается затяжное течение легкой формы ГВ у детей с ПА (1-я группа). То есть, уточняются условия прогнозирования затяжного течения болезни детей с ПА (1-я группа). Под вершиной 3 текст указывает условие ветвления – число лимфоцитов ОАК (П\_18). Из него следует, что дети с ПА по числу лимфоцитов менее 30,311% (П\_18<30,311) отнесены к вершине 6 и предположительно классифицированы как выздоровление, а по числу лимфоцитов более 30,311% (П\_18<30,311) приписаны к вершине 7 и классифицированы как затяжное течение болезни. Под вершиной 7 текст указывает условие ветвления – уровень общего билирубина в сыворотке крови (П\_21). Из него следует, что дети с ПА по уровню общего билирубина в сыворотке крови менее 53,053 мкмоль/л (П\_21<53,053) отнесены к вершине 10 и предположительно классифицированы как выздоровление, а с уровнем билирубина в сыворотке крови более 53,053 мкмоль/л (П\_21<53,053) приписаны к вершине 11 и классифицированы как затяжное течение болезни. Затем так же разветвляется вершина 11. Под вершиной 11 текст указывает условие ветвления – число лейкоцитов в ОАК (П\_13). Из него следует, что дети с ПА по числу лейкоцитов менее  $6,1533 \cdot 10^9$ /л. (П\_13<6,1533) отнесены к вершине 12 и предположительно классифицированы как затяжное течение болезни, а при числе лейкоцитов более  $6,1533 \cdot 10^9$ /л (П\_13<6,1533) приписаны к вершине 13 и классифицированы как остаточные явления болезни – гепатомегалия. Далее так же разветвляется вершина 12. Под вершиной 12 текст указывает условие ветвления – уровень гемоглобина в ОАК (П\_11). Из него следует, что дети с ПА по уровню гемоглобина менее 130,04 г/л (П\_11<130,04) отнесены к вершине 14 и предположительно классифицированы как остаточные явления болезни – гепатомегалия, а при уровне гемоглобина более 130,04 г/л (П\_11<130,04) приписаны к вершине 15 и классифицированы как затяжное течение болезни. Затем так же разветвляется вершина 15. Под

вершиной 15 текст указывает условие ветвления – показатели тимоловой пробы на билирубин и ферменты (П\_23). Из него следует, что дети с ПА по уровню тимоловой пробы менее 13,125 ед. (П\_23<13,125) отнесены к вершине 16 и предположительно классифицированы как затяжное течение болезни, а по уровню тимоловой пробы более 13,125 ед. (П\_23<13,125) отнесены к вершине 17 и предположительно также классифицированы как затяжное течение болезни. Далее так же разветвляется вершина 16. Под вершиной 16 текст указывает условие ветвления – возраст больного ребенка (П\_1). Из него следует, что дети с ПА в возрасте до 9 лет (П\_1<9,0) отнесены к вершине 18 и предположительно классифицированы как остаточные явления болезни – гепатомегалия, а в возрасте старше 9 лет отнесены к вершине 19 и предположительно классифицированы как затяжное течение болезни.

Ошибки классификации при прогнозировании исходов легкой формы ГВ были отмечены у 2 из 68 детей (2,94%), что в данном случае констатирует хорошую значимость математического прогноза ( $p < 0,03$ ).

Итак, согласно полученным данным, только у детей с ПА (1-я группа) ожидается затяжное течение легкой формы ГВ. Оно прогнозируется у детей с ПА в возрасте старше 9 лет, имеющих при поступлении на лечение в стационар такие показатели ОАК, как уровень гемоглобина более 130 г/л; число лейкоцитов менее  $6,1 \cdot 10^9$ /л; число лимфоцитов более 30% и уровень билирубина в сыворотке крови более 53 мкмоль/л. В то же время у этих детей (1-я группа) в возрасте до 9 лет, имеющих при поступлении на лечение в стационар, такие показатели ОАК, как уровень гемоглобина менее 130 г/л; число лейкоцитов более  $6,1 \cdot 10^9$ /л, предположительно ожидаются остаточные явления болезни – гепатомегалия. Выздоровление у детей с ПА (1-я группа) до 3 месяцев от начала заболевания предположительно ожидается при поступлении на лечение в стационар с числом лимфоцитов в ОАК менее 30% и уровнем билирубина в сыворотке крови менее 53 мкмоль/л. У детей без ПА и факторов риска развития атопии (3-я группа – контрольная) затяжное течение болезни не прогнозируется. Выздоровление у этих детей (3-я группа – контрольная) ожидается при показателях тимоловой пробы менее 8 ед., а при их значениях более 8 ед. – гепатомегалия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко А.Л. Клинико-иммунологический и генетический анализ гепатита В. Эпид. и инф. бол. 1999; 1: 42–46.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978.
3. Куперштейн А.П., Ким А.А. Течение и исходы хронических гепатитов В и дельта у детей. Педиатрия. 2000; 4: 4–8.
4. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты у детей: этиологическая структура, особенности течения и лечение. Эпид. и инф. бол. 1998; 2: 4–8.
5. Chang MH. Natural history of hepatitis B virus infection in children. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000; 5 (Suppl. E): 16–19.