

HERPES SIMPLEX VİRUSUNA YOLUXMUŞ ATOPIK DERMATİTLİ UŞAQLARDA ATOPIYANIN GEDİŞİNİN PROQNOSTİK ALQORİTMİ

O.A.Başkina, N.A.İmanverdiyeva

Rusiya Federasiyası Səhiyyə Nazirliyinin Həştərxan Dövlət Tibb Universiteti federal dövlət büdcə ali təhsil müəssisəsinin Fakültə pediatriyası kafedrası, Astraxan, Rusiya

Xülasə. *Məqalədə, Herpes simplex virusuna yoluxmuş atopik dermatitli (AtD) uşaqlarda atopik patologiyanın inkişafını və gedişini proqnozlaşdırmaq üçün alqoritm hazırlamaq məqsədilə yaşı 2-dən 12-qədər olan 140 AtD-li xəstə və 70 praktik sağlam uşaq üzərində aparılan araşdırmanın nəticələri təqdim edilir.*

Herpes virusu infeksiyası fonunda AtD olan uşaqlarda atopiya həmləsinin inkişaf ehtimalını proqnozlaşdırmaq üçün riyazi model hazırlamaq məqsədilə ikili logistik regressiya metodundan istifadə edilmişdir. Hazırlanmış modelin keyfiyyəti ROC əyrisi (AUC) altındakı sahənin hesablanması ilə ROC analizindən istifadə edilməklə aparılmışdır.

Tədqiqat sayəsində çoxsaylı logistik regression təhlil vasitəsilə herpes simplex virusu ilə yoluxmuş atopik dermatitli uşaqlarda atopiya həmlələrinin törənməsinin proqnostik alqoritm hazırlanmışdır. Məlum olmuşdur ki, qanda vasoendotelial böyümə faktorunun 19,15 nq/ml-lik səviyyəsi, herpes simplex virusuna yoluxmuş atopik dermatit olan uşaqlarda "atopik yürüş"ün inkişafını proqnozlaşdırmaq üçün "ayrılma nöqtəsi" hesab edilə bilər.

Hazırlanmış alqoritm yüksək həssaslığa (82%), spesifikliyə (90%) və proqnozlaşdırıcı əhəmiyyətə (90%) malikdir ki, bu da onun klinik praktikada istifadəsini tövsiyə etməyə imkan verir.

Açar sözlər: *atopik dermatit; atopik yürüş; alqoritm; diaqnostika*

Ключевые слова: *атопический дерматит; атопический марш; алгоритм; диагностика*

Key words: *atopic dermatitis, atopic march, algorithm, diagnosis*

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО МАРША У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

O.A.Башкина, Н.А.Иманвердиева

Кафедра факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; г. Астрахань, Россия

В статье представлены результаты исследования 140 пациентов с АтД в возрасте от 2 до 12 лет и 70 практически здоровых детей, проведенного с целью разработки алгоритма прогнозирования развития ассоциированной атопической патологии у детей с атопическим дерматитом, инфицированных вирусом простого герпеса.

Для разработки математической модели прогнозирования вероятности развития атопического марша у детей с АтД на фоне ГВИ использовался метод бинарной логистической регрессии. Оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC).

С помощью множественной логистической регрессии был разработан алгоритм индивидуального прогноза развития ассоциированной атопической патологии у детей с атопическим дерматитом, инфицированных вирусом простого герпеса. Также было выявлено пороговое значение уровня вазоэндотелиального фактора роста – 19,15 нг/мл – «точка разделения» (cutoff), позволяющее рекомендовать его для прогноза развития «атопического марша» у детей с атопическим дерматитом, инфицированных вирусом простого герпеса.

Разработанный алгоритм обладает высокой чувствительностью (82%), специфичностью (90%) и прогностической значимостью (90%), что позволяет рекомендовать его использование в клинической практики.

Атопический дерматит (АтД) остается важной медико-социальной проблемой детского возраста в связи с высокой распространенностью, ранней манифестацией, полиморфизмом клинических проявлений и склонностью к рецидивирующему течению. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении заболевания, многие патогенетические механизмы, в том числе, при сочетании атопического процесса с инфекцией остаются не изученными. Вместе с тем именно контаминация бактериальными, грибковыми, вирусными агентами и паразитарные инвазии являются не только триггерами, но и промотерами осложненного течения АтД [1].

Проблема АтД важна для медицины, в частности для дерматовенерологии, педиатрии и детской аллергологии, чему свидетельствует распространенность и неуклонный рост данного заболевания среди детей во всем мире. Дебют заболевания наблюдается в раннем детском возрасте и у 60-70% детей отмечается на первом году жизни. На протяжении многих лет АтД сохраняет свои клинические признаки, приобретая хроническое течение [2].

Имеющиеся в литературе данные о патогенезе АтД не позволяют более точно оценить влияние на течение заболевания различных нарушений иммунологического статуса организма детей, который может выступать как причина присоединения вторичной инфекции кожи. Частота осложненных форм АтД у детей в среднем составляет до 30% [3;4].

Высокая частота инфицирования ВПГ I и II типа рассматривается исследователями в развитии АтД и дальнейшего атопического марша (АМ) с диаметрально противоположных позиций.

В последние годы активно ведётся поиск различных диагностических и прогностических маркёров при АтД. Так, например, внимание исследователей привлекло изучение роли сигнальных белков, вырабатываемых клетками эндотелия сосудов – вазоэндотелиальный фактор (VEGF) и эпидермиоцитами – эпидермальный фактор роста (EGF), которые регулируют процессы ангиогенеза, рост и деле-

ние клеток эпидермиса как важных патогенетических механизмов воспаления [5;6;7;8;9].

При АтД у детей подобные исследования не проводились.

Вместе с тем определение уровней вазоэндотелиального и эпидермального факторов роста у больных АтД детского возраста, может стать перспективным как для уточнения патогенетических механизмов воспаления при данном заболевании, в том числе при инфицировании ВПГ I и II типа, так и для прогнозирования дальнейшего течения болезни и обоснованного подхода к персонифицированной терапии у детей с АтД.

Цель исследования – разработать алгоритм индивидуального прогноза развития ассоциированной атопической патологии у детей с атопическим дерматитом на фоне инфицирования вирусом простого герпеса на основе комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов.

Материалы и методы исследования. Исследование аналитическое поперечное и представлено комплексным обследованием 140 детей с АтД в возрасте от 2 до 12 лет, распределенных на 2 группы: 70 детей с установленным диагнозом АтД; 70 детей с диагнозом атопический дерматит, инфицированных вирусом простого герпеса (АтД+ГВИ). Группу контроля составили 70 соматически здоровых детей.

Исследование проводилось с разрешения локального этического комитета (ЛЭК) ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России), выписка из протокола заседания ЛЭК №6 от «28» декабря 2022г. Поправок к исходному протоколу не было. Критерии постановки диагноза и проводимая терапия соответствовала клиническим рекомендациям «Атопический дерматит – 2021-2022-2023», утвержденных Минздравом РФ 26.08.2021.

Обследование пациентов помимо сбора жалоб и анамнеза включало в себя физикальное обследование пациента по органам и системам; традиционное лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови); инструментальное обследование (электрокардиография, ультразвуковое исследование); специальное лабораторное обследование включало определение: специфических антител классов IgM и/или IgG к антигенам вируса ВПГ 1-2 типа методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами

реагентов фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия; определение ДНК исследуемых герпесвирусов в образцах крови – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью тест-систем производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г. Москва; определение VEGFA и EGF в плазме крови больных проводилось методом ИФА высокочувствительными наборами реагентов HEA143Hu фирмы Cloud-Clone Corp. Референсные значения в диапазоне 1.0 - 98.6 пг/мл.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc и SPSS-16.

В каждой группе для числовых показателей произведен расчет медиана (Me), значения 1 и 3 квартилей (Q1; Q3), 5 и 95 перцентилей; для каждой категориальной переменной в группе указано абсолютное число и процентная доля. Для проверки статистических гипотез при сравнении количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна-Уитни (U). При сравнении категориальных переменных в группах применен критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для сравнения более двух групп количественных данных использовали критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test), при наличии статистически значимых различий для попарных сравнений использовали критерий Манна-Уитни (U).

Расчёт критического уровня статистической

значимости при сравнении более двух независимых групп проводился по формуле $p=1-0,95^{1/n}$, где n – количество проводимых сравнений.

Для проверки нормальности распределения данных использовался критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $n>50$ в группе) и критерий Шапиро-Уилка (при $n<50$ в группе). Для проверки гипотез о гомогенности генеральных дисперсий использовался тест Левене.

Изучение взаимосвязей между признаками проводили путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Корреляционные связи считали статистически значимыми при $p<0,05$. Сила корреляционной связи оценивалась качественно: при r 0,0-0,3 – как отсутствие её или показатели слабой связи; при r от 0,4-0,7 – как умеренная; при r более 0,70 – как сильная.

Результаты исследования и их обсуждение. При помощи корреляционного анализа среди изученных показателей и факторов обозначены ассоциированные с развитием «атопического марша» у детей с АтД+ГВИ (Табл. 1). Наибольшую силу имели коэффициенты, характеризующие связи между развитием АМ и уровнем VEGF, нг/мл ($r=0,873$; $p<0,001$), наличием паразитарной инвазии ($r=0,795756$; $p<0,001$).

Таблица 1. Данные корреляционного анализа в группе детей с атопическим дерматитом, инфицированных вирусом простого герпеса

Показатель	Spearman	P-level
VEGF, нг/мл	0,87334	0,000011
Наличие паразитарной инвазии	0,795756	0,000017
EGF, нг/мл	0,65331	0,000133
Индекс SCORAD, баллы	0,495222	0,005342
Интенсивность клинических признаков: 1-слабая, 2 – умеренная, 3 - сильная	0,548273	0,003058
Степень тяжести АтД: средняя, тяжелая	0,466341	0,005725
Ig E, МЕ/мл	0,471125	0,007638
Гастрит, гастродуоденит	0,345501	0,060720
Реактивный панкреатит	0,229231	0,198855
Реактивная гепатомегалия	0,113534	0,582143
Гепатоспленомегалия	0,091265	0,621824
К-во эритроцитов в ОАК, $10^{12}/л$	-0,216573	0,122026
Уровень гемоглобина в ОАК, г/л	-0,158724	0,357091
Количество лейкоцитов в ОАК, $10^9/л$	0,173175	0,364638
Уровень общего белка крови, г/л	0,286762	0,138452
Уровень альбуминов крови, г/л	0,238551	0,212336
Уровень глобулинов крови, г/л	0,289001	0,093352
Активность АЛТ крови, Ед/л	0,093751	0,610971
Активность АСТ крови, Ед/л	0,092663	0,661135
Уровень глюкозы крови, г/л	0,071384	0,830923

Таблица 2. Переменные в уравнении прогностического алгоритма

	B (Коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (значение стат. критерия Вальда)	df	Sig. (значи- мость)	Exp(B)
Step 0 Constant	-0,961	0,328	5,511	1	0,019	0,372

В связи с данными корреляционного анализа, вышеуказанные факторы были включены в разработанный при помощи метода бинарной логистической регрессии алгоритм для прогнозирования вероятности развития атопического марша у детей с АтД на фоне ГВИ (Формула 1).

Формула 1

$$p=1/1+e^{-z},$$

где

$$z=2,696*X+0,175*Y-8,462,$$

где

X – наличие (2) или отсутствие (1) паразитоза;

Y – уровень эндотелиального фактора роста нг/мл.

Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов модели составил 0,019, что меньше 0,05 и указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной модели (Таблица 2).

Также значимость разработанного алгоритма была оценена при помощи Omnibus Test (Таблица 3). Результаты указывают на

статистическую значимость алгоритма ($\chi^2=56,193$; $df=2$; $p<0,0001$).

Далее приводится классификационная таблица, в которой наблюдаемые показатели принадлежности к группе (1 – нет АМ (атопический марш), 2 – есть АМ) противопоставляются предсказанным на основе рассчитанного алгоритма.

Из Табл. 4 можно сделать вывод, что из общего числа пациентов, включенных в работу (70 человек) «строго положительные» результаты получены у 29 пациентов (41%), ложно отрицательные (признаны тестом здоровыми, хотя являются больными) – у 3 (4%). «Строго отрицательные» результаты получены у 31 пациентов (44%), ложно положительные (признаны больными, хотя являются здоровыми) результаты – у 7 больных (10%). В общем, правильно были распознаны 60 случаев, что составляет 86%.

Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи критерия Вальда (Таблица 5). Уровень статистической значимости коэффициентов менее 0,05, что позволяет использовать данные показатели в прогностическом алгоритме.

Таблица 3. Проверка значимости алгоритма (Omnibus Tests)

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	56,193	2	p<0,0001
Block	56,193	2	p<0,0001
Model	56,193	2	p<0,0001

Таблица 4. Классификационная таблица

Наблюдаемый показатель		Прогнозируемый показатель		
		АМ		Процент верных прогнозов
		1 - нет	2 - есть	
Нет АМ	1	31	7	81,6
Есть АМ	2	3	29	90,6
Суммарный процентный показатель				85,7

Таблица 5. Проверка значимости коэффициентов алгоритма

		B	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I. for Exp (B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a	VEGF	0,175	6,87	1	0,009	1,192	1,045	1,359
	Паразитоз	2,696	10,372	1	0,001	14,823	2,873	76,474
	Constant	-8,866	16,101	1	0,000	0,000		

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы VEGF и паразитоз имеют прямую связь с вероятностью развития АМ. Наличие паразитарной инвазии увеличивает шансы атопического марша в 14,8 раза (95% ДИ: 2,873-76,474), увеличение уровня VEGF на 1 нг/мл – увеличивает шансы атопического марша в 1,195 раза (95% ДИ: 1,045-1,359).

Диагностическая чувствительность разработанной прогностической модели – 82%. Диагностическая специфичность теста – 90%. диагностическая эффективность (Точность) – 86%. Прогностическая ценность положительного результата – 82%. Прогностическая ценность отрицательного результата – 90%. Была рассчитана прогностическая критериальная прогностическая валидность теста. Коэффициент валидности $r=0,6$.

Также оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC).

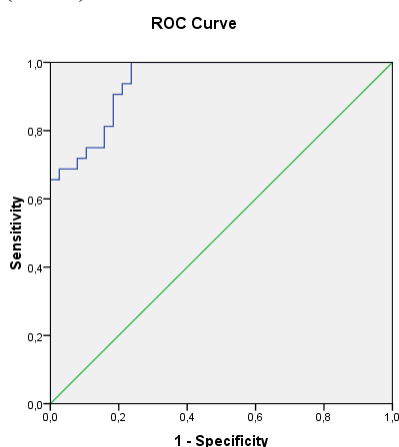


Рис. 1. Оценка качества разработанной модели – площадь под ROC-кривой (AUC).

Для разработанного алгоритма, AUC составила $0,845 \pm 0,02$ (95 % ДИ 0,678; 0,991), что указывало на отличное качество разработанного алгоритма.

Предложенный алгоритм, позволяет спрогнозировать развитие «атопического марша» у детей с АтД на фоне герпесвирусной инфекции.

С целью установления порогового значения VEGF для прогноза развития атопического марша у детей с АтД+ГВИ с помощью ROC-анализа была установлена «точка разделения» (cut off).

Пороговое значение VEGF для прогноза развития атопического марша у детей с АтД+ГВИ составило 19,15 нг/мл, при этом площадь под кривой ROC составила $0,922 \pm 0,03$ [0,863 – 0,98] ($p > 0,001$). Чувствительность для данного порогового значения составила 84,4%, специфичность 73,7%.

Выводы

1. Разработан алгоритм индивидуального прогноза развития «атопического марша» у детей с атопическим дерматитом, инфицированных вирусом простого герпеса, с оценкой качества модели и расчетом площади под ROC-кривой ($AUC = 0,845 \pm 0,02$ (95 % ДИ 0,678; 0,991)).

2. Полученные данные расширяют представления о патогенезе заболевания и могут быть использованы в педиатрической практике для повышения качества диагностики, терапии и профилактики атопического дерматита.

Конфликт интересов: авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Коэн Б.А. Педиатрическая дерматология / Пер. с англ.; Подобщ.ред. Н.М. Шаровой – Изд.: МЕДпресс-информ. – М., 2015. – 424с. [Koen B.A. Pediatricheskaya dermatologiya / Per. s angl.; Podobshch.red. N.M. Sharovoy – Izd.: MEDpress-inform. – М., 2015. – 424s.]
2. Хэбиф Т.П. Клиническая дерматология. Аллергические дерматозы / Томас П. Хэбиф; пер. с англ.– М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 232с. [Khebif T.P. Klinicheskaya dermatologiya. Allergicheskie dermatozy / Tomas P. Khebif; per. s angl.– М.: MEDpress-inform, 2014. – 232s.]
3. Воронина Л.П., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., и др. Биохимические и генетические маркеры эндотелиальной дисфункции. Монография. – Астрахань, 2010. – 147 с. [Voronina L.P., Prokofyeva T.V., Polunina O.S., i dr. Biokhimicheskie i geneticheskie markery endotelialnoy disfunktsii. Monografiya. – Astrakhan, 2010. – 147 s.]
4. Кроучук Д.П., Манчини А.Дж. Детская дерматология. Справочник – Изд.: Практическая медицина – М.: 2014. – 608с. [Krouchuk D.P., Manchini A.Dzh. Detskaya dermatologiya. Spravochnik – Izd.: Prakticheskaya meditsina – М.: 2014. – 608s.]
5. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. Cell. 2019;176(6):1248-1264. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>.
6. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009 // J Allergy ClinImmunol. 2010;125(16):29.e1–11. [PubMed].
7. Brown J., Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P., Ikizler T.A., et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease // Hypertension.2018;71(2): e1-e8.DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTEN-SIONAHA.117.10271>.
8. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene-environment interactions // J Allergy ClinImmunol. 2006;118:3–21. [PubMed] [Google Scholar].
9. Zhang C., Liu X., Wang P., Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer // Oncotarget. 2017;8(30):50209-50220. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16854>.

ALGORITHM FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF ATOPIC MARCH IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS INFECTED WITH HERPES SIMPLEX VIRUS

O.A.Bashkina, N.A.Imanverdiyeva

Department of Faculty Pediatrics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian, Astrakhan, Russia Federation

Summary. The article presents the results of a study of 140 children with atopic dermatitis (AtD) aged 2 to 12 years and 70 healthy controls. The study aimed to develop an algorithm for predicting the development of associated atopic pathology in children with atopic dermatitis infected with the herpes simplex virus (HSV).

To create a mathematical model for predicting the probability of developing an atopic march in children with AtD against the background of HSV, the binary logistic regression method was used. The quality assessment of the developed model was carried out using ROC analysis, with the calculation of the area under the ROC curve (AUC).

Through multivariate logistic regression analysis, a prognostic algorithm was developed for the onset of atopic exacerbations in children with AtD infected with HSV. It was found that a serum vascular endothelial growth factor (VEGF) level of 19.15 ng/ml could be considered a "cut-off point" for predicting the development of the "atopic march" in children with AtD infected with HSV. The developed algorithm demonstrates high sensitivity (82%), specificity (90%), and predictive value (90%), supporting its recommendation for use in clinical practice.

Для корреспонденции:

Иманвердиева Наида Адалат кызы – кафедра факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Российская Федерация

E-mail: doc_naida@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0509-147X>