

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.92/93

ПРЕДИКТОРЫ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА КОКЛЮША У ДЕТЕЙ

А.В. Дерюшева^{1}, И.И. Львова¹, Н.С. Леготина¹, Н.В. Банько², Е.Ю. Уварова²*

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

²Пермская краевая клиническая инфекционная больница, Россия

PREDICTORS OF CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL WHOOPING COUGH DIAGNOSIS IN CHILDREN

A.V. Deryusheva^{1}, I.I. Lvova¹, N.S. Degotina¹, N.V. Banko², E.Yu. Uvarova²*

¹Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Clinical Infectious Hospital, Russian Federation

Цель. Разработка современных предикторов клинико-эпидемического диагноза коклюша у детей.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании участвовали 56 детей в возрасте от 2 мес. до 6 лет, госпитализированных по поводу коклюшной инфекции. Верификация диагноза осуществлялась путем проведения двукратного бактериологического исследования слизи ротоглотки, а также серологического исследования (РА) сыворотки крови в динамике заболевания. Стандартное обследование включало в себя общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, сбор эпидемического анамнеза и клинический осмотр. Для вычисления значимости диагностических предикторов использованы аналитические (оптимальное квантование) и статистические (критерий Пирсона) методы.

Результаты. В ходе работы установлено, что диагноз коклюшной инфекции верифицирован лабораторными методами у 59,0 % (33/56) больных детей: в 12,1 % – бактериологическим методом, в 87,9 % – серологическим (РА). Для 23 детей (41 %) без лабораторного подтверждения диагноза определены статистически значимые клинико-эпидемические предикторы коклюшной инфекции.

Выводы. При наличии типичной клинической картины коклюша и отрицательных результатах бактериологического/серологического исследования в качестве дополнительных диагностических критериев предложено использовать следующие предикторы: отсутствие вакцинации против коклюша, возраст до 1 года, выраженный лейкоцитоз ($Le > 15 \cdot 10^9$) лимфоцитарного характера при нормальной СОЭ, контакт с длительно кашляющим человеком.

Ключевые слова. Коклюш, дети раннего возраста, диагностические предикторы, бинарный классификатор.

© Дерюшева А.В., Львова И.И., Леготина Н.С., Банько Н.В., Уварова Е.Ю., 2017

тел. +7 902 474 04 80

e-mail: derucheveva@mail.ru

[Дерюшева А.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней; Львова И.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней; Леготина Н.С. – аспирант кафедры детских инфекционных болезней; Банько Н.В. – заведующий инфекционным отделением № 6; Уварова Е.Ю. – педиатр-иммунолог инфекционного отделения № 6].

Aim. To develop the modern predictors of clinico-epidemiological diagnosis of whooping cough in children.

Materials and methods. The retrospective study included 56 children aged 2 months to 6 years, who were hospitalized for whooping cough infection. Diagnostic verification was carried out by means of a double bacteriological study of fauces mucosa as well as serological study of blood serum in dynamics of the disease. Standard study included general blood and urine analyses, biochemical blood analysis, epidemiological anamnesis and clinical examination. To assess the significance of diagnostic predictors, analytical (optimal quantization) and statistical (Pirson criterion) methods were used.

Results. Diagnosis of whooping cough was found to be verified using laboratory methods in 59,0 % (33/56) of children: bacteriological method – in 12,1 %, serological – in 87,9 %. Statistically significant clinico-epidemiological predictors of whooping cough infection were determined without laboratory confirmation of diagnosis in 23 (41 %) children.

Conclusions. In case of typical clinical picture of whooping cough and negative results of bacteriological/serological study, it was suggested to use the following predictors as additional diagnostic criteria: absence of whooping cough vaccination, age – under 1 year, marked leucosis ($Le > 15 \cdot 10^9$) of lymphocytic character with normal ESR and contact with protractedly coughing persons.

Key words. Whooping cough, children of early age, diagnostic predictors, binary classifier.

ВВЕДЕНИЕ

Коклюш является актуальной проблемой детской инфекционной патологии, так как даже на фоне вакцинопрофилактики он встречается среди детей и взрослых, при этом возможны летальные исходы у детей раннего возраста [3]. Несмотря на то что на протяжении многих десятилетий клиника коклюша хорошо изучена, уровень диагностики данного заболевания низкий, а несвоевременный диагноз обуславливает ошибки в лечении и существенно отражается на исходе заболевания [2]. Поэтому весьма необходимой является разработка современных предикторов клинко-эпидемического диагноза коклюша у детей.

Цель исследования – на основании изучения особенностей современной коклюшной инфекции у госпитализированных детей разработать достоверные предикторы клинко-эпидемического диагноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в детском отделении ГБУЗ ПК ККИБ г. Перми – базовом лечебно-

профилактическом учреждении кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ в 2015 г. Изучены истории болезни 56 детей (сплошная выборка), госпитализированных с подозрением на коклюшную инфекцию. Проведено педиатрическое и лабораторное обследование в динамике.

Верификация диагноза осуществлялась путем проведения двукратного бактериологического исследования слизи ротоглотки, а также серологического исследования (РА) сыворотки крови в динамике заболевания. Стандартное обследование включало в себя общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, серологическое и бактериологическое исследование.

Критерии включения в исследование: клинко-эпидемиологическое и/или лабораторное подтверждение диагноза «коклюш»; письменное информированное согласие родителей.

Диагноз заболевания ставился в соответствии с общепринятой классификацией, предусматривающей определение заболевания по типу, клиническим формам, тяжести и осложнениям.

Серологическая диагностика коклюша проводилась методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Ridascreen/Bordetella pertussis/ (R-biofarm AMG, Германия), позволяющей выявить антитела различных классов (IgM, IgA, IgG) к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютинину. Пороговый уровень для IgM составлял 17 ЕД/мл, IgA – 26 ЕД/мл, IgG – 18 ЕД/мл.

Микробиологическое исследование штаммов *B. pertussis*, *B. parapertussis* и *B. Bronchiseptica* проводили согласно «Инструкции по бактериологическому и серологическому исследованиям при коклюше и паракоклюше» (1984).

В качестве клинико-эпидемических критериев диагноза нами было выбрано девять признаков: возраст (годы), прививочный анамнез (привит/не привит), сведения о контакте с длительно кашляющим человеком (да/нет), длительность заболевания до поступления в стационар (дни), особенности анамнеза до заболевания (частые ОРВИ, перинатальная отягощенность), лейкоцитоз более $15 \cdot 10^9$ лимфоцитарного характера при нормальной скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Учитывались также тяжесть заболевания, наличие осложнений, число койко-дней госпитализации. Критерии были выбраны эмпирическим путем без предварительных расчетов.

В предсказательной аналитике существует ряд подходов, позволяющих провести предварительную обработку данных с целью улучшения работы классификаторов, а также решить ряд сопутствующих задач: исследовать значимость входных переменных и в той или иной форме проверить гипотезы о причинных связях между ними [1]. Одним из таких подходов является *оптимальное квантование* (Fine & Coarse Classing), или

метод начальных и конечных классов. Процедура формирования конечных классов представляет собой уменьшение числа значений исходного набора данных за счет их объединения в пределах некоторого интервала с использованием информации о целевой переменной. В результате такого преобразования число значений переменной должно уменьшиться без существенного ущерба для информативности данных. В основе алгоритмов квантования лежит метод WoE-анализа (Weights of Evidence) [5].

В ходе исследования эмпирические предикторы диагноза коклюшной инфекции были подвергнуты WoE-анализу, каждому из них соответствовала бинарная выходная переменная (диагноз да/нет – событие/не событие). Затем произвели разбиение всего диапазона изменения признака на несколько начальных классов, для каждого из которых вычислили коэффициент WoE:

$$WoE_i = \ln(F^- / F^+),$$

где i – индекс начального класса; F^- – относительная частота появления не событий в классе; F^+ – относительная частота появления событий в классе.

На основе коэффициентов WoE вычисляется величина, определяющая значимость признака в модели бинарной классификации, называемая информационным индексом (вес доказательства, Information Value, $I_{inf}V$) по формуле

$$I_{inf}V = \sum_{i=1}^k \{(N_i/N - P_i/P) WoE_i\}.$$

Информационный индекс всегда является положительной величиной, на его основе определяется значимость признака по следующей методике:

$I_{inf}V < 0,02$ – значимость отсутствует;

$0,02 \leq I_{inf}V < 0,1$ – значимость низкая;

$0,1 \leq I_{inf}V < 0,3$ – значимость средняя;

$I_{inf}V \geq 0,3$ – значимость высокая.

Для оценки достоверности различий долей рассчитывали критерий Пирсона χ^2 . Если расчетное значение критерия χ^2 было меньше его критического значения для уровня значимости 0,05 ($\alpha < 0,05$), то различия считали статистически значимыми.

Анализ данных выполняли с помощью программы Deductor Studio, входящей в аналитическую платформу Deductor Lite, разработанную в фирме Base Group Labs [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего под наблюдением было 56 детей в возрасте от 2 мес. до 6 лет: 1–12 мес. – 62,5 % (35/56), 1–3 года – 16,0 % (9/56), старше 3 лет – 21,5 % (12/56). Дети госпитализировались в основном поздно – на 2–3-й неделе заболевания. Длительность госпитализации составила от 10 до 35 койко-дней. У всех детей была типичная клиническая картина этапности заболевания: отсутствие интоксикации, приступообразный спастический кашель с репризами, чаще в ночное время, заканчивающийся отхождением вязкой мокроты, иногда со рвотой. В 73,2 % (41/56) случаев заболевание было средней тяжести. Осложнения были зарегистрированы в каждом третьем случае – 35,7 % (20/56): острый обструктивный бронхит – 60,0 % (12/20), внебольничная пневмония – 35,0 % (7/20), острый отит 5,0 % (1/20).

Основную группу исследования составили 23 ребенка (41,0 %), у которых диагноз не был подтвержден (серологически и/или бактериологически). В группу сравнения вошли 33 ре-

бенка (59,0 %) с лабораторно верифицированной коклюшной инфекцией: бактериологическое подтверждение – 12,1 % (4/33) случаев, серологическое (РА) – 87,9 % (29/33) случаев.

Методом WoE-анализа определена значимость эмпирически выбранных диагностических предикторов для обеих групп исследования: вычислены значения информационного индекса $I_{inf}V$ и определен их ранг.

Высокая значимость (ранг) информационного индекса ($I_{inf}V \geq 0,3$) получена для следующих диагностических предикторов:

– *отсутствие вакцинации против коклюша* – $I_{inf}V = 3,44$ (1-е ранговое место), в основной группе ни один ребенок не был привит против коклюша (вакцинопрофилактика в группе сравнения – 50,0 %), $p = 0,07$;

– *возраст до 1 года* – $I_{inf}V = 2,93$ (2-е ранговое место). Средний возраст детей основной группы составил 1,14 – доверительный интервал (0,96; 1,32), в группе сравнения – 3 года, доверительный интервал (1,87; 4,13), $p = 0,004$;

– *лейкоцитоз $Le > 15 \cdot 10^9$* – $I_{inf}V = 0,93$ (3-е ранговое место). В общем анализе крови у детей основной группы лейкоцитоз выше $15 \cdot 10^9$ лимфоцитарного характера при нормальной СОЭ был у 64,2 % детей против 18,7 % в группе сравнения, $p = 0,02$;

– *сведения о контакте в анамнезе* – $I_{inf}V = 0,4$ (4-е ранговое место). Контакт с длительно кашляющим лицом имел место у всех детей основной группы по сравнению с 50,0 % в группе сравнения, $p = 0,07$.

Выводы

1. Клиническая картина современного коклюша у госпитализированных детей является типичной и характеризуется этапно-

стью течения, отсутствием интоксикации, наличием приступообразного спастического кашля с репризами, чаще в ночное время суток, заканчивающегося отхождением вязкой мокроты, иногда с рвотой.

2. Диагноз коклюшной инфекции верифицируется лабораторными методами только у 59,0 % больных детей: в 12,1 % случаев бактериологическим методом, в 87,9 % случаев серологическим (РА).

3. При отрицательном результате бактериологического/серологического исследования и наличии типичной клинической картины коклюша можно использовать в качестве диагностических следующие статистически значимые признаки – предикторы: отсутствие вакцинации против коклюша, возраст до 1 года, выраженный лейкоцитоз ($Le > 15 \cdot 10^9$) лимфоцитарного характера при нормальной СОЭ и контакт с длительно кашляющим человеком.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Паклин Н.Б.* Оптимальное квантование для повышения качества бинарных классификаторов. Искусственный интеллект 2013; 4: 392–400.

2. *Петрова М.С., Попова О.П., Борисова О.Ю., Абрамова Е.Н., Вартамян Р.В., Келли Е.И.* Коклюш у детей раннего возраста. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 6: 19–24.

3. *Таточенко В.К.* Коклюш – недоуправляемая инфекция. Вопросы современной педиатрии 2014; 2: 78–82.

4. Deductor. Руководство аналитика. Версия 5.2 © 1995-2009. Компания Base Group™ Labs, available at: <http://www.basegroup.ru/deductor/manual/guide-analyst-520>.

5. *Weed D.L.* Weight of evidence: a review of concept and methods. Risk Analysis 2005; 25 (6): 1545–1557.

Материал поступил в редакцию 10.12.2016