



## Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(5):307-311. doi: 10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406

**Резюме. Актуальність.** Бронхіальна астма (БА) — хронічне гетерогенне захворювання респіраторної системи у дітей, на яке страждає 339 млн людей у світі. Тяжкий перебіг БА характеризується складністю контролю захворювання та залишається причиною інвалідності і смертності дітей. Метою дослідження стало удосконалення надання медичної допомоги хворим на бронхіальну астму шляхом індивідуалізації терапії з урахуванням прогнозу розвитку тяжкого перебігу захворювання. **Мета роботи:** створення математичної моделі для прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА у дітей. **Матеріали та методи.** До дослідження увійшли 70 пацієнтів віком від 6 до 17 років з діагнозом БА і 20 практично здорових дітей. Проаналізовано 142 клініко-параклінічних показники (паспортні дані, скарги, історія хвороби та життя, результати лабораторних і інструментальних досліджень: клінічні аналізи крові та сечі, копрограма, спірографія, імунологічні показники та загальний імуноглобулін E (IgE), дані алергологічного тестування тощо). Обрано як кількісні, так і якісні ознаки. Кожну якісну ознаку закодовано як «1», якщо в дитини наявна ця ознака, або «0», якщо вона відсутня. За допомогою методу логістичної регресії з покроковим включенням предикторів для аналізу функції і вибору значущих критеріїв розроблено математичну модель для прогнозування тяжкого перебігу БА. **Результати.** Виявлено 10 найбільш значущих чинників, що впливають на прогноз: наявність атопічного дерматиту, алергічного риніту, еозинофілія крові, абсолютне число CD8 і відносна кількість CD25 у сироватці крові, загальний IgE, наявність сенсibilізації до алергенів шерсті кішки, кролика, вівці, домашнього пилу. Ефективність моделі було перевірено на 40 підлітках з БА, серед яких 20 — з тяжким перебігом хвороби та 20 — з її інтермітуючою формою. Визначено специфічність моделі — 0,85; чутливість — 0,90; вірогідність при позитивному тесті (positive predictive value) — 0,86 та прогностичну вартість негативного результату (negative predictive value) — 0,11. **Висновки.** Розроблено математичну модель для прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА, у якій враховуються анамнез дитини, показники клінічного, імунологічного аналізу крові та дані сенсibilізації. **Ключові слова:** діти; бронхіальна астма; прогноз; тяжкість

### Вступ

Бронхіальна астма (БА) — хронічне гетерогенне захворювання респіраторної системи у дітей, на яке страждає 339 млн людей у світі [1]. БА є одним із надзвичайно тяжких захворювань людства, і збільшення її поширеності в усіх країнах становить загрозу глобальному здоров'ю, соціальному благополуччю та економічному розвитку [2]. В Україні БА займає 4-те місце у структурі загальної інвалідності дітей віком 10–14 років [3, 4].

Сучасні стандарти лікування (GINA 2018, PRACTALL 2013, ICON 2012 та ін.) дозволяють отри-

мати ремісію та досягти контролю у більшості пацієнтів, але залишається частка хворих, у яких астма характеризується тяжким перебігом, поганим контролем. Незважаючи на суттєві досягнення в розумінні генетики, етіології, патогенезу астми, і сьогодні у світі від астми продовжують помирати люди.

Численні клінічні дослідження неконтрольованого перебігу астми підтверджують необхідність аналізу чинників, що впливають на формування тяжких форм [5]. При можливості виявлення на більш ранньому етапі пацієнтів з високим ризиком прогресування захворювання використання в цих випадках індивідуаль-

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кожина Ольга Сергіївна, асистент кафедри пропедевтики педіатрії № 2, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: olga.kozhyna.s@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 2302116.

For correspondence: Olga Kozhyna, Assistant at the Department of Propaedeutics of Pediatrics 2, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: olga.kozhyna.s@gmail.com; contact phone: +38 (050) 2302116

Full list of author information is available at the end of the article.

них методів терапії і спостереження може призвести до стійкого контролю БА. Виділення групи ризику щодо тяжкого перебігу астми дозволить призначати додаткові візити для контролю хвороби, підвищувати базисну терапію, застосовувати додаткове параклінічне дослідження (визначення рівнів цитокінів, інтерлейкінів, мутацій генів та ін.) для визначення фенотипів хвороби, спрямовувати дитину на вищий рівень медичної допомоги.

**Мета:** поліпшити медичну допомогу дітям з БА шляхом удосконалення прогнозу та об'єктивізації терапії; створити математичну модель для прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА у дітей.

## Матеріали та методи

Дослідження проведене на базі алергоцентру КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» м. Харкова у 2015–2017 рр. Під спостереженням перебували 70 пацієнтів з БА. Контрольну групу становили 20 практично здорових дітей, рандомізованих за віком. Обстеження хворих проводилося згідно з протоколом діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей, затвердженим наказом МОЗ України від 27.12.2005 № 767, та уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей», затвердженим наказом МОЗ України від 08.10.2013 № 868. Всі пацієнти обстежувалися після отримання інформованої згоди від дитини та/або її батьків згідно з чинним в Україні законодавством, міжнародними етичними вимогами і не порушуючи етичні норми в науці і стандарти проведення біомедичних досліджень.

Було проаналізовано 142 показники (паспортні дані, скарги, історія хвороби і життя, результати лабораторних та інструментальних досліджень (аналіз крові і сечі, копрограма, спірографія, імунологічні показники та загальний імуноглобулін Е (IgE), дані алергологічного тестування тощо). Для вибору факторів, що є значущими для прогнозу формування тяжкого перебігу БА, застосовано метод логістичної регресії з покроковим включенням предикторів. Було обрано як кількісні, так і якісні ознаки. Кожну якісну ознаку було закодовано для ефективного використання як «1», якщо в дитини наявна ця ознака, або «0», якщо ознака відсутня.

Розрахунки регресійної моделі виконані на обчислювальній машині з такими характеристиками: процесор Intel®Core™ i7-4790 CPU 3.6 GHz; оперативна пам'ять 32 GB; тип системи Windows 10, 64-розрядна система, процесор x64. Як основну мову програмування використано об'єктно-орієнтовану мову Java (java 1.8; jdk 1.8.0\_162). Математичні операції над матрицями здійснювалися за допомогою математичного пакета org.apache.commons commons-math3 version 3.2, доступного за ліцензією: The Apache Software License, Version 2.0.

## Результати

Обстежено 70 дітей віком від 6 до 17 років (середній вік — 11,1 ± 0,4 року), які страждали від БА: по 20 хворих — з інтермітуючим, легким та середньотяжким

персистуючим та 10 пацієнтів — з тяжким персистуючим перебігом астми. Серед пацієнтів переважали хлопчики — 56 (80 %); за віком — діти молодшого шкільного віку — 31 (44,3 %). Ранню маніфестацію астми (до 3 років) відзначено у 28 % хворих. У більшості пацієнтів (56 %) тривалість хвороби становила більше 7 років. Серед коморбідних станів відзначено алергічний риніт (у 56 %) та атопічний дерматит (у 8 % дітей). Спадковість щодо алергії була обтяжена у 43 %, серед них щодо БА — у 24 % пацієнтів. У більшості пацієнтів мала місце атопічна форма БА: підвищений рівень IgE відзначено у 84 %, еозинофілію — у 37 % дітей.

Для прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА у дітей визначено фактори, що могли б вплинути на тяжкість перебігу бронхіальної астми. Дані фактори загальною кількістю 142 розподілені за категоріями, що дозволяє уніфікувати аналіз даних і структурувати взаємозв'язки між ними. З огляду на велику кількість розглянутих факторів для виділення найбільш значущих, а також визначення структури взаємозв'язків між ними був застосований факторний аналіз, що дозволяє описати об'єкт вимірювання всебічно та компактно. Взаємозв'язок між досліджуваними факторами визначається значенням коефіцієнта кореляції, що відповідає ступеню лінійної залежності між факторами. У зв'язку з цим доцільно вибрати комбінацію чинників для побудови комплексу моделей парної регресії, що мають як найбільше, так і найменше значення коефіцієнта кореляції за абсолютною величиною. Група факторів з максимальним значенням коефіцієнта кореляції передбачає наявність істотних зв'язків між факторами в моделі парної регресії.

Після опрацювання було виділено тільки 15 факторів, що можуть бути використані для визначення тяжкості захворювання. Доведено, що включення більшого числа факторів не має інформативного навантаження і не змінює прогноз. Використовуючи бінарний логістичний регресійний аналіз, із 15 отриманих факторів виявили найбільш значущі для визначення можливого розвитку тяжкого перебігу БА в дітей у досліджуваній вибірці.

Для обчислення ймовірності прогнозованої події використана формула

$$p = \frac{1}{1 + e^{z \times 0,6267}},$$

де  $p$  — ймовірність прогнозованої події;  $e$  — математична константа 2,72;  $z = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n$  ( $a$  — константа моделі;  $X_1, X_2, X_n$  — значення незалежних змінних;  $b_1, b_2, b_n$  — коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії;  $n$  — порядковий номер предиктора, включеного до рівняння).

Після формування математичної моделі рівняння бінарної логістичної регресії, що визначає ймовірність розвитку тяжкого перебігу БА у дітей, має таку форму:

$$P = 1 / (1 + e^{[0,470 + 0,460 \times X_1 - 0,001 \times X_2 - 0,241 \times X_3 - 0,217 \times X_4 - 0,010 \times X_5 - 0,131 \times X_6 - 0,040 \times X_7 - 0,031 \times X_8 - 0,869 \times X_9 - 0,265 \times X_{10}]})$$

де  $X_1$  — CD8  $10 \times 3$  (абс. числа),  $X_2$  — CD25 (%),  $X_3$  — IgE (0 — норма, 1 — підвищено),  $X_4$  — сенсibilізація до шерсті кішки (0 — немає, 1–4 — є),  $X_5$  — сенсibilізація до шерсті кролика (0 — немає, 1–4 — є),  $X_6$  — сенсibilізація до шерсті вівці (0 — немає, 1–4 — є),  $X_7$  — сенсibilізація до домашнього пилу (0 — немає, 1–4 — є),  $X_8$  — еозинофіли (%),  $X_9$  — atopічний дерматит (1 — немає, 2 — є),  $X_{10}$  — алергічний риніт (1 — немає, 2 — є).

Перед проведенням математичної обробки отриманих анамнестичних і клінічних даних було визначено наступний прогностичний поріг розвитку тяжкого перебігу БА в дитини. Якщо  $p \geq 0,5$  — прогнозується високий ризик, а якщо  $p \leq 0,5$  — прогнозується низький ризик розвитку тяжкого перебігу БА.

Всі змінні, згідно з критерієм Вальда, є значущими ( $p < 0,05$ ) і обрані правильно. Загальну оцінку відповідності між виявленими факторами ризику в моделі та фактичним спостережуваним небажаним явищем було проведено з використанням тесту Хосмера — Лемешоу, точність класифікації становила 65,5 %. Запропонована математична модель може бути ефективно застосована в лікувальній практиці.

**Клінічний випадок.** Дитина А., 10 років, надійшла за направленням дільничного педіатра в Харківську обласну клінічну дитячу лікарню № 1 для уточнення діагнозу. З анамнезу захворювання відомо, що з 4 років страждає на алергічний риніт, у віці 7 років з'явилися скарги на напади задухи, діагностовано БА. Отримує базисну терапію монтелукастом протягом 6 тижнів. При імунологічному обстеженні виявлено показники CD8 — 0,69 тис., CD25 — 18 %, IgE — 280 МЕ/мл (1 — підвищено). За результатами кожного алергологічного тестування отримані такі дані: шерсть кішки — 0, кролика — 0, вівці — 2, домашній пил — 4. Кількість еозинофілів в периферичній крові становила 8 %.

Виконано розрахунок прогнозу ризику розвитку тяжкого перебігу БА з використанням математичної моделі:

$$P = 1/1 + e [0,47 + 0,46 \times 0,69 - 0,0013 \times 18 - 0,241 \times 1 - 0,217 \times 0 - 0,01 \times 0 - 0,13091 \times 2 - 0,04 \times 4 - 0,031 \times 8 - 0,8688 \times 0 - 0,2648 \times 1] = 0,60.$$

**Висновок:** дитина А. має ризик розвитку тяжкого перебігу БА. При визначенні обсягу базисної терапії рекомендовано піднятися на першу сходинку терапії — призначені інгаляційні стероїди.

Ефективність моделі було перевірено на 40 підлітках з БА, серед яких 20 — з тяжким перебігом хвороби та 20 — з її інтермітуючою формою. Визначено специфічність моделі — 0,85; чутливість — 0,90; вірогідність тяжкого перебігу при позитивному тесті (positive predictive value) — 0,86 та прогностичну вартість негативного результату (negative predictive value) — 0,11.

## Обговорення

У науковій літературі існує велика кількість робіт щодо вивчення впливу окремих факторів на перебіг та прогноз хвороби.

Так, наприклад, наявність atopічного дерматиту у дитини раннього віку розглядається як прогностично несприятливий фактор щодо розвитку БА [6]. Згідно з дослідженням М. Saunes (2012), якщо у дитини у віці 2 років зберігається екзема, то відносний ризик розвитку БА у 6 років підвищений у 1,8 раза [7]. Наше дослідження також виявило кореляційні зв'язки наявності дерматиту з розвитком БА та дозволило виявити питому вагу ролі цього фактора в формуванні тяжкості БА в конкретного індивідуума.

Інша клінічна ознака (наприклад, чоловіча стать дитини) є предиктором легкого, сприятливого перебігу та традиційно сприймається педіатрами як добрий знак [8]. Не тільки від батьків, але і від лікарів на практиці ми чуємо, що «хлопчики переростуть хворобу». Але і ця ознака не може враховуватися статично та безперечно, тому що її вплив залежить від віку дитини. Так, А. Jessica (2011), вивчаючи гендерні відмінності БА, з'ясувала, що у жінок на 10,5 % вище вірогідність розвитку БА протягом усього життя та частіше відзначаються випадки смерті внаслідок ускладнень БА після 65 років. Але у хлопчиків до 18 років на 54 % вище ризик розвитку астми, та у віці до 15 років у них відмічено вищу частоту госпіталізацій (у 2 рази) [9]. Дане клінічне спостереження демонструє не тільки складність взаємовпливів окремих факторів на формування тяжкості хвороби, але і необхідність оцінки прогнозу в динаміці. Серед хворих, які були включені у дослідження, при усіх формах переважали хлопчики, але вірогідних статистичних значень впливу гендерних відмінностей на прогноз тяжкого перебігу у дитини до 18 років не виявлено.

Якщо вчені XIX та XX століть вивчали переважно вплив клінічних факторів на перебіг хвороби, то у XXI столітті для пошуку предикторів неконтрольованої астми зусилля науковців були зосереджені на параклінічних (біохімічних, імунологічних, клітинних) маркерах. Так, Hosoki et al. (2015) вивчали 48 різних цитокінів та хемокінів у бронхоальвеолярному лаважі хворих із контрольованою та неконтрольованою астмою. Було доведено негативний вплив підвищеного рівня інтерлейкіну-8 та нейтрофілів на формування тяжкості хвороби [10]. В нашому дослідженні вивчався вплив імунологічних показників, визначення яких доступно на перших етапах медичної допомоги хворому, що не потребують складного обладнання та дорогих реактивів. Доведено вірогідний вплив кількості CD8-, CD25-лімфоцитів, рівня IgE та відносної кількості еозинофілів крові на формування прогнозу алергічного запалення. Дані критерії були включені у модель прогнозу тяжкості БА.

Традиційно при прогнозі atopічного маршу в дитини враховують рівень IgE — доведено більш частий розвиток астми у дитини при високому рівні IgE. Але щодо тяжкості перебігу хвороби значення IgE є дискусійним. З одного боку, в протоколі GINA при тяжкому персистуючому перебігу рекомендовано застосування моноклональних антитіл проти IgE (препарат омалізумаб), що є підтвердженням участі даного типу алергічних реакцій у формуванні тяжкості БА. З іншого боку, відмічено, що найбільш тяжкі та некурабельні

випадки БА — це не алергічний, а нейтрофільний фенотип астми. Розрахунки нашої математичної моделі підтвердили значення рівня IgE в формуванні тяжкості БА. Також ми намагалися конкретизувати вид сенсibilізації, з яким пов'язаний найбільш тяжкий перебіг БА, — має значення сенсibilізація до шерсті кішки, кролика, вівці, домашнього пилу.

Зв'язок окремих видів сенсibilізації з формуванням алергічного запалення підтверджується і спостереженнями S. Fontanella та співавт. (2018), які вивчали специфічні IgE у сироватці крові на 112 алергенних компонентах найбільш сучасним методом мультиплексною матриці ImmunoCAP у когорті дітей віком 11 років ( $n = 461$ ). Методами кластеризації, логістичної регресії виявлено 18 алергенних компонентів, що з доведеними високими чутливістю (0,84) та специфічністю (0,87) є значущими при формуванні імунопатологічної відповіді [11].

А.В. Серветник та співавт. (2016) створили математичну модель прогнозування загострення БА, але вона стосувалася лише полінозів та враховувалися дані щодо пилкової сенсibilізації та аеробіологічні показники (середня температура повітря, прогнозована середньодобова швидкість вітру, середньодобова відносна вологість, наявність дощу, середня кількість пилкових зерен протягом тижня). У нашому дослідженні проаналізовано усі види сенсibilізації — до пилкових, побутових та харчових алергенів, також враховувалися дані імунологічного дослідження. Доведено, що на формування тяжкості перебігу БА найбільший вплив мають побутові алергени [12].

Перспективним напрямком для розробки прогнозу тяжкості БА є генетичні дослідження. Такі роботи проводяться і в Україні — так, Т.О. Крючко та співавт. (2012) рекомендують застосовувати визначення мутантної алелі 299Gly Toll-подібного рецептора 4 як маркера прогнозування захворювання. Ці Toll-подібні рецептори представлені на всіх клітинах організму, перші ідентифікують чужорідні структури та стимулюють формування адаптивної імунної відповіді [13]. Але генетичні дослідження досить дорогі та проводяться лише у великих містах. Тому при визначенні критеріїв для оцінки прогнозу нами були відібрані загальноприйняті методи дослідження.

Таким чином, численні наукові дослідження доводять, з одного боку, важливість та актуальність удосконалення прогнозу хвороби, а з іншого — різноспрямованість прогностичних ознак. Врахування сумарного впливу окремих клініко-параклінічних ознак у індивідуума можливо лише при використанні сучасних статистичних методів обробки інформації, що й були застосовані у запропонованій моделі.

## Висновки

Розроблено математичну модель для прогнозування розвитку тяжкого перебігу БА, у якій ураховуються анамнез дитини, показники клінічного, імунологічного аналізу крові та дані сенсibilізації.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Global Initiative for Asthma. *Asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. A pocket guide for health professionals - Updated 2019.* Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>.
2. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Nov;18(11):1269-78. doi: 10.5588/ijtld.14.0170.
3. Iaroshchuk LB. Predictability and risk factors of severe bronchial asthma in children. *Asthma and allergy.* 2015;(2):47-52.
4. Umanets TR. Bronchial asthma and allergic rhinitis: way to optimize the compliance and effectiveness of treatment. *Asthma and allergy.* 2015;(1):61-64.
5. Campo P, Rodriguez F, Sánchez-García S, et al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(2):76-88; quiz 1 p. follow 88.
6. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014 Apr;5(2). pii: 202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
7. Saunes M, Øien T, Dotterud CK, et al. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. *BMC Pediatr.* 2012 Oct 24;12:168. doi: 10.1186/1471-2431-12-168.
8. de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jul;162(1):68-74. doi: 10.1164/ajrcm.162.1.9907008.
9. Kynnyk JA, Mastrorade JG, McCallister JW. Asthma, the sex difference. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Jan;17(1):6-11. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283410038.
10. Hosoki K, Ying S, Corrigan C, et al. Analysis of a panel of 48 cytokines in BAL fluids specifically identifies IL-8 levels as the only cytokine that distinguishes controlled asthma from uncontrolled asthma, and correlates inversely with FEV1. *PLoS One.* 2015 May 26;10(5):e0126035. doi: 10.1371/journal.pone.0126035.
11. Fontanella S, Frainay C, Murray CS, Simpson A, Custovic A. Machine learning to identify pairwise interactions between specific IgE antibodies and their association with asthma: A cross-sectional analysis within a population-based birth cohort. *PLoS Med.* 2018 Nov 13;15(11):e1002691. doi: 10.1371/journal.pmed.1002691.
12. Servetnyk AV, Klymenko VA. Prognosis of course of atopic bronchial asthma with pollen sensitization in children. *Odes'kij medicnij žurnal.* 2016;(156):59-64.
13. Kryuchko TA, Vovk YuA, Tkachenko OYa. The role of genetic factors in the development of severe atopic bronchial asthma in children. *Zdorov'e rebenka.* 2012;(40):58-62.

Отримано/Received 26.06.2019

Рецензовано/Revised 16.07.2019

Прийнято до друку/Accepted 23.07.2019 ■

### Information about authors

Victoria Klymenko, Professor, MD, PhD, Department of Propaedeutics of Pediatrics 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: klymenkoviktorriia@gmail.com

Olga Kozhyna, Assistant at the Department of Propaedeutics of Pediatrics 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: olga.kozhyna.s@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-4549-6105>

### Information about funding

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the Kharkiv National Medical University. The research funding institution is the MH of Ukraine.

Клименко В.А., Кожина О.С.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

### Прогнозирование тяжелого течения бронхиальной астмы у детей

**Резюме. Актуальность.** Бронхиальная астма (БА) — хроническое гетерогенное заболевание респираторной системы у детей, которым страдает 339 млн людей в мире. Тяжелое течение БА характеризуется сложностью контроля заболевания и остается причиной инвалидности и смертности детей. Целью исследования стало усовершенствование оказания медицинской помощи больным бронхиальной астмой путем индивидуализации терапии с учетом прогноза развития тяжелого течения заболевания. **Цель работы:** создание математической модели для прогнозирования развития тяжелого течения БА у детей. **Материалы и методы.** В исследование вошло 70 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с диагнозом БА и 20 практически здоровых детей. Проанализированы 142 клинико-пара-клинических показателя (паспортные данные, жалобы, история болезни и жизни, результаты лабораторных и инструментальных исследований: клинические анализы крови и мочи, копрограмма, спирография, иммунологические показатели и общий иммуноглобулин Е (IgE), данные аллергологического тестирования и другие). Выбраны как количественные, так и качественные признаки. Каждый качественный признак закодирован как «1», если у ребенка имеется этот признак, или

«0», если он отсутствует. С помощью метода логистической регрессии с пошаговым включением предикторов для анализа функций и выбора значимых критериев разработана математическая модель для прогнозирования тяжелого течения БА. **Результаты.** Выявлено 10 наиболее значимых факторов, влияющих на прогноз: наличие атопического дерматита, аллергического ринита, эозинофилия крови, абсолютное число CD8 и относительное количество CD25 в сыворотке крови, общий IgE, наличие сенсибилизации к аллергенам шерсти кошки, кролика, овцы, домашней пыли. Эффективность модели была проверена на 40 подростках с БА, среди которых 20 — с тяжелым течением болезни и 20 — с ее интермиттирующей формой. Определены специфичность модели — 0,85, чувствительность — 0,90, вероятность при положительном тесте (positive predictive value) — 0,86 и отрицательное прогностическое значение (negative predictive value) — 0,11. **Выводы.** Разработана математическая модель для прогнозирования развития тяжелого течения БА, в которой учитываются анамнез ребенка, показатели клинического, иммунологического анализа крови и данные сенсибилизации.

**Ключевые слова:** дети; бронхиальная астма; прогноз; тяжесть

V.A. Klymenko, O.S. Kozhyna

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### Prediction of the severe course of bronchial asthma in children

**Abstract. Background.** Bronchial asthma (BA) is a chronic heterogeneous respiratory disease in children, 339 million people in the world suffer from it. Severe course of BA is characterized by difficulties in disease control and remains the cause of children's disability and mortality. The study was purposed to improve health-care delivery to patients suffering from BA by means of therapy individualization taking into account prognosis of severe course of disease. Creation of mathematical model to predict the severe BA course in children was the study objective. **Materials and methods.** The study included 70 patients aged 6 to 17 years with BA diagnosis and 20 apparently healthy children. One hundred and forty-two clinical and paraclinical parameters (personal data, complaints, case and life history, laboratory and instrumental results, including clinical blood and urine test, coprogram, spirometry, immunological indicators and total immunoglobulin E as well as allergy tests, etc.) were analyzed. Both quantitative and qualitative characters were selected. Each qualitative character was marked as 1, if a pa-

tient had it, and 0, is the character was absent. Mathematical model for severe BA course prognosis was developed using logistic regression with step-by-step inclusion of regressors to analyze the functions and select significant criteria. **Results.** There were 10 most significant factors affecting the prognosis: atopic dermatitis, allergic rhinitis, blood eosinophilia, CD8 absolute number and CD25 relative number in the blood serum, total IgE, sensitization to allergens of cat hair, rabbit hair, sheep wool, house dust. The model efficiency was tested in 40 adolescents suffering from BA, including 20 patients with severe disease course and 20 patients with intermittent BA. The model specificity (0.85), sensitivity (0.90), positive predictive value (0.86) and negative predictive value (0.11) were defined. **Conclusions.** A mathematical model has been developed to predict the development of a severe BA course, which takes into account child's past medical history, indicators of clinical, immunological blood test and sensitization data.

**Keywords:** children; bronchial asthma; prognosis; severity