

*Б.И.Гельцер, Л.В.Куколь*

## **ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

Владивостокский государственный медицинский университет

Бронхиальная астма (БА) является самым распространенным хроническим заболеванием органов дыхания. Среди взрослого населения она встречается у 5%, а среди детей ее удельный вес более 10% [18]. В России предположительно астмой болеют около 7 млн человек, в то время как на учете не более 1 млн. Это преимущественно больные с тяжелой БА и реже со средней степенью тяжести [18]. Прямые расходы на лечение тяжелой формы заболевания приходятся в основном на вызовы скорой помощи и лечение в условиях стационара (в среднем 4–5 госпитализаций в год) и составляют 2500 USD [7]. В 1996 г. общие затраты на лечение одного больного БА составляли в Великобритании — 1067 USD, во Франции — 837 USD, в России (Самара) — 561 USD, и эти затраты продолжают возрастать [10]. Так, в Нидерландах в 1993 г. прямые медицинские расходы на лечение БА и хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) составляли 346 млн USD, а к 2010 г. прогнозируется увеличение расходов до 555 млн USD [63]. Национальные и международные рекомендации по диагностике и лечению БА [4] создают условия для рационального управления болезнью и повышают эффективность затрат общества. Оптимизация этого процесса в определенной

мере связана с решением прогностических задач, обеспечивающих качество диагностики и лечения.

Исследования по проблеме БА не столь многочисленны, как при некоторых других заболеваниях органов дыхания (например, пневмонии или ХОБЛ). Это связано прежде всего с клиническим полиморфизмом БА, а среди ее субъективных и объективных проявлений мало определенных критериев, которые можно измерить. Степень тяжести заболевания также является непостоянной величиной и изменяется в зависимости от многих причин и поведения пациента, а также от времени ответа на терапию. Применение математического способа решения задач прогнозирования при БА представлено следующими направлениями.

### **Моделирование патогенетических механизмов БА**

Возможности математических методов показаны в экспериментальных работах по моделированию различных патогенетических механизмов БА. Параметрическая модель кривой поток-объем максимального выдоха позволяет воспроизводить и рассчитывать параметры, которые указывают на степень ухудшения легочных функций и бронхиальную обструкцию [21]. Для моделирования условий возникновения БА по

генетическим признакам и воздействию факторов окружающей среды использованы различные математические методы (метод Монте Карло, бинарное оценивание, многовариационное нормальное оценивание) и рассмотрены их преимущества [23]. Построена математическая модель функционирования макрофагальной системы легких у экспериментальных животных в условиях ограниченной антигенной нагрузки. Модель записана в виде системы 4 нелинейных дифференциальных уравнений, характеризующих динамику антигенной нагрузки в легких и численность различных субпопуляций легочных макрофагов [12]. Математические методы используются для моделирования абсорбции аэрозолей в легких и их фармакокинетических эффектов [64], оценки обратимости бронхиальной обструкции в зависимости от дозы аллергена [19]. Исследование механизмов бронхообструкции осуществляется с применением математического метода системного моделирования (COMOD-технология) [15], разработана также многомерная модель эволюции БА с тремя уровнями активности [26]. Системная модель БА, в основу которой положены 3 составляющие: биологическая, психологическая и социологическая, позволяет учитывать индивидуальные особенности каждого больного и разрабатывать стандартные подходы к психокоррекции заболевания [5]. Линейный регрессионный анализ используется для создания модели предсказания снижения легочных функций и прежде всего объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) у подростков в зависимости от массы тела, роста, возраста и генетической предрасположенности к БА [32]. Математическое моделирование применяется для предсказания озониндуцированного изменения показателя  $ОФВ_1$ , где входными переменными являются концентрация озона, минутная вентиляция легких, время экспозиции и возраст обследуемого [49].

Для объективного описания и интегральной оценки морфологической картины аллергического воспаления бронхиального дерева использовано соотношение, позволяющее диагностировать и оценивать активность воспалительного процесса воздухоносных путей [8]. Линейная и экспоненциальные модели применяются для оценки снижения эластичности легочной ткани у больных БА и ХОБЛ [22]. Применяя математический анализ, произведено исследование механизмов генерации эндогенного монооксида углерода в выдыхаемом воздухе [2].

### Прогнозирование риска развития БА

Наиболее часто и успешно методы математического прогнозирования используются для определения возможного риска возникновения БА. Так, в работе *C.I.Panhuysen и соавт.* [54] создан алгоритм для предсказания возникновения БА, рассчитанный на 92 семьях 2-3 поколений, в которых имелся проба́нд с БА, впервые диагностированной более 25 лет назад.

Алгоритм состоит из 5 классов, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия ряда признаков: бронхиальной гиперреактивности, респираторных симптомов, курения, обструкции воздушных путей и ее обратимости. Согласно этому алгоритму, все члены семьи были ранжированы на следующие классы: установленная астма, вероятная астма, неклассифицируемая болезнь бронхов, хроническая обструктивная болезнь легких, непредсказуемая группа. В результате проведенных исследований из 265 потомков 1-го поколения 18% были определены как имеющие астму (класс 1), 8% — как пациенты с вероятной БА (класс 2). Результаты использования данного алгоритма позволяют классифицировать людей с БА для проведения генетических и эпидемиологических исследований. Характеристика потомков в этом семейном исследовании выявила также возможность семейного кластеринга, который подтверждает роль генетических дефектов в развитии БА. В Национальном британском исследовании [68] общая заболеваемость БА увеличивалась с возрастом. При этом в детстве она четко и независимо была связана с перенесенной пневмонией, поллинозом и экземой; в возрасте от 17 до 33 лет — с активным курением и поллинозом в анамнезе. Курение матери во время беременности было предиктором заболеваемости после 16 лет. Оказалось, что атопия и курение — наиболее сильные предикторы, провоцирующие развитие астмы в зрелом возрасте или ее рецидив после длительной ремиссии в детстве. Для раннего выявления пациентов с факторами риска заболеваний с бронхообструктивным синдромом рассчитана прогностическая таблица, в которой были использованы 38 признаков, разделенные на 4 группы: показатели иммунитета, соматотипа, функции внешнего дыхания и клинико-анамнестические. Их диагностическая значимость оценивалась по 3-балльной системе. В зависимости от общего суммарного балла исследуемые были отнесены к определенным группам риска [3].

По генетическим и 11 другим потенциальным факторам риска предсказывается раннее начало БА у детей [50]. Генетическая предрасположенность к БА моделируется с использованием законов наследственности Менделя [37], показаны также возможности генетического прогнозирования развития БА по распределению HLA-антигенов [15]. Разработана прогностическая таблица для индивидуальной оценки риска возникновения БА и хронического бронхита у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [9]. Программный комплекс позволяет вводить данные в форме анкет или выкопировочных карт, формировать из них банк данных и на основе алгоритма контроль — опыт автоматически рассчитывать границы численно выраженных градаций факторов риска, комплектовать прогностическую таблицу, подбирать в режиме самообучения пороговые диагностические коэффициенты для таблиц в целом. Оценка наиболее существенных предикторных факторов БА на основе

экспертной информации методом ранжирования позволяет определять контингент с повышенным риском развития этого заболевания в будущем [6]. На основе диагностической модели, устанавливающей наличие бронхиальной обструкции различной степени выраженности, может осуществляться скрининг пациентов с высоким риском развития БА и ХОБЛ [20].

### **Предсказание обострения БА и необходимости госпитализации**

Особый интерес исследователей связан с возможностью предсказания точными методами риска обострения БА и необходимости последующей госпитализации. Актуальность этих задач обусловлена большими расходами, связанными с лечением астмы. В США ежегодно по поводу БА совершается 13 млн. посещений врача и 200 тыс. госпитализаций и это заболевание является девятой по значимости причиной госпитализации [60]. По данным *Б.Л.Медникова* [10], в 1993-1994 гг. в Самаре 41% всех прямых расходов на БА приходилось на госпитальную помощь. Затраты на лечение больного БА с одной только госпитализацией в год превышают в 3,5 раза общую стоимость лечения больного, который в ней не нуждался [35]. В связи с этим своевременное предсказание рецидива заболевания и назначение эффективных мер его профилактики могут значительно уменьшить затраты, связанные с БА.

Особенность решения этих задач заключается в трудностях определения информативных симптомов — предикторов. По мнению ряда авторов, оценка клинических симптомов является лучшим инструментом предсказания необходимости госпитализации больных с БА [59,76]. Так, в одной из работ [70] оценка 6 текущих симптомов БА (кашель, одышка, затрудненное дыхание, стеснение в грудной клетке, продукция мокроты, ночное пробуждение) по 4-балльной системе позволила сделать вывод, что симптомы астмы не коррелируют с ОФВ<sub>1</sub>, и слабо коррелируют с пиковой скоростью выдоха (ПСВ). Из субъективных симптомов "затрудненное дыхание" оказалось наилучшим предиктором снижения уровня проходимости дыхательных путей и риска обострения. При оценке клинических симптомов по модифицированной шкале *Borg* с проведением последующего линейного дискриминантного анализа частота пульса и степень субъективной выраженности одышки определены как наиболее информативные признаки для предсказания возможной госпитализации [40]. Клинические симптомы, имеющие некоторые особенности для разных возрастных и этнических групп, используются в модели, описывающей вероятность возникновения приступов БА [35].

В ряде работ получены иные результаты, свидетельствующие, в частности, о невозможности использовать субъективные симптомы в качестве предикторных переменных [52]. Так, оценивая ежедневно у

детей симптомы БА и ПСВ для отбора наиболее информативных из них, установлено, что симптоматические периоды заболевания были тесно связаны с низкими значениями ПСВ, а асимптоматические периоды — со сниженными значениями ПСВ в 54% случаев [31]. Продемонстрировано отсутствие значительных корреляций между суммой субъективных симптомов и ОФВ<sub>1</sub> группе 14 детей-астматиков как перед, так и после 4-недельного периода наблюдения [65]. В другом исследовании показано, что 60% (из 225) взрослых пациентов плохо субъективно оценивали обструкцию дыхательных путей, определенную серийными измерениями ПСВ в течение 2-недельного периода [38]. Таким образом, противоречивые оценки субъективных симптомов затрудняют их использование в качестве предикторных переменных.

Для неинвазивного мониторинга воспаления дыхательных путей при БА с целью прогноза течения заболевания предлагается исследование маркеров воспаления в периферической крови, в индуцированной соевым раствором мокроте, конденсате паров выдыхаемого воздуха, цитокинов в моче с последующим систематическим определением наиболее полезного параметра [67]. Мониторинг таких биомаркеров БА, как выдыхаемый оксид азота и эозинофилы мокроты, позволяет оценить ответ на проводимое лечение. Кроме того, эти параметры используются в качестве предикторов обострения заболевания, что подтверждено соответствующими математическими процедурами [30]. Корреляционный анализ позволил установить тесную связь между ОФВ<sub>1</sub>, биохимическими, иммунологическими показателями и числом эозинофилов крови при обострении БА и оценить эффективность лечения [1]. Для ранней диагностики аллергического воспаления в дыхательных путях у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания предлагается расчетный индекс алергизации лейкоцитов [14]. При моделировании возможной смертности от БА основными маркерами неблагоприятного исхода были степень обратимости бронхиальной обструкции и высокая эозинофилия [74].

Для контроля за возникновением эпидемических вспышек БА моделируется возможность их возникновения на основе установления связи между аэро-поллютантами и количеством обращений в отделения скорой помощи (*emergency department — ED*) в связи с ухудшением состояния больных. Предлагается несколько моделей с разным количеством переменных (концентрация сажи, озона и диоксида азота в атмосфере), измеряемых ежедневно [72]. Использование таких моделей позволяет принимать своевременные профилактические меры, что обеспечивает снижение количества обращений в *ED* с последующим уменьшением затрат общества. Многовариационные регрессионные модели были использованы с этими же целями для установления связи между частотой госпитализаций и концентрацией отдельных поллютантов (смог, диоксиды азота и серы)

в разных половых, возрастных, этнических и социально-экономических группах населения. Высокий уровень диоксида азота был тесно связан с возрастом госпитализаций для всех возрастных групп, включая детей до 5 лет [77].

Для предсказания рецидива заболевания в течение 8 нед после предшествующего обострения создана мультивариационная модель на основе проспективно оцененных анамнестических и клинических данных (в течение 10 дней наблюдения рецидив отмечался у 8% больных, к 8-и неделям — у 45%) [48].

Установлены 3 независимые переменные, связанные с рецидивом, которые могут быть определены к моменту выписки: 3 или более обращения за скорой медицинской помощью в предыдущие 6 мес, затруднения в выполнении повседневной работы и ограничение другой активности в результате заболевания в предыдущие 4 мес, несанкционированное прерывание базисного лечения на 24 ч и более на фоне значения ПСВ < 50%. Предсказывающая модель позволяет выделить пациентов с плохо контролируемой БА, которые нуждаются в более интенсивном и расширенном наблюдении. С использованием процедуры дискриминантного анализа рассчитан прогностический индекс, разделяющий пациентов на 2 группы: нуждающихся в госпитализации и тех, кого можно лечить амбулаторно. Индекс состоит из 3 независимых переменных, оцениваемых после 30 мин от начала интенсивного лечения: отклонение ПСВ от исходной величины, значение ПСВ в % от должной, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания [61]. Подобный индекс, состоящий из 3 переменных (свистящие хрипы, тахикардия, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания) и оцененный в баллах, используется для определения тяжести состояния детей с приступом БА [75]. Для применения в интенсивной терапии построена модель клинического течения синдрома острой бронхиальной обструкции у детей с решениями в единицах информационной энтропии для 3 групп больных: с самокупируемым вариантом, с эффектом от неотложной помощи и требующих проведения интенсивной терапии [17].

Для предсказания риска обострения БА с необходимостью последующей госпитализации методом линейной регрессии выделены следующие предсказывающие переменные: предыдущие госпитализации, среднее или тяжелое течение заболевания, лекарственный режим, анамнез использования системных глюкокортикостероидов (ГКС), вариабельность показателей бронхиальной обструкции в течение дня [43]. Дендрограммы (классификационные деревья) позволяют выявлять пациентов с высоким (>50%), средним (10–15%) и низким (<5%) уровнем риска госпитализации, причем вариабельность показателей пикфлоуметрии в течение 2 нед, измеряемая в домашних условиях, была менее информативным признаком, чем однократная оценка легочной функции во время врачебного приема.

Созданы предсказывающие модели для выявления детей с высоким риском неблагоприятных исходов БА, которыми считались госпитализация и частые визиты в ED [44]. При ретроспективном анализе течения заболевания на протяжении года у 16 520 детей была рассчитана пропорционально-рисковая модель с тремя предикторными переменными, определяющими высокий риск будущих госпитализаций: использование высоких доз системных ГКС, количество госпитализаций в течение последних 6 мес, отсутствие персонального врачебного компьютерного листа наблюдений.

Дополнительными предикторами являлись: предыдущие госпитализации и визиты в ED, использование 6 или более ингаляций  $\beta_2$ -агонистов в день в предыдущие 6 мес, назначение 3 лекарственных противоастматических средств или более врачом в течение этого срока. Созданные процедурой кластер-анализа дендрограммы позволяют выделить пациентов с утроенным риском госпитализации и удвоенным риском обращений в ED по сравнению со среднестатистическим пациентом. Предложенная модель дает возможность выделять детей с высоким риском неблагоприятных исходов БА и оптимизировать стратегию управления заболеванием. Аналогичная модель для взрослых позволила верифицировать 19% пациентов с утроенным риском госпитализации и удвоенным риском визитов в ED [45]. На основе предложенных медицинских характеристик предсказывается риск смерти для городских пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей [71].

Алгоритм для распознавания атопической формы БА, основанный только на данных анамнеза, позволяет при первом обращении больного выработать план обследования и лечения [25]. В ряде работ часто используется расчет индексов тяжести [29,41,62]. Так, например, для прогнозирования динамики качества жизни используется индекс тяжести БА, основанный на собственной оценке больным бремени заболевания [41].

Индекс тяжести, рассчитанный по специальным опросникам, позволяет на основании только 6 вопросов ежедневно оценивать степень тяжести БА у школьников и принимать соответствующие меры по коррекции лечения [62]. При установлении тяжести БА у детей определены тесные корреляционные зависимости с параметрами основных легочных функций и тестом с бронходилататорами, а ежедневное число симптомов в данном случае не имело значения [47].

Предсказывающей ценностью для оценки клинического течения БА обладает требуемая кратность использования бронходилататоров [55], а для установления выраженности атопии применяются 9 диагностических иридологических алгоритмов [16].

Математическая модель прогнозирования тяжести течения БА у детей пубертатного возраста включает 5 признаков: пол, наличие кожных заболеваний, раннее начало болезни, неадекватное лечение и злоупотребление антибиотиками [24]. Рассчитаны индиви-

дуальные уравнения для предсказания ухудшения течения заболевания у детей, основанные на показателях пикфлоуметрии, переносимости физической нагрузки и появления симптомов БА в зависимости от времени суток [58]. Полученный методом кластерного анализа алгоритм с использованием 15 клинических, функциональных и иммунологических показателей разделяет больных на 3 кластера для предсказания прогрессирования заболевания [56]. С помощью аналогичной модели прогнозируется также течение БА у пожилых [57]. При изучении тяжелой БА актуаральным методом наибольшую прогностическую ценность для предсказания риска неблагоприятного отдаленного исхода имели анамнестические указания на перенесенные угрожающие жизни состояния и частые внеплановые госпитализации, а выраженность бронхиальной обструкции обладала недостаточной прогностической значимостью [11]. E.F.Hanzsen и соавт. [34] создали 2 модели обратимости бронхиальной обструкции при БА и ХОБЛ в зависимости от ответа на бронходилататоры и ГКС. Модели отличались прогнозируемой переменной: в первой было увеличение  $ОФВ_1$  от исходного значения, во второй — возрастание  $ОФВ_1$  в % от лучшей для данного больного величины. Ковариационными переменными в обеих моделях являлись возраст, пол, курение. На основе регрессионного анализа созданы универсальные формулы с оценкой прогноза течения БА и результатов лечения для разных степеней тяжести заболевания [13].

#### **Управление превентивными программами и стратегией ведения больных БА**

Расходы, связанные с лечением БА, в значительной мере обусловлены количеством больных с тяжелой степенью заболевания. Так, средняя общая годовая стоимость лечения 1 больного БА в Испании в 1998 г. составила 2879 USD и при этом на БА легкого течения пришлось 1336 USD, среднего течения — 2407 USD, а тяжелого — 6393 USD. Причем при всех степенях тяжести непрямые расходы превышали прямые в 2 раза, а прямые расходы на лечение и госпитализацию были выше у женщин [66]. В России (Калужская обл.) на лечение больного с легкой степенью БА в 1997 г. расходовалось 412 USD, а при тяжелой — 2514 USD [7]. Совершенствование социальных и экономических программ по БА тесно связано с использованием результатов прогностических исследований, на основе которых создается необходимая база данных для рационального управления болезнью.

В частности, некоторые работы посвящены математическим моделям в области менеджмента астмы [51,53]; их цель — разработка методологии принятия решений в отношении больных БА для эффективного предупреждения обострений и госпитализаций. Известно, что при БА большая часть расходов связана с оказанием неотложной медицинской помощи боль-

ным, преимущественно с тяжелой степенью заболевания, которые не лечились систематически или их лечение было неэффективным. Для рационального использования ресурсов госпитальной помощи на основании ретроспективного анализа годовых затрат на стационарное лечение разработана модель, разделяющая больных БА на 5 уровней. Например, на долю больных 1-го уровня приходится 92 госпитальных дня в году, а на долю больных 2-5-го уровня — 133, 156, 277 и 1168 госпитальных дней соответственно [42]. Установлено, что предикторами обострения с последующей госпитализацией являются такие факторы, как недостаточное или нерегулярное использование ГКС в связи с отсутствием средств, частое употребление  $\beta_2$ -агонистов в течение 24 ч перед госпитализацией, опоздание в вызове скорой медицинской помощи, обусловленное экономическими или другими причинами [39]. Для изучения эффективности лечения БА бронходилататорами создана модель на основе стандартной регрессионной методологии, которая позволяет по клиническому состоянию больных определять, когда пациент изменил режим медикаментозного лечения [46]. Для управления поведением больных БА с целью изменения стиля их жизни (прекращение курения, выполнение дыхательной гимнастики, проведение самостоятельного мониторинга) предлагается использовать модель стадий и процессов изменения поведения [28]. Разработана компьютерная стандартизированная процедура для оценки эффективности реабилитационных мероприятий у больных БА [27], программа для сравнительной оценки стоимости-эффективности методов общения с наблюдаемым пациентом-астматиком (письма-напоминания, автоматические телефонные напоминания и др.), а также модель для снижения риска госпитализаций, основанная на таких факторах, как наличие плана управления БА (*management plan*), соблюдение необходимых профилактических рекомендаций и т.д. [45]. Предлагается использовать расчет индексов эффективности образовательных программ [33]. Для управления БА у детей моделируется 4 возможных уровня заболевания в зависимости от качества выполнения процедур, проводимых родителями [78]. В качестве моделей используются марковские цепи для предсказания состояния пациента с БА в зависимости от сезонов года для принятия превентивных мер [36]. Выявлено, что с помощью специальных критериев, аддитивно характеризующих степень тяжести БА у пациента и квалификацию врача, можно разделить пациента между врачами общей практики и интегрированной практики (сочетанное амбулаторное и госпитальное наблюдение) [53]. Эта процедура позволяет соотнести степень тяжести БА с уровнем квалификации лечебного персонала. Представлена модель внедрения протоколов и поэтапных подходов (*guidelines*) для диагностики и лечения БА [73]. Протокол смоделирован как иерархический план, где шаги протокола высокого уровня предполагают более специ-

фические действия лечебного характера. Клинический алгоритм протокола представлен процедурами, которые кодируют последовательность, сцепленность и синхронность его шагов. Моделируются будущие экономические расходы, связанные с возрастанием заболеваемости БА и ХОБЛ, обусловленных возрастом и курением [63]. Обсуждаются возможности создания экономических моделей на основе анализа стоимости –эффективности для выработки различных стратегий при хронической стабильной БА [69].

Итак, адекватное управление процессами диагностики, лечения и динамического наблюдения за больными БА на основе прогностических исследований позволяет наилучшим образом реализовать возможности, которыми располагает сегодня система здравоохранения. Данный подход обеспечит предупреждение обострений, необоснованные и несвоевременные госпитализации, снижение летальности и расходов, обусловленных этим заболеванием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х., Черняев А.Л., Черняк А.В., Чучалин А.Г. Оценка с помощью корреляционного анализа обострения бронхиальной астмы и эффективности лечения. Тер. арх. 1996; 3: 55-57.
2. Баварское Е.В., Чучалин А.Г., Айсанов З.П. Оксид углерода в выдыхаемом воздухе, математический анализ механизмов генерации. Пульмонология 2000; 1: 66-70.
3. Березюк И.К., Кулик Л.Г. Возможности прогнозирования бронхиальной обструкции на этапах раннего развития бронхиальной астмы. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й. М.; 1997. №341.
4. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердца, легких, кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; Прил.: 1-165.
5. Гнездилова Е.В. Системная модель бронхиальной астмы как взаимосвязанность биологического, психического и социального. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й. Новосибирск; 1996. №45.
6. Гринднева С.Б., Неретина А.Ф., Фролова В.Н. Оценка основных факторов возникновения бронхиальной астмы на основе экспертной информации методом ранжирования. В кн.: Высокие технологии в технике, медицине и образовании. Воронеж: Воронеж. гос. тех. ун-т; 1997; ч. 3: 147-151.
7. Ермаков В.С. Фармакоэкономическая эффективность применения отечественных противоастматических препаратов при лечении больных бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
8. Зиновьев С.В., Целуйко С.С., Красавина Н.П. и др. Дискриминантный анализ бронхоальвеолярной цитогаммы больных бронхиальной астмой. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й. М.; 1997. №1048.
9. Казберюк Н.А. Автоматизация создания прогностических таблиц. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 8-й. М.; 1998. №240.
10. Медников Б.Л. Экономические аспекты в пульмонологии. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 1998. 501-510.
11. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы. Тер. арх. 1998; 3: 18-22.
12. Руднев С.Г., Романюха А.А. Математическое моделирование нормального функционирования системы альвеолярных макрофагов. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 9-й. М.; 1999. XXVII.2.
13. Скоряков А.В., Кириллов М.М., Шашиева М.М. Возможности прогнозирования при бронхиальной астме в условиях стационара и послегоспитального этапа. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 10-й. СПб.; 2000. №194.
14. Солдатов А.А., Соболев А.В., Берензон М.В. Расчетный индекс лейкоцитов в оценке аллергического процесса. Клини. лаб. диагн. 1997; 11: 35-36.
15. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: Мед. информ. агентство; 1995. 333.
16. Филиппова Н.А., Лобанова Ю.В., Петрова М.А. Применение иридологических алгоритмов для оценки выраженности атопии у больных бронхиальной астмой. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 10-й. СПб.; 2000. №215.
17. Хакимов Д.П., Умарова З.С., Царева Н.Д. Прогностические критерии течения синдрома острой бронхиальной обструкции у детей. Там же. №329.
18. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 4: 6-22.
19. Arshad A.S., Hamilton R.G., Adrinson N.F. Repeated aerosol exposure to small doses of allergen. A model for chronic allergic asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (6): 1900-1906.
20. Badgett R.G., Tanaka D.J., Hunt D.K. The clinical evaluation for diagnosing obstructive airways disease in high-risk patients. Chest 1994; 106 (5): 1427-1431.
21. Barnea O., Abboud S., Guber A., Bruderman G. New model-based indices for maximum expiratory flow-volume curve in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Comput. Biol. Med. 1996; 26 (2): 123-131.
22. Bogaard J.M., Overbeek S.E., Verbraak A.F. et al. Pressure-volume analysis of the lung with an exponential and linear-exponential model in asthma and COPD. Dutch CNSLD Study Group. Eur. Respir. J. 1995; 8 (9): 1525-1531.
23. Burton P.R., Tiller K.J. Genetic variance components analysis for binary phenotypes using generalized linear mixed models. Genet. Epidemiol. 1999; 17 (2): 118-140.
24. Besh L.V. An analysis of the information value of certain factors in the prognosis of the severe form of bronchial asthma in adolescents. Lik. Sprava 1999; 3: 106-108.
25. Bicherakhov S.K., Plavskii L.V., Shalagin A.I. An algorithm approach to the diagnosis of the forms of bronchial asthma (based on anamnestic data). Ibid. 1994; 1: 89-91.
26. Boudemaghe T., Daures J.P. Modeling asthma evolution by a multi-state model. Rev. Epidemiol. Sante Publ. 2000; 48 (3): 249-255.
27. Cambach W., Wagenaar R.C., Koelman T.W. The long-term effects of pulmonary rehabilitation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a research synthesis. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1999; 80 (1): 103-111.
28. Cassidy C.A. Using the transtheoretical model to facilitate behavior change in patients with chronic illness. J. Am. Acad. Nurs. Pract. 1999; 11 (7): 281-287.
29. Chey T., Jalaludin B., Hanson R., Leeder S.J. Validation of a predictive model for asthma admission in children: how accurate is it for predicting admissions? Clin. Epidemiol. 1999; 52 (12): 1157-1163.
30. Chung K.F. Non-invasive biomarkers of asthma. Pediatr. Pulmonol. 1999; 18 (3): 41-44.
31. Ferguson A.C. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 82: 19-22.
32. Givelber R.J., Couropmitree N.N., Gottlieb J. et al. Segregation analysis of pulmonary function among families in the Framingham study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (5): 1445-1451.
33. Godding V., Kruth M., Jamart J. Joint consultation for high-risk asthmatic children and their families, with pediatrician and child psychiatrist as co-therapists: model and evaluation. Fam. Process. 1997; 36 (3): 265-280.
34. Hansen E.F., Phanarets K., Laursen L.C. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in

- asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (4): 1267-1271.
35. Hoskins G., McCowan C., Neville R.G. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000; 55 (1): 19-24.
36. Jain S. Markov chain model and its application. *Comput. Biomed. Res.* 1996; 19 (4): 374-378.
37. Jenkins M.A., Hopper L., Giles G.G. Regressive logistic modeling of familial aggregation for asthma in 7,394 population-based nuclear families. *Genet. Epidemiol.* 1997; 14 (3): 317-332.
38. Kendrick A.H., Higgs C.M.B., Whitfield M.J. *et al.* Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. *Br. Med. J.* 1993; 307: 422-424.
39. Kolbe J., Vámos M., Ferguson W. Determinants of management errors in acute severe asthma. *Thorax* 1998; 51 (3): 14-20.
40. Kunitoh H., Nagatomo A., Okamoto #., Watanabe K. Predicting the need for hospital admission in patients with acute bronchial asthma. *J. Asthma* 1996; 33 (2): 105-112.
41. Kucera C.M., Greenberger P.A., Yarnold P.R., Choy A.C. An attempted prospective testing of an asthma severity index and a quality of life survey for 1 year in ambulatory patients with asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20 (1): 29-38.
42. Leone F.T., Grana J.R., McDermott P. Pharmaceutically-based severity stratification of an asthmatic population. *Respir. Med.* 1999; 93 (11): 788-793.
43. Li D., German D., Lulla S., Thomas R.G. Prospective study of hospitalization for asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 647- 655.
44. Lieu T.A., Quesenberry C.P., Sorel M.E. Computer-based models to identify high-risk children with asthma. *Ibid.* 1998; 157 (4): 1173-1180.
45. Lieu T.A., Capra A.M., Quesenberry C.P. *et al.* Computer-based models to identify high-risk adults with asthma: is the glass half empty or half full? *J. Asthma* 1999; 36 (4): 359-370.
46. Lindsey J.K., Jones B. A model for cross-over trials evaluating therapeutic preferences. *Stat. Med.* 1996; 15 (4): 443-447.
47. Linna O. Spirometry, bronchodilator test or symptom scoring for the assessment of childhood asthma. *Acta Paediatr.* 1996; 85 (5): 564-569.
48. McCarren M., Zalensk R.J., McDermott M., Kaur K. Predicting recovery from acute asthma in an emergency diagnostic and treatment unit. *Acad. Emerg. Med.* 2000; 7: 28-35.
49. McDonnell W.F., Stewart P.W., Andreon S. *et al.* Prediction of ozone-induced FEV<sub>1</sub> changes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3): 715-722.
50. Mrazek D.A., Klinnert M., Mrazek P.J. Prediction of early-onset asthma in genetically at-risk children. *Pediatr. Pulmonol.* 1999; 27 (2): 85-94.
51. Neville R.G., Hoskins G., Smith B. Observations on the structure, process and clinical outcomes of asthma care in general practice. *Br. J. Gen. Pract.* 1996; 46: 583-587.
52. Osborne M.L., Vollme W.M., Pedula K.L. *et al.* Lack of correlation of symptoms with specialist-assessed long-term asthma severity. *Chest* 1999; 115: 85-91.
53. Osman L.M., Abdall M. I., Russel I.T. Integrated care for asthma: matching care to the patient. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (3): 444-448.
54. Panhuysen C.I., Bleecker E.R., Koeter G.H. Characterization of obstructive airway disease in family members of probands with asthma. An algorithm for the diagnosis of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (6): 1734-1742.
55. Peralles B.A., Gonzales R.S., Picazo A.B. Valor pronostico y precision de los indicadores de crisis asmatica severa. *An. Esp. Pediatr.* 1997; 47 (6): 606-610.
56. Provotorov V.M., Kuznetsov S.I., Churiumov V.A., Kopylov S.A. Classification approach to prognostication of the severity of bronchial asthma. *Med. Tekhn.* 1997; 3: 7-10.
57. Parameswaran K., Hildreth A.J., Taylor I.K. Predictors of asthma severity in the elderly: results of a community survey in Northeast England. *J. Asthma* 1999; 36 (7): 613-618.
58. Pinzone H.A., Carlson B.W., Kotses H., Creer T.L. Prediction of asthma episodes in children using peak expiratory flow rates, medication compliance, and exercise data. *Ann. Allergy* 1991; 67 (5): 481-486.
59. Put C., Demedts M., Van Den Bergh O. Asthma symptoms: influence of personality versus clinical status. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (4): 751-756.
60. Rappaport S., Boodram B. Forecasted state-specific estimates of self-reported asthma prevalence — United States, 1998. *J.A.M.A.* 1999; 281 (6): 507-508.
61. Rodrigo J., Rodrigo C. A new index for early prediction of hospitalization in patients with acute asthma. *Am. J. Emerg. Med.* 1997; 15 (1): 8-13.
62. Rosier M.J., Bishop J., Nolan T., Robertson J. F. Measurement of functional severity of asthma in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (6): 1434-1441.
63. Ruten-van Molken M.P., Postma M.J., Joore M.A. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *Respir. Med.* 1999; 93 (11): 779-787.
64. Shelley M.L., Yffris R.L., Boehlecke B.A. A mathematic model of bronchial absorption of vapors in the human lungs and its significance in pharmacokinetic modeling SAR QSAR. *Environ. Res.* 1996; 5 (4): 221-253.
65. Sly P.D. Peak expiratory flow monitoring in pediatric asthma: is there a role? *J. Asthma* 1996; 33: 77-87.
66. Serra-Batlles J., Plaza V., Morejon E. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1322-1326.
67. Sterk P.J. Non-invasive monitoring of bronchial inflammation in asthma. *Schweiz. Med. Wschr.* 1997; 127 (41): 1686-1692.
68. Strachan P., Butland B.K., Anderson H.R. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *Br. Med. J.* 1996; 312: 1195-1199.
69. Sullivan S.D., Weiss K.B. Assessing cost-effectiveness in asthma care: building an economic model to study the impact of alternative intervention strategies. *Allergy* 1993; 48: 146-152.
70. Teeter J.G., Bleecker T.R. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998; 113: 272-277.
71. Tierney W.M., Murray M.D. Using computer based medical records to predicts mortality risk for inner-city patients with reactive airways disease. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 1997; 4 (4): 313-321.
72. Tobias A., Campbell M.J., Saez M. Modelling asthma epidemics on the relationship between air pollution and asthma emergency visits in Barcelona, Spain. *Eur. J. Epidemiol.* 1999; 15 (9): 799-803.
73. Tu S.W., Musen M.A. The EON model of intervention protocols and guidelines. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 21: 587-591.
74. Ulrik C.S., Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 1995; 108 (1): 10-15.
75. Yung M., South M., Byrt T. Evaluation of an asthma severity score. *J. Paediatr. Child Hlth* 1996; 3: 261-264.
76. Wahlgren D.R., Hovell M.F., Matt G.R., Meltzer S.B. Toward a simplified measure of asthma severity for applied research. *Asthma* 1997; 34 (4): 291-303.
77. Walters S., Phupinyokul M., Ayres J. Hospital admission rates for asthma and respiratory disease in the West Midlands: their relationship to air pollution levels. *Thorax* 1995; 50 (9): 948-954.
78. Zimmerman B.J., Bonner S., Evans D., Mellins R.B. Self-regulating childhood asthma: a developmental model of family change. *Hlth Educ. Behav.* 1999; 26 (1): 55-71.