

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

ISSN 2224-0551 (print)

ISSN 2307-1168 (online)

Здоров'я[®]



ДИТИНИ

ZASLAVSKY
Publishing House
mif-ua.com

Том 20, № 6, 2025

Том 20, № 6, 2025

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 20, № 6, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

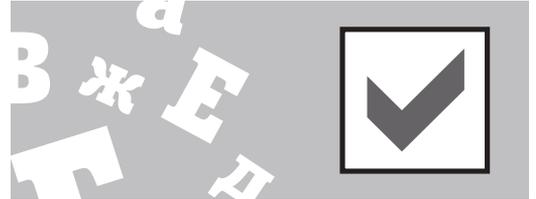
НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System



Прогнозування ризику розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей

Резюме. Актуальність. На сьогодні існує невирішене питання персоналізованої діагностики та предикції ризиків розвитку фенотипів atopічних хвороб (АХ) та atopічного маршу (АМ) у дітей. **Метою** поданого дослідження була розробка інтегральної моделі персоналізовано-прецизійної предикативної генотип-асоційованої діагностики щодо ризику розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів (ООФ, ПОФ) АМ у дітей. **Матеріали та методи.** У дослідження були залучені 68 дітей віком від 3 до 18 років: 21 — до основної групи; 47 — до контрольної групи. Критеріями включення до основної групи були АХ у комбінаціях atopічного дерматиту (АД), алергічного риніту або ринокон'юнктивіту (АР/АРК) і/або бронхіальної астми (БА): АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА. Критерії включення до контрольної групи: функціональна і/або органічна патологія травної системи, відсутність АХ. Усім дітям було зроблено генотипування на варіанти однонуклеотидних варіацій (SNV) rs7927894 гена філагрину (filaggrin — FLG) і rs7216389 гена оросомукоїд-1-подібного білка 3 (orosomucoid-like 3 — ORM DL3) і визначено концентрації в сироватці крові біомаркерів: рутинного загального імуноглобуліну E (IgE) і новітнього біомаркера-кандидата, кутанного T-клітинного атрактивного хемокіну (cutaneous t-cell attracting chemokine — STACK/CCL27). **Результати.** Були отримані такі функціональні значення предикторів ризику розвитку ООФ і ПОФ АМ у дітей: вік дитини ≤ 11 років — співвідношення шансів (СШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ) становило 3,74 (1,09–12,8), $p = 0,025$; гетерозиготний генотип C/T rs7927894 FLG — 2,88 (0,99–8,38), $p = 0,051$; гомозиготний генотип T/T rs7216389 ORM DL3 — 5,19 (1,61–16,8), $p = 0,051$; комбінація генотипів C/T rs7927894 FLG + T/T rs7216389 ORM DL3 — 5,87 (1,30–26,42), $p = 0,017$; концентрація в сироватці крові STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл — 7,4 (2,35–23,26), $p < 0,001$; концентрація в сироватці крові загального IgE ≥ 213 МО/мл — 136,7 (15,4–1213,2), $p < 0,001$. Надалі були отримані діагностичні коефіцієнти (ДК) для моделі персоналізованої предикативної генотип-асоційованої діагностики ризику розвитку ПОФ АМ у дітей (за рангом): 1 — загальний IgE ≥ 213 МО/мл — ДК = +8,7; 2 — STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл — ДК = +5,0; 3 — T/T rs7216389 ORM DL3 — ДК = +5,0; 4 — C/T rs7927894 FLG + T/T rs7216389 ORM DL3 — ДК = +6,5; 5 — C/T rs7927894 FLG — ДК = +2,8; 6 — вік ≤ 11 років — ДК = +1,8. Пороговим значенням суми ДК було визначено $> 11,8$ бала: при значенні 0–6,8 бала ризик розвитку ПОФ АМ у дітей був дуже низьким, при 7,8–9,6 бала — низьким, при 10–11,8 бала — підвищеним, при 12,8–14,6 бала — високим і при $\geq 15,5$ бала — дуже високим. **Висновки.** Для персоналізовано-прецизійної предикції ризику розвитку олігоорганних і/або поліорганних фенотипів АМ у дітей пропонується застосування генотип-асоційованої інтегральної моделі, яка включає широкий спектр факторів-предикторів, як-от: загальнобіологічний — вік дітей до 11 років; генетичні — генотипи C/T rs7927894 FLG, T/T rs7216389 ORM DL3; біохімічні — рівні сироваткових концентрацій загального IgE ≥ 213 МО/мл і STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл. Пороговим значенням підвищеного ризику розвитку даних фенотипів у дітей є сума ДК $> 11,8$ бала.

Ключові слова: atopічний марш; діти; персоналізована предикативна генотип-асоційована діагностика; інтегральна модель; генотип; біомаркери

Вступ

Прогнозування розвитку atopічного маршу (АМ) у дітей є актуальною та невирішеною проблемою в педіатрії. АМ характеризується прогресивним ураженням травного тракту (харчова алергія), шкіри (атопічний дерматит — АД), верхніх (алергічний риніт — АР) і нижніх (бронхіальна астма — БА) дихальних шляхів. При ураженні очних яблук розвивається алергічний ринокон'юнктивіт (АРК). Усі atopічні хвороби (АХ), які становлять АМ, ґрунтуються на системному алергічному запаленні та мають хронічний перебіг зі значним зниженням якості життя пацієнтів і їхніх родин [1].

Відповідно до складної природи патогенезу всіх АХ, які становлять АМ, існує велика кількість маркерів — предикторів ризику розвитку різних фенотипів АМ, маркерів тяжкості запалення й відповіді на терапевтичні інтервенції [2]. За природою маркери можна розподілити на загальнобіологічні (вік, стать, етнічна та расова приналежність), генетичні (патогенні мутації структурних генів з утратою функції, одонуклеотидні варіації причинних генів (single nucleotide variation — SNV)) і біохімічні (біомаркери). За визначенням ВООЗ, біомаркери — це будь-які субстанції, речовини або структури організму або продукти його життєдіяльності, які асоційовані з розвитком і/або проявами захворювання [3].

У власних дослідженнях були ідентифіковані асоціації віку, статі, SNV і деяких біомаркерів з розвитком різних фенотипів АМ у дітей [4]. Нами були визначені вірогідні предиктори ризику розвитку моноорганних (МОФ) і поліорганних фенотипів (ПОФ) АМ у дітей. Так, генетичними факторами ризику розвитку АМ є гетерозиготний генотип С/Т rs7927894 гена *FLG* [4, 7], гомозиготний генотип Т/Т rs_7216389 гена *ORMDL3* [5], біомаркерами — загальний імуноглобулін Е (IgE) і кутанний Т-клітинно-атрактивний хемокин (STACK/CCL27) сироватки крові. Рівень IgE ≥ 173 МО/мл пов'язаний з підвищенням ризику розвитку МОФ АД у 8,98 раза; ≥ 213 МО/мл — з підвищенням ризику розвитку ПОФ АМ у 136,67 раза; ≥ 1001 МО/мл — з підвищенням ризику розвитку ПОФ АМ у 16,00 раза [4, 7]. Рівень STACK/CCL27 $\geq 3658,45$ пг/мл пов'язаний з підвищенням ризику розвитку загального atopічного фенотипу в 5,37 раза і МОФ АД — у 5,64 раза; $\geq 4308,8$ пг/мл — з підвищенням ризику розвитку завершеного фенотипу АМ АД+АР/АРК+БА у 7,4 раза [6].

Також А. Dębińska та співавт. [8] встановили, що Т-алель SNV rs7927894 *FLG* підвищує ризик розвитку АД у 2,21 раза ($p = 0,015$); а Н. Kitazawa та співавт. [9] виявили підвищений ризик розвитку БА при початку у віці молодше за 10 років та екстремально підвищеному рівні загального IgE у носіїв SNV rs_7216389 *ORMDL3*. Qudsia Umaira Khan та співавт. [10] наводять суперечливі дані про зв'язок даного SNV з ризиком розвитку БА у дітей: з одного боку, наводяться дані метааналізу 55 досліджень, у яких не було встановлено причинну роль Т-алеля SNV rs_7216389 гена *ORMDL3* у її розвитку; з іншого боку, наводиться метааналіз 10 оглядів, у яких вказується на підвищення такого ризику в носіїв

гомозиготного генотипу Т/Т rs_7216389 або гетерозиготного генотипу С/Т rs_7216389 гена *ORMDL3*.

Ключовим біомаркером АХ є рівень IgE, відкриття цього класу імуноглобулінів у 1967 році здійснило революційний стрибок у діагностиці АХ [11–14]. Однак нині є дані щодо того, що роль загального IgE в діагностиці АД є переоціненою [13]. На сьогодні для підвищення рівня ефективності ранньої діагностики АХ у дітей досліджується широкий спектр потенційних біомаркерів. Серед усього їх різноманіття одними з найбільш перспективних сполук є хемокіни, такі як тимус-та активаційно-регульований хемокин (thymus activation regulated chemokine — TARC/CCL17), STACK/CCL27 і періостин [1, 14, 15]. Дані біомаркери асоційовані не лише з тяжкістю перебігу АХ, а й з прогнозом перебігу захворювання. Проте за минулі 10 років існує обмаль досліджень як у вітчизняній, так і в іноземній літературі щодо впливу, зокрема, STACK/CCL27 на ризику розвитку або ступені тяжкості АД, БА або інших захворювань, які формують АМ у дітей. Одне з досліджень, що порівнює рівні сироваткових концентрацій TARC/CCL17 і STACK/CCL27 у сироватці крові дітей, хворих на АД, БА та хронічну кропив'янку, було проведене Е. Machuga та співавт. [16] у 2012 році. Автори виявили вірогідне підвищення рівнів цих хемокінів у сироватці крові дітей, хворих на АД, на відміну від дітей, хворих на БА та хронічну кропив'янку. Водночас нами не було знайдено даних про застосування STACK/CCL27 в інтегрованих діагностичних моделях для визначення ризику розвитку АХ у дітей.

Мета: розробка персоналізовано-прецизійної генотип-асоційованої інтегральної моделі (ПППАІМ) для розрахунку індивідуальної імовірності розвитку олігоорганних і поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було сформовано 2 групи дослідження — основну та контрольну, до яких увійшли 68 дітей віком від 3 до 18 років. До основної групи була залучена 21 дитина, хвора на олігоорганний фенотип (ООФ) АР/АРК і поліорганні фенотипи (ПОФ) АМ — АД+АР/АРК і БА+АР/АРК. У контрольну групу було залучено 47 дітей, хворих на органічну і/або функціональну патологію системи органів травлення, які не мали клінічної або параклінічної симптоматики АХ. Сформовані когорти основної і контрольної груп були статистично однорідними за статтю пацієнтів ($p > 0,1$) і вірогідно відрізнялися за віком (табл. 1, 2). При цьому середній вік хворих за середнім арифметичним (М) і медіаною (Ме) у підгрупах дослідження ООФ АР/АРК і ПОФ АД+АР/АРК і БА+АР/АРК був порівнянним з показниками контрольної групи. Для верифікації М був застосований 95% довірчий інтервал (95% ДІ), Ме — нижній і верхній квантілі (low quartile — high quartile). Вірогідність відмінностей оцінювалася за допомогою критеріїв χ^2 Пірсона, Стюдента, Манна — Уїтні.

Розробка персоналізовано-прецизійних генотип-асоційованих інтегральних моделей базувалась на алгоритмі, отриманому за результатами кореляційного (з

розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (Spearman’s rank correlation coefficient; rs), ROC- (receiver operator characteristic) і багатофакторного логістичного регресійного аналізу з розрахунком співвідношення шансів (СШ) розвитку досліджуваних фенотипів АМ з 95% ДІ, а також на методиці розрахунку діагностичних коефіцієнтів для кожного предиктора моделі — загальнобіологічного, генетичних і біохімічних, оцінки їхньої інформативності (I) за коефіцієнтом Кульбака і класифікації ризику (імовірності) настання події (P) [17, 18]. В усіх випадках P розуміли як ризик виникнення певної події — розвитку ПОФ АМ, зі значеннями в інтервалі від 0 (ризик відсутній, тобто досліджуване захворювання не розвинеться) до 1 (максимальна ймовірність розвитку ПОФ АМ — дана подія має максимальну ймовірність настання). Для ППГАІМ було встановлено, що ймовірність настання події, обчислена за рівняннями логістичної регресії, є високою при P > 0,5 (> 50 %), але для більш точного прогнозу використовуються параметри якості моделі за результатами ROC-аналізу — чутливість (Se), специфічність (Sp), точність прогнозу (ТП), прогностична цінність негативного і позитивного результату (ПЦПР/ПЦНР).

Статистична обробка результатів, отриманих від усіх типів досліджень та аналізу, проводилась із застосуванням програмного забезпечення Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензія № AGAR909E415822FA) і MedCalc Software trial version 22.003 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

Результати

За даними кореляційного аналізу було визначено показники, які вірогідно асоціюються з розвитком комбіно-

ваних фенотипів (ООФ, ПОФ) АМ (рис. 1): вік дитини до 11 років (rs = -0,247; p = 0,042), сироваткові концентрації STACK/CCL27 (rs = 0,397; p < 0,001) і загального IgE (rs = 0,718; p < 0,001), а також генотипові варіанти С/Т rs7927894 гена *FLG* (rb = 0,239; p = 0,05) і Т/Т rs7216389 гена *ORMDL3* (rb = 0,349; p = 0,004) та їх комбінація С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* (rb = 0,303; p = 0,012). Як видно з рис. 1, недосягнення дитиною віку 11 років має вірогідний обернений вплив на ризик розвитку ООФ/ПОФ АМ, генетичні маркери й біомаркери мають вірогідний прямий вплив на збільшення ризику розвитку даних фенотипів.

У табл. 3 наведена оцінка предикативної якості загальнобіологічних, генетичних і біомаркерів при розрахунку ймовірності розвитку ООФ і ПОФ АМ у дітей. Застосування ROC-аналізу дозволило встановити відмінну предикативну якість сироваткових рівнів за-

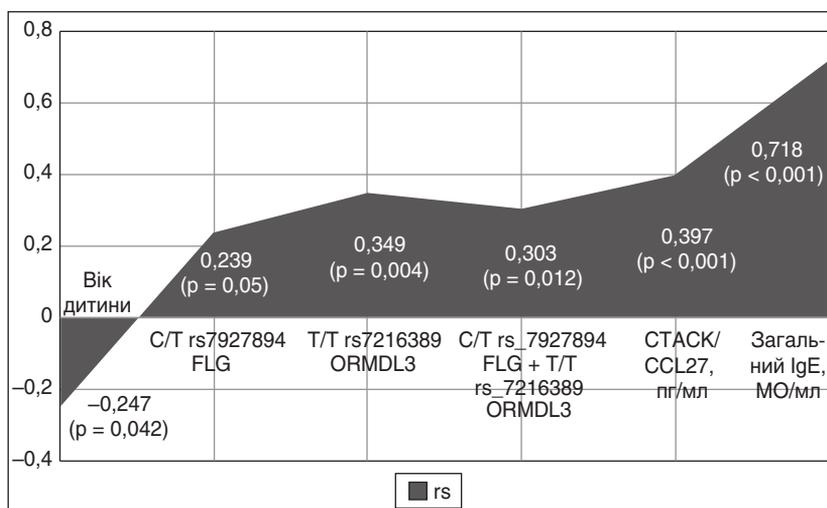


Рисунок 1. Асоціації предикторів з ризиком розвитку oligoorganного та polyorganних фенотипів atopічного маршу в дітей

Примітка: p — статистична вірогідність за критерієм Стьюдента.

Таблиця 1. Структура пацієнтів за статтю в основній і контрольній групах

Групи	Стать, n (%)		Різниця з контрольною групою (p)*
	Дівчатка	Хлопчики	
Основна: ООФ АР/АРК, ПОФ АД+АР/АРК, БА+АР/АРК (n = 21)	8 (38,1)	13 (61,9)	> 0,1
Контрольна (n = 47)	26 (55,3)	21 (44,7)	—

Примітка: * — за критерієм χ^2 Пірсона.

Таблиця 2. Структура пацієнтів за віком в основній і контрольній групах

Групи	Статистичні параметри (роки)						Різниця з контрольною групою (p)*
	n	M	m	95% ДІ	Me	LQ-HQ	
Основна: ООФ АР/АРК, ПОФ АД+АР/АРК, БА+АР/АРК (n = 21)	21	8,9	0,7	7,3-10,4	9	7-11	≤ 0,05
Контрольна (n = 47)	47	10,9	0,6	9,7-12,1	11	8-14	—

Примітка: * — за критеріями Стьюдента і Манна — Уїтні.

гального IgE ≥ 213 МО/мл і добру предикативну якість STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл (рис. 2). Інші предиктори мали задовільну предикативну якість. Водночас C/T rs7927894 FLG і T/T rs7216389 ORMDL3 є високоспецифічними, а не чутливими предикторами. І навпаки, вік дитини до 11 років є низькоспецифічним предиктором розвитку АМ.

У табл. 4 наведені значення СШ досліджуваних предикторів з визначенням імовірності настання події — розвитку ООФ і/або ПОФ АМ у дітей за результатами застосування однофакторного логістичного регресійного аналізу. Найвищі СШ має концентрація в сироватці крові загального IgE ≥ 213 МО/мл, а ймовірність настання такої події досягає 76,9 %, що відпові-

Таблиця 3. Прогностична якість предикторів розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей за даними ROC-аналізу

Предиктор	ROC-аналіз			
	Критерій	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	Se (95% ДІ)/ Spe (95% ДІ), %	P
Вік, роки	≤ 11	0,654 (0,529–0,765)	81,0 (58,1–94,6)/ 46,8 (32,1–61,9)	0,026
rs7927894 FLG	C/T	0,624 (0,498–0,738)	52,4 (29,8–74,3)/ 72,3 (57,4–84,4)	0,057
rs7216389 ORMDL3	T/T	0,664 (0,539–0,774)	47,6 (25,7–70,2)/ 85,1 (71,7–93,8)	0,008
C/T rs_7927894 FLG +T/T rs_7216389 ORMDL3		0,611 (0,485–0,727)	28,6 (11,3–52,2)/ 93,6 (82,5–98,7)	0,039
STACK/ CCL27, пг/мл	$\geq 4308,8$	0,748 (0,628–0,846)	66,7 (43,0–85,4)/ 78,7 (64,3–89,3)	$< 0,001$
IgE, МО/мл	≥ 213	0,948 (0,866–0,987)	95,2 (76,2–99,9)/ 87,2 (74,3–95,2)	$< 0,001$

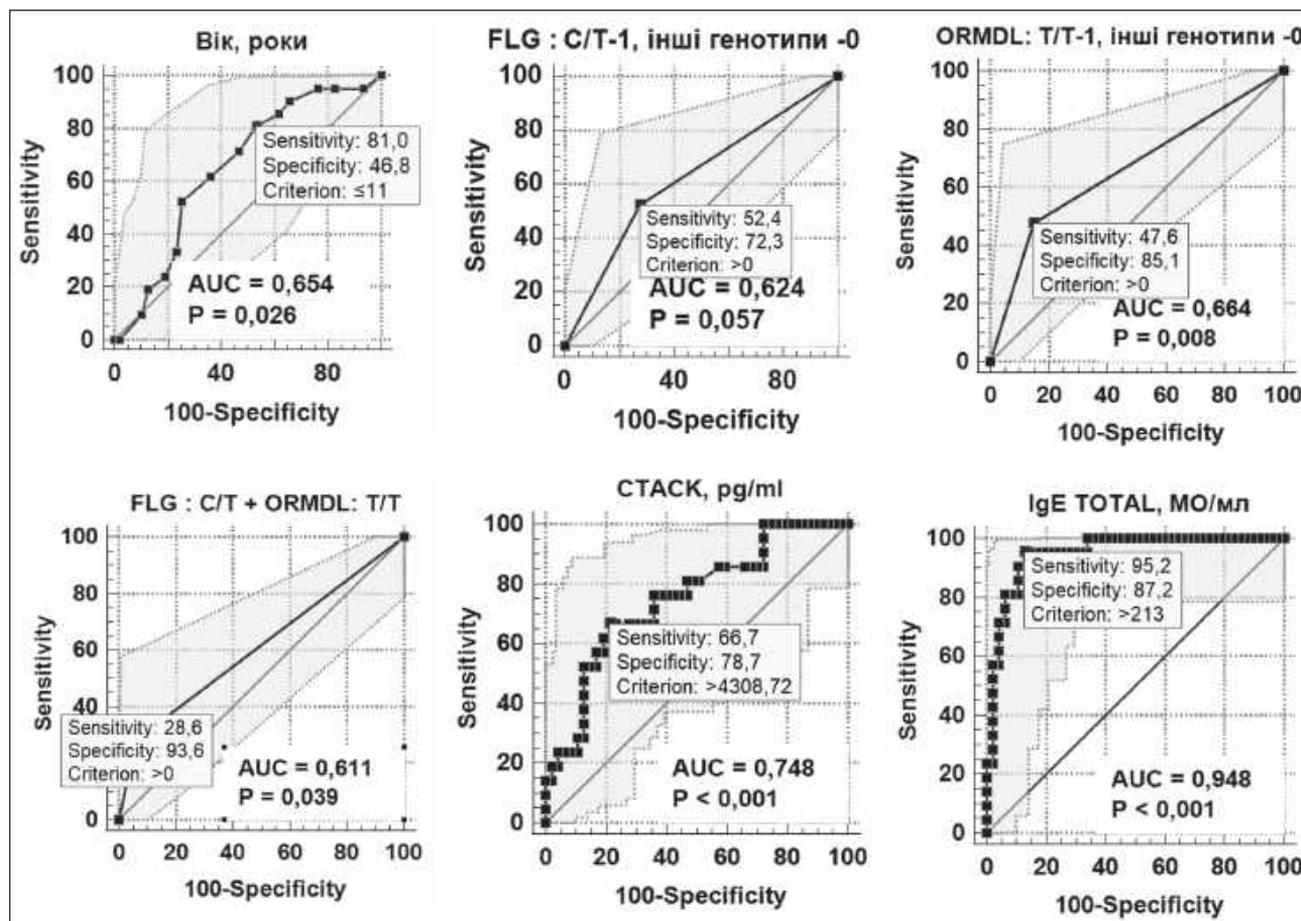


Рисунок 2. Оцінка за допомогою ROC-кривих прогностичної якості демографічного, генетичних і біомаркерів щодо формування ризику розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей

дає критерію високого ризику (> 50 %). І навпаки, при концентрації загального IgE ≤ 213 МО/мл імовірність розвитку даних фенотипів становить 2,4 %. Значення інших предикторів суттєво варіюють за СШ і Р, ідучи знизу догори від віку до 11 років до С/Т rs_7927894 гена *FLG*, Т/Т rs_7216389 гена *ORMDL3*, С/Т rs_7927894 гена *FLG* + Т/Т rs_7216389 гена *ORMDL3* і концентрації СТАСК/ССЛ27 ≥ 4308,8 пг/мл. Треба відзначити неможливість використати результати комбінованого генотипу С/Т rs_7927894 гена *FLG* + Т/Т rs_7216389 гена *ORMDL3* — 25,4–66,7 % через те, що його показники суперечать правилу мультиколінеарності, тобто тісної кореляції з іншими факторами.

При ранжуванні досліджуваних предикторів за коефіцієнтом інформативності Кульбака перші місця, як і при ранжуванні за СШ і Р, посідають показники IgE ≥ 213 МО/мл (I = 3,60) і СТАСК/ССЛ27 ≥ 4308,8 пг/мл (I = 1,13) у сироватці крові (табл. 5). 3-тє місце із суттєвою інформативністю посідає гомозиготне носійство Т-алеля SNV rs7216389 гена *ORMDL3* (I = 0,83). Комбінований генотип С/Т rs_7927894 гена *FLG* + Т/Т rs_7216389 гена *ORMDL3* посів 4-тє рангове місце

(I = 0,72), проте не може бути використаний у даній прогностичній моделі, як було зазначено вище.

Засновуючись на даних табл. 3–5 і рис. 1 і 2, ми створили концептуальну ППГАІМ для прогнозування ступеня ризику розвитку ООФ і ПОФ АМ у дітей за бальною оцінкою вірогідних та інформативних предикторів ризику: вік ≤ 11 років, концентрація в сироватці крові СТАСК/ССЛ27 ≥ 4308,8 пг/мл і загального IgE ≥ 213 МО/мл, носійство генотипу варіантів С/Т rs7927894 гена *FLG* і Т/Т rs7216389 гена *ORMDL3*. Параметри розробленої моделі базуються на підвищеній імовірності Р і відповідному ДК (табл. 5). При цьому ймовірність (Р) розвитку олігоорганного і/або поліорганних фенотипів АМ оцінюється за рівнянням логістичної регресії (ф. 1 для n = 1), де аргументом (x₁) є сума ДК за вказаними показниками:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}; z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

де Р — теоретична ймовірність розвитку захворювання, приймає значення від 0 (захворювання не розвивається) до 1 (максимальна ймовірність настання по-

Таблиця 4. Прогностичні характеристики предикторів розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей за даними однофакторного логістичного аналізу

Показник	Критерій	Логістична регресія		
		СШ (95% ДІ)	Р _{мін.} / Р _{макс.}	Адекватність регресії
Вік, роки	≤ 11	3,74 (1,09–12,8)	0,154/0,405	χ ² = 5,05; p = 0,025
rs7927894 FLG	С/Т	2,88 (0,99–8,38)	0,227/0,458	χ ² = 3,80; p = 0,051
rs7216389 ORMDL3	Т/Т	5,19 (1,61–16,8)	0,216/0,588	χ ² = 7,85; p = 0,005
С/Т rs_7927894 FLG + Т/Т rs_7216389 ORMDL3		5,87 (1,30–26,42)	0,254/0,667	χ ² = 5,71; p = 0,017
СТАСК/ ССЛ27, пг/мл	≥ 4308,8	7,4 (2,35–23,26)	0,159/0,583	χ ² = 12,91; p < 0,001
IgE, МО/мл	≥ 213	136,7 (15,4–1213,2)	0,024/0,769	χ ² = 46,53; p < 0,001

Примітки: Р_{мін.}/Р_{макс.} — імовірність розвитку комбінованих клінічних фенотипів АМ при невиконанні/виконанні умов критерію; адекватність регресії — показники адекватності моделі логістичної регресії.

Таблиця 5. Інформативність, ранговий порядок і діагностичні коефіцієнти предикторів розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей

Показник	Критерій	Інформативність (I)	ТП/ПЦНР/ПЦПР	Ранг	ДК
Вік, роки	≤ 11	0,25	57,4/84,6/40,5	6	+1,8
rs7927894 FLG	С/Т	0,34	66,2/77,3/45,8	5	+2,8
rs7216389 ORMDL3	Т/Т	0,83	73,5/78,4/58,8	3	+5,0
С/Т rs_7927894 FLG + Т/Т rs_7216389 ORMDL3		0,72	73,5/74,6/66,7	4	+6,5
СТАСК/ССЛ27, пг/мл	≥ 4308,8	1,13	75,0/84,1/58,3	2	+5,0
IgE, МО/мл	≥ 213	3,60	89,7/97,6/76,9	1	+8,7

дії); e — експонента (основа натурального логарифму), $\approx 2,718$; a_0, a_1, \dots, a_n — коефіцієнти регресії, розраховані з використанням алгоритму Левенберга — Марквардта (Levenberg-Marquardt); n — кількість змінних; x_1, x_2, \dots, x_n — значення незалежних змінних (предикторів). Коефіцієнт a_0 є базовим ризиком настання події, коли всі предиктори дорівнюють 0. Коефіцієнти регресії a_1, \dots, a_n показують вплив кожної незалежної змінної на загальну функцію ризику (припущення незмінності інших предикторів): зі збільшенням/зменшенням значення предиктора x_i на одиницю свого виміру шанси настання події зростають/зменшуються в e^{a_i} разів.

Характеристики розробленої ППГАІМ з бальною оцінкою ризику (ймовірності) розвитку ООФ і ПОФ АМ у дітей наведені в табл. 6.

Отже, запропонована ППГАІМ являє собою рівняння простої логістичної регресії, за яким оцінюється ймовірність (ризик) розвитку комбінованих фено-

типів АД у дітей за сумою балів ДК, що відповідають наявності в дитини критичних (порогових) значень 5 показників (вік ≤ 11 років, концентрація сироваткового СТАСК/ССЛ27 $\geq 4308,8$ пг/мл, ІgЕ ≥ 213 МО/мл, генотипові варіанти С/Т rs7927894 гена *FLG* і Т/Т rs7216389 гена *ORMDL3*). Якщо показник не досягає порогового рівня, то ДК = 0.

Графічні зображення запропонованої ППГАІМ для прогнозування ймовірності розвитку фенотипів АМ у дітей і показників її якості згідно з даними ROC-аналізу подані на рис. 3.

Обговорення

У нашому дослідженні вперше була зроблена спроба розробити інтегральну модель персоналізовано-прецизійної предикції, яка містить різні за природою фактори — загальнобіологічні, генетичні й біохімічні. Опрацьовані на момент написання даної статті літера-

Таблиця 6. Інтегральна модель ризику розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів атопічного маршу в дітей: бальна оцінка та характеристики якості

Параметри моделі		
Рівняння логістичної регресії оцінки ймовірності розвитку захворювання (P)	$P = 1/(1 + e^{-z});$ $z = -8,0582 + 0,6584 \times \Sigma \text{ДК}$	
Предиктори розвитку ООФ і ПОФ АМ	Критерій (порогове значення)	Діагностичний коефіцієнт (ДК)
Вік, роки	≤ 11	+1,8
rs7927894 гена <i>FLG</i> (С/Т — 1, інші генотипи — 0)	С/Т	+2,8
rs7216389 гена <i>ORMDL3</i> (Т/Т — 1, інші генотипи — 0)	Т/Т	+5,0
СТАСК/ССЛ27, пг/мл	$\geq 4308,8$	+5,0
ІgЕ, МО/мл	≥ 213	+8,7
При невиконанні умов критерію		0
Сума ДК: мінімальна — 0, максимальна — 23,3 бала		
Класифікація ризику	Сума ДК	Ймовірність, P
Дуже низький	0–6,8	$\leq 0,03$
Низький	7,8–9,6	$< 0,15$
Підвищений	10–11,8	$< 0,43$
Високий	12,8–14,6	$\geq 0,43$
Дуже високий	$\geq 15,5$	$\geq 0,90$
Характеристики якості моделі		
Адекватність моделі (критерій χ^2)	$\chi^2 = 58,33; p < 0,001$	
Узгодженість з фактичними даними (тест Хосмера — Лемешова)	$\chi^2 = 7,39; p = 0,390$	
Коефіцієнт псевдодетермінації Нагелькерке	$R^2 = 0,81$	
Прогностична якість (за даними ROC-аналізу)		
Площа під ROC-кривою	AUC = 0,975 (0,904–0,998), $p < 0,001$	
Порогове значення суми ДК	$> 11,8$	
Сенситивність	Se = 90,5 % (77,9–100)	
Специфічність	Spe = 97,9 % (93,7–100)	
Точність прогнозу, прогностична цінність негативного та позитивного результату	ТП = 95,6 % (90,7–100) ПЦНР = 95,8 % (90,2–100) ПЦПР = 95,0 % (85,4–100)	

турні джерела переважно пропонують дослідження гомогенних за природою і механізмом впливу факторів, що, на нашу думку, зменшує охоплення, а отже, прецизійність діагностичного процесу. У роботі J.L. Thijs та співавт. [19] було наведено гіпотезу, що в недалекому майбутньому пацієнти з АД мають стратифікуватися за загальними показниками біомаркерів у рідинах і тканинах організму, генетичними й епігенетичними варіантами. Такий крок був зроблений у власній роботі, де ми стратифікували дітей за ступенями ризику розвитку ООФ і ПОФ АМ залежно від віку, генотипу за 2 SNV і рівнів сироваткових концентрацій рутинного і новітнього біомаркерів. Відмінність полягає в застосуванні моделі предикції до всього АМ як хронологічного прогресування АХ у дітей, а не тільки до ізольованого АД.

До того ж більшість досліджень фокусуються на предикції ризику розвитку окремих нозологій АМ — АД, БА чи АР/АРК, не враховуючі їхні комбіновані ООФ і/або ПОФ. Так, в одному з найбільш широких щодо спектра досліджень від імені Міжнародної ради екземи вказані різні за походженням і механізмами запалення біомаркери, що є кандидатами для прогнозування розвитку АД — макрофаг-деривований хемокін (CCL22), легенево- та активаційно-регульований хемокін (CCL18), STACK/CCL27, еотаксин-3 (CCL26), інтерлейкіни 13 і 22 [15]. Водночас вони не відображають вікові особливості динаміки захворюваності на АД і генетичної детермінованості, які досліджені в нашій роботі.

В одному з останніх досліджень прогресування АМ у дітей було виявлено підвищені коефіцієнти ризику (КР) розвитку АХ з так званої атопічної тріади (АТр) у дітей з раннім початком АД віком до 1 року [20]. До моделі прогнозування ризику розвитку АТр або, функціонально, АМ увійшли чоловіча стать (КР = 1,66; 95% ДІ 1,45–1,90), тяжкий ступінь АД (КР = 3,16; 95% ДІ 2,77–3,60), родинна історія атопії (КР > 3,40; $p < 0,001$ для всіх КР). Наше дослідження дослідило ризики АМ більш персоналізовано і прецизійно, застосувавши комбінацію більш широкого спектра типів факторів-

предикторів — віку дітей, генотипу за одними з найбільш залучених у патогенез АХ SNV, рутинного біомаркера і новітнього біомаркера-кандидата.

В одному з нещодавніх оглядів атопічної мультиморбідності як механізму розвитку АМ було наведено гіпотезу про таку комбінацію факторів ризику розвитку множинних коморбідних АХ у дитячому віці: вік початку АХ, обтяжений родинний атопічний анамнез, мутації гена *FLG*, полісенсibilізація та несільський спосіб життя [21]. Це підтверджує нашу концепцію інтегрального підходу до предикативної діагностики ризику розвитку АМ і його фенотипів — залучення широкого спектра діагностичних факторів. Водночас у нашій роботі проведена персоналізація діагностичного процесу: введені генетичні (С/Т rs7927894 *FLG*, Т/Т rs7216389 *ORMDL3*) і біохімічні (IgE ≥ 213 МО/мл, STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл) маркери ризику розвитку АМ.

L. Paternoster та співавт. [22] дослідили патерни розвитку АМ у дітей двох когорт «від народження» — ALSPAC (Велика Британія) і PIAMA (Нідерланди) та їх асоціації з відомими факторами ризику розвитку АМ — нуль-мутаціями гена *FLG* і 23 іншими SNV. Були отримані дані про підвищені ризики розвитку БА у дітей із 3 класами раннього початку АД і підвищений ризик розвитку персистуючого фенотипу АД у дітей з різними патологічними варіантами гена *FLG*. Клінічний клас АД з раннім початком і персистенцією виявив асоціації з найбільшим спектром факторів ризику розвитку АМ: з нуль-мутаціями гена *FLG*, іншими патологічними SNV, підвищеним рівнем загального IgE в сироватці крові, коморбідною БА та обтяженим родинним атопічним анамнезом. Це частково збігається з концепцією, запропонованою в нашому дослідженні: розроблена ППГАІМ дозволяє з високою специфічністю і чутливістю прогнозувати ризик розвитку різних клінічних фенотипів АМ, враховуючи предиктори різної природи у їхній взаємодії між собою.

Отже, можна стверджувати, що запропонована нами концепція ППГАІМ дозволяє залучити широкий

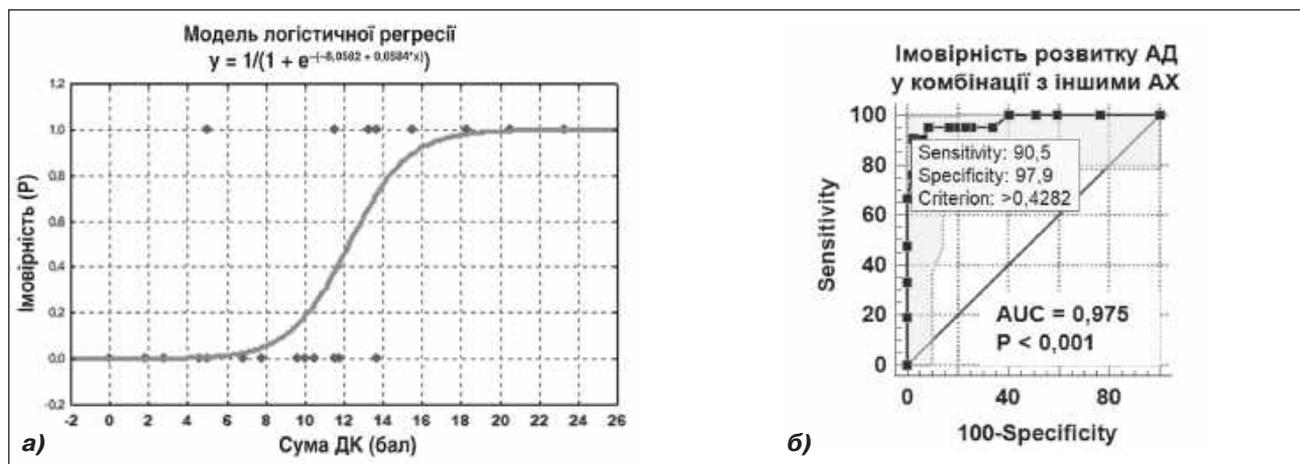


Рисунок 3. Графічна ілюстрація рівняння логістичної регресії (а) і ROC-кривої (б) бальної оцінки ймовірності розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів атопічного маршу в дітей за сумою діагностичних коефіцієнтів 5 предикторів

спектр факторів для збільшення персоналізації та прецизійності предикативної діагностики ризику розвитку різних фенотипів АМ у дітей. Її перевага полягає в застосуванні предикторів різної природи для максимального охоплення механізмів патогенезу АД та інших АХ. Водночас ми вбачаємо необхідність збільшити когорти пацієнтів української популяції для отримання більшої статистичної вірогідності результатів, залучення більшого спектра SNV (наприклад, rs11466749 гена тимічного стромального лімфопоетину, rs10052957 і rs41423247 гена глюкокортикоїдних рецепторів (1-го члена нуклеарної субродина рецепторів групи С, 3-ї родини, *hr-NR3C1*) і біомаркерів, перш за все TARC/CCL17.

Висновки

1. За результатами проведеного дослідження розроблена й запропонована персоналізовано-прецизійна генотип-асоційована інтегральна модель для предикативної діагностики ризику розвитку олігоорганного і поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей.

2. Створена ППГАІМ є оригінальною та унікальною за спектром факторів-предикторів, які входять до її складу: вік дітей до 11 років, генотипи С/Т rs7927894 гена *FLG*, Т/Т rs7216389 гена *ORMDL3*, концентрація в сироватці крові рутинного біохімічного маркера загального IgE ≥ 213 МО/мл і новітнього біохімічного маркера-кандидата STACK/CCL27 $\geq 4308,8$ пг/мл.

3. Модель функціонує в бальному форматі: порогове значення суми ДК $\geq 11,8$ бала вказує на підвищений ризик розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей.

4. Значення суми ДК 12,6–14,8 бала вказує на високий, а $\geq 15,5$ бала — на дуже високий ризик розвитку олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей.

5. Запропонована персоналізовано-прецизійна генотип-асоційована інтегральна модель має відмінну прогностичну якість, високу специфічність і чутливість.

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

Список літератури

1. Mastrafisi S, Vrioni G, Bakakis M, Nicolaidou E, Rigopoulos D, Stratigos AJ, Gregoriou S. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers. *J Clin Med*. 2022 Aug 9;11(16):4639. doi: 10.3390/jcm11164639. PMID: 36012878; PMCID: PMC9410433.
2. Bakker DS, Nierkens S, Knol EF, Giovannone B, Delemarre EM, van der Schaft J et al. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):189–198. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.062. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526312.
3. WHO International Programme on Chemical Safety Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. 2001. [(accessed on 20 June 2022)]. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>.
4. Dytiatkovskiy V, Abatur O, Dosenko V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Naumenko N, Alifirenko O. Personalized multi-marker

panel in the risk assessment of atopic dermatitis phenotypes in children. *Pediatrics Polska*. 2023;98(2):116–122. <http://doi.org/10.5114/polp.2023.128063>.

5. Дутятковський В.О. Асоціація одноступеневих варіантів гена орсомукоїд-1-подібного білка 3 з фенотипами atopічного маршу в дітей. *Здоров'я дитини*. 2023. Т. 18. № 3. С. 52–58. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1586>.

6. Дутятковський В.О., Абатуров О.Є., Науменко Н.В., Аліфіренко О.О., Таран С.М., Філатова І.А. Роль кутанного Т-клітинного атрактивного хемокіну у розвитку різних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. *Медицинські перспективи*. 2021. Т. 26. № 3. С. 39–46. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876>.

7. Дутятковський В.О., Абатуров О.Є., Аліфіренко О.О., Філатова І.А., Таран С.М. Роль поліморфізму rs_7927894 гену *FLG* та загального IgE у прогнозуванні клінічних фенотипів atopічного дерматиту у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. № 3(115). С. 31–39. doi: 10.15574/SP.2021.115.31.

8. Dębińska A, Danielewicz H, Drabik-Chamerska A, Kalita D, Boznański A. Chromosome 11q13.5 variant as a risk factor for atopic dermatitis in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Feb;37(1):103–110. doi: 10.5114/ada.2020.93388. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32467693; PMCID: PMC7247065.

9. Kitazawa H, Masuko H, Kanazawa J, Shigemasa R, Hyodo K, Yamada H et al. *ORMDL3/GSDMB* genotype as a risk factor for early-onset adult asthma is linked to total serum IgE levels but not to allergic sensitization. *Allergol Int*. 2021 Jan;70(1):55–60. doi: 10.1016/j.alit.2020.04.009. Epub 2020 May 20. PMID: 32444308.

10. Khan QU, Banu A, Mazhar I, Asif AB, Waseem A. Genetic and Pathological Insights into the rs7216389 Polymorphism in Gasdermin B and Its Association with Childhood Asthma. *Discoveries (Craiova)*. 2024 Dec 31;12(4):e196. doi: 10.15190/d.2024.15. PMID: 40104184; PMCID: PMC11913562.

11. Johansson SGO. The discovery of IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jun;137(6):1671–1673. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.004. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27264002.

12. Vaneckova J, Bukač J. The severity of atopic dermatitis and the relation to the level of total IgE, onset of atopic dermatitis and family history about atopy. *Food and Agricultural Immunology*. 2016;27:734–741. doi: 10.1080/09540105.2016.1183598.

13. Rosińska-Więckowicz A, Czarnańska-Operacz M, Adamski Z. Selected immunological parameters in clinical evaluation of patients with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Jun;33(3):211–8. doi: 10.5114/ada.2016.60614. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27512357; PMCID: PMC4969417.

14. Ungar B, Garcet S, Gonzalez J, Dhingra N, Correa da Rosa J, Shemer A et al. An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease. *J Invest Dermatol*. 2017 Mar;137(3):603–613. doi: 10.1016/j.jid.2016.09.037. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27825969.

15. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, Bieber T, Kabashima K, Hijnen D, Guttman-Yassky E. Biomarkers in atopic dermatitis — a review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;147(4):1174–1190.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.013. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33516871; PMCID: PMC11304440.

16. Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A. Serum TARC and STACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 May;23(3):278–84. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22017510.

17. Фаюра О.П., Максимук А.О., Абрагамович О.О. та ін. Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) — повідомлення перше. Львівський клінічний вісник. 2021;1–2(33–34):51–64.

18. Кашуба М.О., Корда М.М. Основи медичної статистики та проведення комп'ютерного статистичного аналізу даних статистичними програмами: навч.-метод. посіб.: [у 4 ч.]. Тернопіль: ТНМУ, Укрмедкнига, 2021–2022.

19. Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Hijnen D. Current and Future Biomarkers in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Feb;37(1):51–61. doi: 10.1016/j.iac.2016.08.008. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27886910.

20. Choi UE, Deng J, Parthasarathy V, Liao V, D'Amiano A, Taylor M et al. Risk factors and temporal associations of progression of the

atopic march in children with early-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2025 Apr;92(4):732–740. doi: 10.1016/j.jaad.2024.10.107. Epub 2024 Nov 28. PMID: 39615548.

21. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):46–55. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.006.

22. Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):964–971. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.044.

Отримано/Received 04.07.2025

Рецензовано/Revised 10.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 21.08.2025

Information about authors

Volodymyr Dytiatkovskiy, MD, DSc, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ditiatkovskyyvo@gmail.com; phone: +380 (67) 5654849; <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>

Aleksandr Abaturov, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.O. Dytiatkovskiy, A.E. Abaturov
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Predicting the risk of developing oligoorgan and multiorgan phenotypes of atopic march in children

Abstract. Background. To date, there is an unresolved issue of personalized diagnosis and predicting the risks of developing phenotypes of atopic disorders (ADis) and atopic march (AM) in children. The objective: to design an integrated model of personalized precision predictive genotype-associated diagnosis (PPPGAD) regarding the risk of developing oligoorgan (OOPh) and multiorgan phenotypes (MOPh) of AM in children. **Materials and methods.** The study involved 68 children aged 3 to 18 years: 21 in the main group and 47 in the control group. Inclusion criteria for the main group were ADIs in combinations of atopic dermatitis (AD), allergic rhinitis or rhinoconjunctivitis (AR/ARC) and/or bronchial asthma (BA): AD+AR/ARC, BA+AR/ARC, AD+AR/ARC+BA. Inclusion criteria for the control group were functional and/or organic pathology of the digestive system, the absence of ADIs. All children had been genotyped for single nucleotide variants rs7927894 of the filaggrin gene (*FLG*) and rs7216389 of the orosomucoid-1-like protein 3 (*ORMDL3*) gene; also, the serum concentration of biomarkers was determined: the routine total immunoglobulin E (IgE) and the new, candidate one, cutaneous T-cell attracting chemokine (CTACK/CCL27). **Results.** The following functional values of predictors of the risk of developing OOPh and MOPh of AM in children were obtained: child age ≤ 11 years — odds ratio with 95% confidence interval was 3.74 (1.09–12.8), $p = 0.025$; heterozygous genotype C/T rs7927894 *FLG* — 2.88 (0.99–8.38), $p = 0.051$; homozygous genotype T/T rs7216389 *ORMDL3* — 5.19 (1.61–16.8), $p = 0.051$; combination of genotypes — C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389

ORMDL3 — 5.87 (1.30–26.42), $p = 0.017$; serum concentration of CTACK/CCL27 ≥ 4308.8 pg/ml — 7.4 (2.35–23.26), $p < 0.001$; serum level of total IgE ≥ 213 IU/ml — 136.7 (15.4–1213.2), $p < 0.001$. Next, diagnostic coefficients (DC) were obtained for the model of PPPGAD of the risk of developing OOPh and MOPh of AM in children (by rank): 1) total IgE ≥ 213 IU/ml — DC = +8.7; 2) CTACK/CCL27 ≥ 4308.8 pg/ml — DC = +5.0; 3) T/T rs_7216389 *ORMDL3* — DC = +5.0; 4) C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3* — DC = +6.5; 5) C/T rs7927894 *FLG* — DC = +2.8; 6) age ≤ 11 years — DC = +1.8. The cut-off value of the DC sum was detected as > 11.8 points: with 0–6.8 points, the risk of developing OOPh and MOPh of AM in children was very low, with 7.8–9.6 — low, with 10–11.8 — increased, with 12.8–14.6 — high and with ≥ 15.5 points — very high. **Conclusions.** For personalized precision predictive diagnosis of the risk of developing OOPh and MOPh of AM in children, the use of the genotype-associated integral model is proposed, which includes the wide range of predictor factors: overall biologic — age of children up to 11 years, genetic — genotypes C/T rs7927894 *FLG*, T/T rs7216389 *ORMDL3*, biochemical — serum concentrations of the total IgE ≥ 213 IU/ml and CTACK/CCL27 ≥ 4308.8 pg/ml. The cut-off value for the increased risk of developing these phenotypes in children is the DC sum > 11.8 points.

Keywords: atopic march; children; personalized precision predictive genotype-associated diagnosis; integral model; genotype; biomarkers