

УДК: 616.235-002-053  
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.7АНАЛІЗ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ  
РЕЦИДИВУЮЧОГО ВІЗИНГУ У ДІТЕЙ,  
ХВОРИХ НА БРОНХІОЛІТ, НА ОСНОВІ  
МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ВЕЙБУЛЛАН.І. Токарчук, О.М. Очередько,  
А.А. ОверчукВінницький національний медичний  
університет імені М. І. Пирогова  
(м. Вінниця, Україна)**Резюме**

**Вступ.** Враховуючи частоту виникнення рецидивуючого візину (до 50 % випадків) у дітей раннього віку протягом першого року після перенесеного бронхіоліту, особливої уваги потребує оцінка прогностичної цінності діагностичних біологічних маркерів бронхіоліту.

Відповідно до сучасних уявлень, вагоме значення у патогенезі бронхіоліту відіграють опасисті клітини, еозинофіли, при дегрануляції яких спостерігається вивільнення катіонних білків (еозинофільного катіонного білка (ECP), еозинофільного нейротоксину (EDN)) та молекулярних медіаторів, а саме васкулярної молекули клітинної адгезії - 1 (VCAM-1), яка є регулятором адгезії лейкоцитів та їх трансендомеліальної міграції. Саме тому, VCAM-1, ECP та EDN обговорюються як важливі прогностичні маркери в оцінці ризику виникненні рецидивуючого візину у дітей хворих на бронхіоліт.

**Мета дослідження.** Провести аналіз факторів ризику виникненні рецидивуючого візину у дітей хворих на бронхіоліт з урахуванням алергологічного анамнезу, впливу зовнішніх факторів (пасивного тютюнопаління, місця проживання), рівнів VCAM-1, ECP, EDN у сироватці крові.

**Матеріал і методи дослідження.** Проведене клінічне обстеження 67 дітей малюкового віку. Основну групу склали 34 дітей хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу. Групу порівняння становили 33 дітей, хворих на бронхіоліт, які мали обтяжений алергологічний анамнез. Середній вік дітей основної групи становив  $8,4 \pm 1,6$  міс, групи порівняння –  $6,2 \pm 1,4$  міс.

Аналітичний компонент дослідження базувався на параметричних моделях виживання (Вейбулла та генералізованої Гамма). Аналіз моделей Вейбулла проводили в пакетах статистичної аналітичної системи R для Mac OS X FAQ, Версія 3.1.0 2014-04-10, R. app 1.64 на базі платформи Mac OS X 10.9, архітектура 64-bit Intel Core i7.

Дослідження погоджено Комісією з питань біомедицинської етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам і відповідають принципам відповідності основним положенням GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (04.04.1997), Гельсінкської декларації. Всесвітньої медичної асоціації з етичних засад дослідження за участю людини (1964-2008) та наказ МОЗ України №690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012). Усі пацієнти були поінформовані про мету та можливі наслідки дослідницьких процедур. Усі пацієнти перед маніпуляцією підписали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Представлена стаття є фрагментом науково – дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на тему «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей», № держреєстрації 0115U007075.

**Результати дослідження.** Ризик рецидивуючого візину у дітей хворих на бронхіоліт за моделлю Вейбулла становили: алергологічний анамнез ( $\beta=1,996$ ); змішане вигодовування, і в ще більшій мірі штучне вигодовування ( $\beta=7,832$  та  $\beta=8,337$ ). Високі рівні ECP  $\beta=5,03$ , EDN  $\beta=0,182$  та VCAM-1  $\beta=0,0254$  у сироватці крові є достовірними маркерами підвищеного ризику рецидивуючого візину у дітей хворих на бронхіоліт. Проживання у сільській місцевості ( $\beta=-5,8$ ) значно зменшує ризик рецидивуючого візину у малюків хворих на бронхіоліт у порівнянні із дітьми, які проживають у міській місцевості ( $\beta=0,0162$ ).

**Висновки.** 1. Рівні VCAM-1, ECP та EDN у сироватці крові визначено достовірними маркерами прогнозу рецидивуючого візину у дітей хворих на бронхіоліт. Рівень EDN  $\leq 7$  нг/мл у сироватці крові є прогностичним маркером для ризику виникненні рецидивуючого візину у дітей хворих на бронхіоліт.

2. Гіпотеза про те, що штучне вигодовування у дітей хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, підтверджує та достовірно підвищує ризик рецидивуючого візину у дітей хворих на бронхіоліт. Гіпотеза про роль впливу пасивного тютюнопаління у достовірному підвищенні ризику рецидивуючого візину у дітей хворих на бронхіоліт підтверджена лише для хворих із рівнем EDN, що не перевищує 7 нг/мл у сироватці крові.

**Ключові слова:** бронхіоліт; рецидивуючий візінг; бронхіальна обструкція; діти; ранній вік; математична модель; васкулярна молекула клітинної адгезії -1; еозинофільний катіонний білок; еозинофільний нейротоксин.

**Вступ**

У сучасних дослідженнях все більше приділяється уваги перебігу бронхіоліту у дітей раннього віку, оскільки дане захворювання залишається провідною причиною не лише госпіталізації, а й рецидивуючого візину [1, 3]. На сьогодні, залишається актуальним вивчення причинно-наслід-

кових зв'язків патофізіологічних змін бронхіального дерева при бронхіоліті [2].

Відповідно до сучасних уявлень, вагоме значення у патогенезі бронхіоліту відіграють опасисті клітини, еозинофіли, при дегрануляції яких вивільняються медіатори запалення (гістамін, катіонні білки, цитокіни, лейкотрієни) та молеку-

лярні медіатори, а саме васкулярна молекула клітинної адгезії- 1, яка є регулятором адгезії лейкоцитів та їх трансендотеліальної міграції. Вплив інфекційного чинника при бронхіоліті підвищує експресію даної молекули на респіраторному ендотелі шляхом підтримки лейкоцитарної інфільтрації [4].

Науковими дослідженнями підтверджено, що генез бронхіоліту має тісний зв'язок зі спадковою схильністю до atopії та алергологічним анамнезом [5]. При алергічному запаленні еозинофіли підсилюють запальну реакцію дихальних шляхів, що призводить до набряку бронхіол, гіперпродукції слизу із подальшим ремоделюванням респіраторного епітелію [6]. Еозинофільний катіонний білок (ECP) та еозинофільний нейротоксин (EDN) є основними протеїнами, що містяться у гранулах еозинофілів та є маркерами еозинофіл-опосередкованого запального процесу при ураженні бронхіального дерева [7, 8]. Саме тому, рівні VCAM-1, ECP та EDN у сироватці крові обговорюються як маркери тяжкості перебігу бронхіоліту [9, 10]. Однак, не вирішеним залишаються питання щодо їх прогностичної цінності у ризику виникненні рецидивуючого візінгу у дітей хворих на бронхіоліт.

#### Мета і завдання дослідження

Провести аналіз факторів ризику виникненні рецидивуючого візінгу у дітей хворих на бронхіоліт з урахуванням алергологічного анамнезу, впливу зовнішніх факторів (пасивного тютюнопаління, місця проживання), рівнів VCAM-1, ECP, EDN у сироватці крові.

#### Матеріал та методи дослідження

Проведене клінічне обстеження 67 дітей раннього віку. Основну групу склали 34 дітей хворих бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу. Групу порівняння становили 33 дітей, хворих на бронхіоліт, які мали обтяжений алергологічний анамнез. Середній вік дітей основної групи становив  $8,4 \pm 1,6$  міс, групи порівняння –  $6,2 \pm 1,4$  міс. Критеріями включення до дослідження були: діти хворі на бронхіоліт, доношені діти, вік дітей від 0 до 12 міс., інформована згода від батьків дитини на участь у дослідженні. Критеріями виключення із дослідження були діти із вродженими вадами розвитку бронхо-легеневої системи, серцево-судинної системи, діти із бронхолегеневою дисплазією, гастроєзофагеально-рефлюксною хворобою та передчасно народжені немовлята.

Аналітичний компонент дослідження базувався на параметричних моделях виживання (Вейбулла та генералізованої Гамма) [11-13]. Аналіз моделей Вейбулла проводили в пакетах статистичної аналітичної системи R для Mac OS X FAQ, Версія 3.1.0 2014-04-10, R. app 1.64 на базі платформи Mac OS X 10.9, архітектура 64-bit Intel Core i7 [14-16].

Розрахунок параметрів моделей здійснювався в середовищі пакету з використанням семплеру Гіббса та Гамільтонівської динаміки (Hamiltonian Dynamic Sampler) [17,18]. Залежною змінною моделі був час до виникнення перших ознак рецидивуючого візінгу після стаціонарного лікування з приводу бронхіоліту. Включені предиктори: вік

дитини, місце проживання, наявність алергічних проявів в анамнезі, наявність пасивного тютюнопаління, вид вигодовування, рівні VCAM-1, ECP та EDN в сироватці крові, тяжкість перенесення бронхіоліту (оцінена через проксимінну «тривалість госпіталізації»). Попередня підготовка даних, а також дослідження конвергенції в ланцюгах Маркова здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакету CODA. Усі наведені графічні зображення теж створені в середовищі R (пакет GRAPHICS) [14].

Дослідження погоджено Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам і відповідають принципам відповідності основним положенням GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (04.04.1997), Гельсінкської декларації. Всесвітньої медичної асоціації з етичних засад дослідження за участю людини (1964-2008) та наказ МОЗ України №690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012). Усі пацієнти були поінформовані про мету та можливі наслідки дослідницьких процедур. Усі пацієнти перед маніпуляцією підписали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

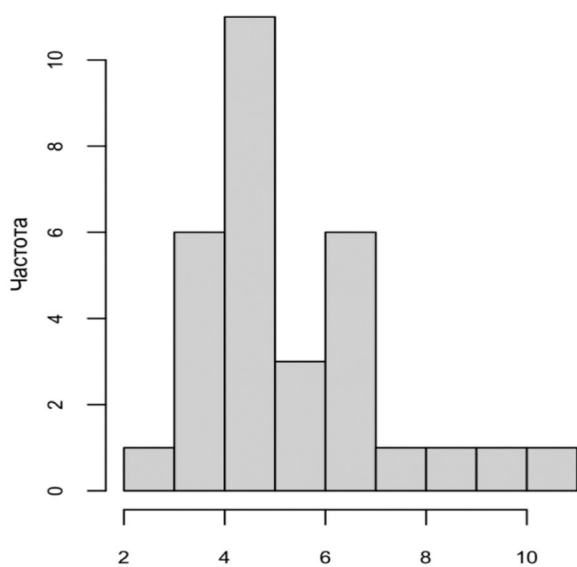
Представлена стаття є фрагментом науково – дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на тему «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей», № держреєстрації 0115U007075.

#### Результати дослідження та їх обговорення

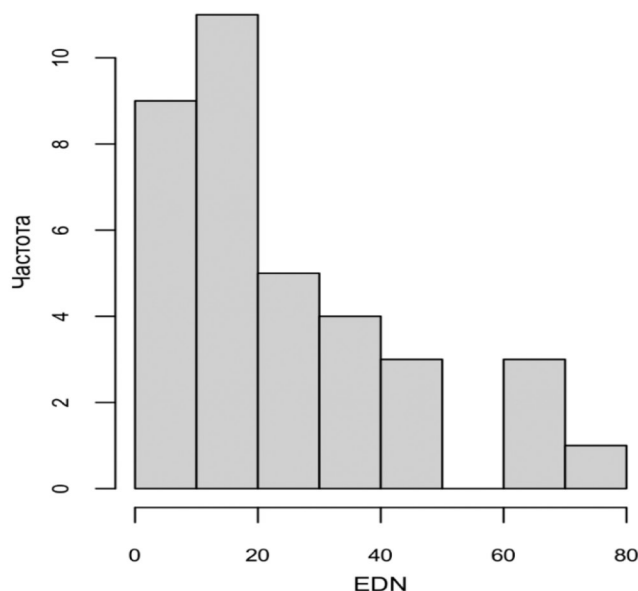
З аналізу гетерогенності рівня EDN у сироватці крові стало очевидна наявність двох груп дітей, які відрізнялись за його значенням. Для детального вивчення рівня EDN у сироватці крові як фактору ризику рецидивуючого візінгу ми розглянули значення його розподілу за групами обстежених дітей (рис. 1-2).

Очевидно, що значення рівня EDN 7 нг/мл у сироватці крові є пороговим для вирізнення дітей першої групи зі значенням  $EDN \leq 7$  нг/мл кількістю 28 дітей. Для дітей першої групи нами застосована двопопуляційна мікст модель Вейбулла з окремими лінійним предиктором і параметром шкалювання, проте об'єднана однією функцією правдоподібності, що значно підвищує надійність оцінщика.

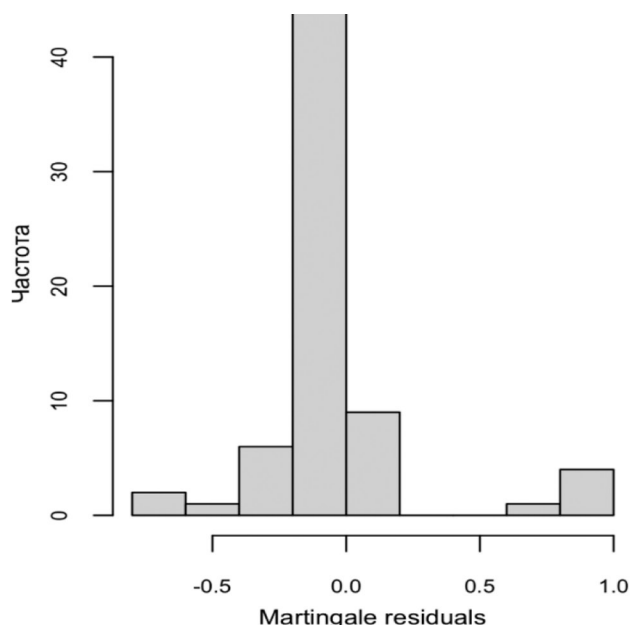
Для оцінки якості описання даних двопопуляційної моделі ми побудували гістограми розподілу двох типів (Мартингейла та девіантних) залишків (рис. 3-4). Наведені розподіли вказують на відтворення закономірностей, отриманих на гетерогенній популяції пацієнтів. Таким чином, у патогенетичних механізмах алергічного запалення основа гетерогенності полягала у рівні EDN у сироватці крові. Підвищення даного маркера може свідчити про ступінь активації основних прозапальних клітин алергічного запалення, а отже, опосередковано про тяжкість запального процесу при бронхіоліті.



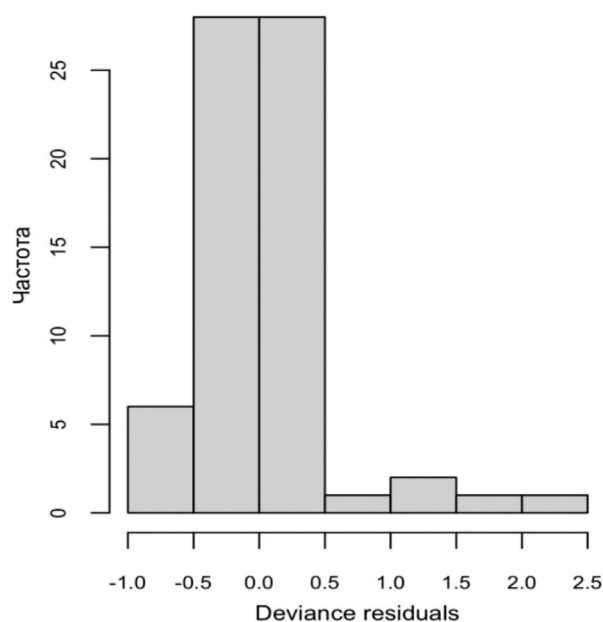
**Рис. 1. Розподіл значень EDN в першій групі**



**Рис. 2. Розподіл значень EDN в другій групі**



**Рис. 3. Розподіл залишків Мартингейла двопопуляційної моделі**



**Рис. 4. Розподіл девіантних залишків двопопуляційної моделі**

Тестування гіпотез здійснено на основі оцінок регресійних ефектів за двома моделями. Однопопуляційна модель Вейбулла дає менш валідні оцінки, так як не всі включені предиктори ризику рецидивуючого візингу гармоніюють із нею. Напроти вагу двопопуляційна мікст модель Вейбулла набагато точніше описує весь спектр факторів ризику у дітей хворих на бронхіоліт.

Результати однопопуляційної моделі Вейбулла наведені в Таблиці 1. Стовпчик «Параметр» описує назву параметра моделі з програмного скрипту. Стовпчик «Ефект» свідчить про ефект, який оцінює параметр. Оцінки параметрів знаходяться в стовпчику «Оцінка». Стандартні похибки оцінок параметрів вказані в стовпчику «m», так як цією літерою позначається похибка вибірки.

Довірчий інтервал 95% оцінки параметра представлений центиллями 2.5% і 97.5% апостеріорного розподілу оцінок MCMC семплінгу. Достовірними

є регресійні ефекти, довірчі інтервали яких не містять нульових значень. За моделлю Вейбулла регресійні ефекти виражають вплив фактору на ризик рецидивуючого візингу. Наприклад, вік дитини не справляє достовірного впливу на ризик рецидивуючого візингу, так як 95% довірчий інтервал включає нуль: [-1,929; 1,170]. Негативні значення свідчать про зниження ризику рецидивуючого візингу, тоді як позитивні про його збільшення.

Оцінка бустерного ефекту VCAM-1 на модифікацію ризику спричиненою EDN, а також ефекту EDN не спроможна в рамках однопопуляційної моделі Вейбулла, про що йшлося вище внаслідок присутності гетерогенних за EDN популяцій дітей хворих на бронхіоліт. Саме тому коректніше тестування гіпотез за регресійними ефектами двопопуляційної моделі, яка реалізує гетерогенність через композитну функцію правдоподібності.

Таблиця 1

**Результати однопопуляційної моделі Вейбулла оцінки ризику виникнення рецидивуючого візінгу у дітей хворих на бронхіоліт (за даними анамнезу)**

Ефект	Параметр	Оцінка	m	2,5%	97,5%
Константа	beta[1]	0,7786	0,6739	0,1048	1,4525
Вік дитини	beta[2]	-0,3794	1,5493	-1,9288	1,1699
Проживання (село)	beta[3]	1,0167	0,7569	0,2598	1,7735
Алергологічний анамнез	beta[4]	0,6910	0,0143	0,6767	0,7053
Пасивне тютюнопаління	beta[5]	-0,0471	1,3386	-1,3857	1,2915
Змішане вигодовування	beta[6]	-0,0231	1,1674	-1,1905	1,1444
Штучне вигодовування	beta[7]	-0,0612	1,0305	-1,0918	0,9693
Концентрація вітаміну Д	beta[8]	-0,1463	0,3724	-0,5186	0,2261
Концентрація ЕСР	beta[9]	0,5441	1,2135	-0,6694	1,7576
Концентрація IgE	beta[10]	-0,4133	1,5431	-1,9564	1,1298
Концентрація СС16	beta[11]	-0,1080	0,1576	-0,2655	0,0496
Концентрація EDN	beta[12]	-0,4033	1,5884	-1,9918	1,1851
Концентрація VCAM-1	beta[13]	1,0969	0,0872	1,0097	1,1841
Важкість бронхіоліту	beta[14]	1,4333	0,3052	1,1281	1,7386
VCAM_ЕСР	beta[15]	-0,2683	0,4136	-0,6819	0,1454
VCAM_EDN	beta[16]	-0,3206	0,1437	-0,4644	-0,1769
Форма	kappa	6,6242	0,6829	5,9414	7,3071
Стд.відхилення	sigma	0,1526	0,0157	0,1369	0,1683

Важливо відмітити, що параметр форми  $\kappa=6,624$  вказує на малу відстроченість виникнення рецидивуючого візінгу, зменшуючи позитивну часову залежність, тобто погано відтворює відстрочені випадки правого хвоста розподілу часових проміжків до виникнення перших симптомів візінгу.

Результати двопопуляційної моделі Вейбулла наведені в Таблицях 2,3 у розрізі двох популяцій. Важливо розуміти, що параметри для обох популяцій оцінювались разом через композитну

функцію правдоподібності, а відповідні оцінки параметрів наведені окремо виключно для змістовності розгляду двох гетерогенних популяцій дітей. Так, в Таблиці 2 представлені результати двопопуляційної моделі Вейбулла оцінки ризику виникнення рецидивуючого візінгу у дітей з бронхіолітом в анамнезі для популяції дітей (39 осіб) із високим рівнем EDN у сироватці крові ( $> 7$  нг/мл). Регресійні коефіцієнти в таблиці та тексті програмного модулю позначені як beta.

Таблиця 2

**Результати двопопуляційної моделі Вейбулла оцінки ризику виникнення рецидивуючого візінгу у дітей з бронхіолітом, (EDN>7 нг/мл)**

Ефект	Параметр	Оцінка	m	2,5%	97,5%
Константа	beta[1]	-7,8454	0,2600	-18,6162	3,0831
Вік дитини	beta[2]	-0,3773	0,0135	-0,9877	0,1423
Проживання (село)	beta[3]	-5,8238	0,1131	-10,7472	-2,2757
Алергологічний анамнез	beta[4]	1,9961	0,1505	0,1794	3,5399
Пасивне тютюнопаління	beta[5]	-1,3657	0,0977	-5,0526	2,0796
Змішане вигодовування	beta[6]	7,8317	0,0989	3,9828	12,4698
Штучне вигодовування	beta[7]	8,3371	0,1093	4,3640	13,5118
Концентрація вітаміну Д	beta[8]	2,8105	0,0444	1,1899	4,8500
Концентрація ЕСР	beta[9]	-8,6840	0,3830	-23,7479	4,9894
Концентрація IgE	beta[10]	5,0301	0,1079	1,0511	10,4180
Концентрація СС16	beta[11]	-0,1577	0,0030	-0,2768	0,0609
Концентрація EDN	beta[12]	0,1815	0,0045	0,0323	0,3763
Концентрація VCAM-1	beta[13]	0,0254	0,0010	0,0117	0,0674
Важкість бронхіоліту	beta[14]	-1,8245	0,0385	-3,5799	-0,4877
VCAM_ЕСР	beta[15]	0,0490	0,0016	-0,0228	0,1284
VCAM_EDN	beta[16]	-0,0023	0,0000	-0,0043	0,0007
Форма	kappa1	4,3067	0,0553	2,5291	6,5371

Отже, для дітей із бронхіолітом та високим рівнем у сироватці крові EDN достовірним впливом на ризик рецидивуючого візінгу здій-

снювали: проживання в сільській місцевості ( $\beta = -5,8$ ) зменшує ризик рецидивуючого візінгу; алергологічний анамнез ( $\beta = 1,996$ ); змішане вигодо-

вування, і в ще більшій мірі штучне вигодовування ( $\beta=7,832$  та  $\beta=8,337$ ); дефіцит і недостатність вітаміну D ( $\beta=2,81$ ); високий рівень IgE у сироватці крові ( $\beta=5,03$ ); рівень EDN у сироватці крові ( $\beta=0,182$ ); рівень VCAM-1 у сироватці крові ( $\beta=0,0254$ ) явля-

ються достовірними маркерами підвищеного ризику рецидивуючого візингу у дітей хворих на бронхіоліт. Тривалість перебування у стаціонарі дитини, хворої на бронхіоліт ( $\beta=-1,82$ ) є також достовірним фактором ризику рецидивуючого візингу.

Таблиця 3

**Результати двопопуляційної моделі Вейбулла оцінки ризику виникнення рецидивуючого візингу у дітей хворих на бронхіоліт, ( $EDN \leq 7$  нг/мл)**

Ефект	Параметр	Оцінка	m	2,5%	97,5%
Константа	b[1]	-2405,45	214,62	-3112,50	-654,70
Вік дитини	b[2]	-6,6086	3,2309	-21,6570	6,5431
Проживання (село)	b[3]	517,80	73,73	145,27	779,95
Алергічний анамнез	b[4]	679,57	75,68	195,76	931,69
Пасивне тютюнопаління	b[5]	1114,77	113,17	323,92	1517,89
Змішане вигодовування	b[6]	-2483,62	1868,63	-7496,91	243,37
Штучне вигодовування	b[7]	767,33	71,20	218,44	1001,42
Концентрація вітаміну D	b[8]	448,31	44,56	110,58	592,67
Концентрація ECP	b[9]	-1544,18	152,56	-2054,95	447,95
Концентрація IgE	b[10]	264,73	61,80	-155,63	518,19
Концентрація СС16	b[11]	-6,7805	0,7412	-9,9228	1,9798
Концентрація EDN	b[12]	32,8938	21,5136	-20,8711	85,0387
Концентрація VCAM-1	b[13]	17,8356	1,5776	4,9701	22,5995
Важкість бронхіоліту	b[14]	-12,7018	4,3377	-35,7930	13,9095
VCAM_ECP	b[15]	1,1121	0,1650	-0,0755	2,2583
VCAM_EDN	b[16]	-3,0951	0,2694	-4,0230	0,8986
Форма	каппа2	159,20	19,18	47,01	262,99

Таблиця 3 описує дітей хворих на бронхіоліт з дуже низьким ризиком виникнення рецидивуючого візингу (кількість таких дітей у вибірці 28). Так, константа таких дітей ( $b[1]= -2405$ ) достовірно менша константи першої популяції ( $\beta=-7,85$ ). Окрім того, параметр форми другої популяції дітей ( $\text{каппа}2 = 159,2$ ) достовірно перевищує такий першої популяції хворих на бронхіоліт ( $\text{каппа}1= 4,31$ ). Ці параметри вказують на значну відстроченість рецидивуючого візингу, що виникають в другій популяції дітей порівняно з першою. Друга популяція «резистентних» дітей розміщується в правому хвості розподілу, а також охоплює половину (20 з 44) право-цензурованих випадків.

З оцінок регресійних коефіцієнтів, наведених для другої популяції, впливає достовірний вплив на ризик розвитку рецидивуючого візингу таких факторів і маркерів: проживання в сільській місцевості ( $\beta= 517,8$ ); алергологічний анамнез ( $\beta= 679,57$ ); пасивне тютюнопаління ( $\beta= 1114$ ); штучне вигодовування ( $\beta= 767,3$ ); дефіцит і недостатність вітаміну D ( $\beta=448,3$ ); підвищений рівень VCAM-1 у сироватці крові ( $\beta= 17,84$ ) вірогідно збільшують ризик рецидивуючого візингу у дітей хворих на бронхіоліт.

Таким чином, тестування гіпотез за двопопуляційною мікст моделлю виживання Вейбулла вказує на підтвердження першої гіпотези, проте лише рівень VCAM та EDN у сироватці крові виявились суттєвими маркерами прогнозу. Роль EDN є виключно важливою для створення про-

гнозу, так як саме за його рівнем визначається гетерогенність двох популяцій. Однак, не підтверджена гіпотеза щодо рівня VCAM у сироватці крові як важливого індикатора ланки патогенетичного процесу, що стимулює продукцію маркерів ECP та EDN.

Разом із тим підтверджена гіпотеза для обох популяцій про те, що як обтяжений алергологічний анамнез, так і штучне вигодовування суттєво підвищують ризик виникнення рецидивуючого візингу у дітей із перенесеним бронхіолітом. Натомість, гіпотеза про роль пасивного тютюнопаління у підвищенні ризику виникнення рецидивуючого візингу у дітей із перенесеним бронхіолітом підтверджена лише для дітей із рівнем EDN у сироватці крові, що не перевищує 7 нг/мл.

Враховуючи поширеність рецидивуючого візингу, актуальним залишається питання щодо пошуку прогностичних його маркерів у дітей раннього віку із перенесеним бронхіолітом в анамнезі.

У патогенезі запалення при бронхіоліті вагоме значення відіграють імунні клітини та молекулярні медіатори, які залучаються до локальної запальної відповіді в дихальних шляхах під впливом вірусів чи бактерій [19, 20]. При запаленні транспорт лейкоцитів регулюється складними та скоординованими діями багатьох молекулярних медіаторів, включаючи хемокіни, селектини та молекули клітинної адгезії, серед яких є VCAM-1 [9, 21]. Окислювальний стрес, який розвивається при патології органів дихання на системному

рівні може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції із залученням VCAM-1 [22]. Однак, за даними літератури відсутні повідомлення щодо значення ендотеліальної дисфункції, як фактору ризику рецидивуючого візінгу у дітей раннього віку із бронхіолітом.

На нашу думку, важливим є пошук також діагностичних маркерів алергічного запалення при бронхіоліті, враховуючи схильність дітей із обтяженим алергологічним анамнезом до ризику рецидивуючого візінгу.

Основними білками еозинофілів являються ECP та EDN, які відображають не лише їх активність, а й підвищуються як при алергічних захворюваннях, так і при інших запальних процесах [23, 24]. Вивчення вмісту ECP та EDN може свідчити про ступінь активації основних прозапальних клітин алергічного запалення, а отже, опосередковано про тяжкість запального процесу. У наукових джерелах все більше уваги приділяється визначенню еозинофільних цитотоксичних речовин у сироватці крові. Зокрема, встановлений зв'язок між сироватковим вмістом еозинофільних цитотоксичних речовин із тяжкістю стану хворого при алергічному процесі [25].

У нашому дослідженні ми мали на меті дослідити можливу роль маркерів алергічного запалення (ECP та EDN), як факторів ризику рецидивуючого візінгу у дітей раннього віку із бронхіолітом.

### Література

1. Токарчук Н, Оверчук А. Діагностичне значення маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;1(43):31-6. doi: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6
2. Токарчук Н, Оверчук А. Значення білка CC16 при бронхіоліті у дітей раннього віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022;2(44):34-7. doi: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.6
3. Mansbach JM, Ying QS, Espinola JA, Hasegawa K, Sullivan AF, Camargo CA. Recurrent wheezing phenotypes after severe bronchiolitis and progression to asthma. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023;2(1):84-7. doi: 10.1016/j.jacig.2022.08.008
4. Domingo C, Mirapeix RM. From the Allergic Cascade to the Epithelium-Driven Disease: The Long Road of Bronchial Asthma. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2023 May 12];24(3):2716. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2716> doi: 10.3390/ijms24032716
5. Hunderi JOG, Rolfsjord LB, Carlsen KCL, Holst R, Bakkeheim E, Berents TL, et al. Virus, allergic sensitization and cortisol in infant bronchiolitis and risk of early asthma. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020[cited 2023 May 12];6(1):00268-2019. Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/erjor/6/1/00268-2019.full-text.pdf> doi: 10.1183/23120541.00268-2019
6. Genies MC, Kim JM, Pyclik K, Rossi S, Spicyn N, Serwint JR. Impact of an Educational Intervention to Improve Physician Adherence to Bronchiolitis Clinical Practice Guidelines: A Pre-Post Intervention Study. *Clin Pediatr (Phila).* 2018;57(3):253-8. doi: 10.1177/0009922817698804
7. Sonntag HJ, Filippi S, Pipis S, Custovic A. Blood Biomarkers of Sensitization and Asthma. *Front Pediatr* [Internet]. 2019[cited 2023 May 12];7:251. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00251/full> doi: 10.3389/fped.2019.0025
8. Rydell N, Kobori T, Nagao M, Movérare R, Ekoff H, Sjölander A, et al. Serum Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN) is a Promising Biomarker for Recurrent Wheezing and Asthma in Preschool Children. *Eur Respir J* [Internet]. 2022[cited 2023 May 12];60(66):1575. Available from: [https://erj.ersjournals.com/content/60/suppl\\_66/1575](https://erj.ersjournals.com/content/60/suppl_66/1575) doi: 10.1183/13993003.congress-2022.1575
9. Perkins TN, Oczypok EA, Milutinovic PS, Dutz RE, Oury TD. RAGE-dependent VCAM-1 expression in the lung endothelium mediates IL-33-induced allergic airway inflammation. *Allergy.* 2019;74(1):89-99. doi: 10.1111/all.13500
10. Granger V, Zerimech F, Arab J, Siroux V, de Nadai P, Tscopoulos A, et al. Blood eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin are associated with different asthma expression and evolution in adults. *Thorax.* 2022;77(6):552-62. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217343
11. Ishaq AI, Abiodun AA. The Maxwell–Weibull distribution in modeling lifetime datasets. *Ann. Data. Sci.* 2020;7(4):639-62. doi: 10.1007/s40745-020-00288-8
12. Wang P, Pal S. A two-way flexible generalized gamma transformation cure rate model. *Stat Med.* 2022;41(13):2427-47. doi: 10.1002/sim.9363

### Висновки

1. Рівні VCAM-1, ECP та EDN у сироватці крові визначено достовірними маркерами прогнозу рецидивуючого візінгу у дітей хворих на бронхіоліт. Рівень EDN  $\leq 7$  нг/мл у сироватці крові є прогностичним маркером для ризику виникнення рецидивуючого візінгу у дітей хворих на бронхіоліт.

2. Гіпотеза про те, що штучне вигодовування у дітей хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, підтверджує та достовірно підвищує ризик рецидивуючого візінгу у дітей хворих на бронхіоліт. Гіпотеза про роль впливу пасивного тютюнопаління у достовірному підвищенні ризику рецидивуючого візінгу у дітей хворих на бронхіоліт підтверджена лише для хворих із рівнем EDN, що не перевищує 7 нг/мл у сироватці крові.

### Перспективи подальших досліджень:

проведене дослідження доповнює прогностичні критерії рецидивуючого візінгу у дітей раннього віку із бронхіолітом, однак залишається актуальним завданням подальше вивчення факторів ризику рецидивуючого візінгу у дітей, які в анамнезі хворіли на бронхіоліт.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

13. Khakifirooz M, Tseng ST, Fathi M. Model misspecification of generalized gamma distribution for accelerated lifetime-censored data. *Technometrics*. 2020;62(3):357-70. doi: 10.1080/00401706.2019.1647880
14. Lu M. Survival Analysis with Interval-Censored Data: A Practical Approach with Examples in R, SAS, and BUGS. *The American Statistician*. 2019;73(2):211-2. doi: 10.1080/00031305.2019.1603477
15. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153-60. doi: 10.1136/ebmental-2019-300117
16. Ahmad MA, Eusoff MA, Oladoye PO, Adegoke KA, Bello OS. Statistical optimization of Remazol Brilliant Blue R dye adsorption onto activated carbon prepared from pomegranate fruit peel. *Chemical Data Collections [Internet]*. 2020[cited 2023 May 12];28:100426. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S240583002030135X?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.cdc.2020.100426
17. Nishio M, Arakawa A. Performance of the No-U-Turn sampler in multi-trait variance component estimation using genomic data. *Genet Sel Evol [Internet]*. 2022[cited 2023 May 12];54(1):51. Available from: <https://gsejournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12711-022-00743-5.pdf> doi: 10.1186/s12711-022-00743-5
18. Rama S, Kumar SK. A generalization of generalized gamma distribution. *Int J Comp Theor Stat*. 2019;6(1):34-42. doi: 10.12785/ijcts/060105
19. Kirolos A, Manti S, Blacow R, Tse G, Wilson T, Lister M, et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2020;222(S7):S672-9. doi: 10.1093/infdis/jiz240
20. Zhang X, Zhang X, Zhang N, Wang X, Sun L, Chen N, et al. Airway microbiome, host immune response and recurrent wheezing in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(3):281-9. doi: 10.1111/pai.13183
21. Zhai J, Zou Y, Liu J, Jin X, Ma C, Li J, et al. Analysis of the predicting factors of recurrent wheezing in infants. *Ital J Pediatr [Internet]*. 2019[cited 2023 May 12];45(1):19. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13052-019-0609-y.pdf> doi: 10.1186/s13052-019-0609-y
22. Makrinioti H, Hasegawa K, Lakoumentas J, Xepapadaki P, Tsolia M, Castro-Rodriguez JA, et al. The role of respiratory syncytial virus- and rhinovirus-induced bronchiolitis in recurrent wheeze and asthma-A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol [Internet]*. 2022[cited 2023 May 12];33(3):e13741. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pai.13741> doi: 10.1111/pai.13741
23. Hong EY, Ahn YM, Hong G, Ro JY. A role of mast cells in ovalbumin-induced mouse allergic asthma responses suppressed by natural product mixture (Hwangchango). *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2019[cited 2023 May 12];143(2):AB74. Available from: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2818%2931972-9> doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.230
24. Kim HS, Yang HJ, Song DJ, Lee YJ, Suh DI, Shim JY, et al. Eosinophil-derived neurotoxin: An asthma exacerbation biomarker in children. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(2):133-9. doi: 10.2500/aap.2022.43.210001
25. Malinovskyi A, Rydell N, Fujisawa T, Borres MP, Kim CK. Clinical Potential of Eosinophil-Derived Neurotoxin in Asthma Management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(3):750-61. doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.046

## ANALYSIS OF THE RISK OF RECURRENT WHEEZING IN CHILDREN WITH BRONCHIOLITIS BASED ON THE WEIBULL MATHEMATICAL MODEL

*N.I. Tokarchuk, O.M. Ocheredko, A.A. Overchuk*

**National Pyrohov Memorial Medical University  
(Vinnytsia, Ukraine)**

### Summary

**Introduction.** Given the frequency of recurrent wheezing (up to 50 % of cases) in young children during the first year after bronchiolitis, the assessment of the prognostic value of diagnostic biological markers of bronchiolitis requires special attention.

According to modern concepts, mast cells, eosinophils, play a significant role in the pathogenesis of bronchiolitis, with degradation of which the release of cationic proteins (eosinophilic cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN)) and molecular mediators, namely vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), which is a regulator of leukocyte adhesion and transendothelial migration. That is why VCAM-1, ECP and EDN are discussed as important prognostic markers in assessing the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis.

**The aim of the study.** To analyze the risk factors for recurrent wheezing in children with bronchiolitis, considering allergic history, the influence of external factors (passive smoking, place of residence), levels of VCAM-1, ECP, EDN in the blood serum.

**Material and Methods.** A clinical examination of 67 infants was carried out. The main group consisted of 34 children with bronchiolitis without a complicated allergic history. The comparison group consisted of 33 children with bronchiolitis who had a burdened allergic history. The average age of the children in the main group was 8.4±1.6 months, and 6.2±1.4 months in the comparison group.

The analytical component of the study was based on parametric survival models (Weibull and generalized Gamma models). The analysis of Weibull models was performed in the statistical packages of analytical system R for Mac OS X FAQ, Version 3.1.0 2014-04-10, R. app 1.64 based on the Mac OS X 10.9 platform, 64-bit Intel Core i7 architecture.

The study was approved by the Commission on Biomedical Ethics for compliance with the moral and legal rules for conducting medical research at Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrohov.

It was established that the research does not contradict the basic bioethical norms and meets the principles of compliance with the basic provisions of the GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), WMA Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008) and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 of 12.07.2012). All patients were informed about the purpose and possible consequences of the research procedures. All patients signed an informed written consent to participate in the study prior to the procedure.

This article is a part of the research work of the Department of Paediatrics No. 1 of Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrohov on the topic "Optimization of diagnosis and treatment of somatic pathology in children", state registration No. 0115U007075.

**Results of the study.** The risks of recurrent wheezing in children with bronchiolitis according to the Weibull model were allergic history ( $\beta=1,996$ ); mixed feeding, and to an even greater extent artificial feeding ( $\beta=7.832$  and  $\beta=8.337$ ). High serum

levels of ECP  $\beta=5.03$ , EDN  $\beta=0.182$  and VCAM-1  $\beta=0.0254$  are reliable markers of increased risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis. Living in rural areas ( $\beta=5.8$ ) significantly reduces the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis compared to children living in urban areas  $\beta=0.0162$ ).

**Conclusions.** 1. The levels of VCAM-1, ECP and EDN in the blood serum were recognized as reliable markers for the prognosis of recurrent vesicitis in children with bronchiolitis. The level of EDN  $\leq 7$  ng/ml in the blood serum is a prognostic marker for the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis.

2. The hypothesis that artificial feeding in children with bronchiolitis with a complicated allergic history confirms and significantly increases the risk of recurrent vesicitis in children with bronchiolitis. The hypothesis about the role of passive smoking exposure in a significant increase in the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis was confirmed only for patients with EDN levels not exceeding 7 ng/ml in the blood serum.

**Key words:** Bronchiolitis; Recurrent Wheezing; Bronchial Obstruction; Children; Early Age; Mathematical Model; Vascular Cell Adhesion Molecule-1; Eosinophilic Cationic Protein; Eosinophil-derived Neurotoxin.

**Контактна інформація:**

**Токарчук Надія Іванівна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

**e-mail:** nadia\_tokarchuk@ukr.net

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

**Очередько Олександр Миколайович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

**e-mail:** ocheredko@vnmnu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4792-8598>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/CAA-9047-2022>

**ScopusAuthorID:** <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57203426617>

**Оверчук Анастасія Андріївна** – аспірант кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

**e-mail:** anastasyaoverchuk@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-77974458>

**ScopusAuthorID:** <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57642848800>

**Contact Information:**

**Nadiia Tokarchuk** – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics №1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)

**e-mail:** nadia\_tokarchuk@ukr.net

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

**Oleksandr Ocheredko** – Doctor of Medical Science, Full Professor, Head of the Department of Social Medicine and Health Services Administration, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)

**e-mail:** ocheredko@vnmnu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4792-8598>

**Resercher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/CAA-9047-2022>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57203426617>

**Anastasiia Overchuk** – Postgraduate Student of the Department of Pediatrics №1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)

**e-mail:** anastasyaoverchuk@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-77974458>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/detail.uri?authorId=57642848800>



Надійшло до редакції 15.02.2023 р.

Підписано до друку 17.05.2023 р.