

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ**

**Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису**

ОВЕРЧУК АНАСТАСІЯ АНДРІЇВНА

УДК: 616.235-002-053.36/.37-07-037

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ БРОНХІОЛІТУ ТА ЙОГО ПРОГНОЗ У
ДІТЕЙ МАЛЮКОВОГО ВІКУ**

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

**Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело**

_____ А.А. Оверчук

Науковий керівник: Токарчук Надія Іванівна, доктор медичних наук, професор

ВІННИЦЯ – 2025

АНОТАЦІЯ

Оверчук А.А. Оптимізація діагностики бронхіоліту та його прогноз у дітей малюкового віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця 2025.

Дослідження присвячене вирішенню актуальної задачі сучасної педіатрії – науковому обґрунтуванню та удосконаленню діагностики бронхіоліту та його прогноз у дітей малюкового віку на підставі дослідження патогенетичних механізмів його розвитку шляхом визначення показників білка CC16, васкулярної молекули клітинної адгезії – 1, маркерів алергічного запалення (IgE, ECP, EDN), вітаміну D.

Бронхіоліт у дітей малюкового віку залишається розповсюдженою патологією. Дане захворювання є причиною близько 33,1 мільйонів випадків інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей віком до 5 років щорічно, 3,2 мільйонів госпіталізацій і понад 100 000 смертей у всьому світі щороку і, як наслідок, майже у 30–40 % госпіталізованих пацієнтів впливає на розвиток рецидивуючих свистячих хрипів у майбутньому [60, 77].

Бронхіоліт є важливим фактором, що призводить до повторних епізодів свистячого дихання, особливо у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом, оскільки вірусні інфекції часто спричиняють гіперреактивність дихальних шляхів у дітей, що пов'язана із рецидивуючими хрипами [281].

Тому, важливо знайти сироваткові біомаркери, що прогностично можуть бути пов'язані з розвитком рецидивуючих свистячих хрипів у дітей після перенесеного бронхіоліту. З огляду на ключову роль IgE, ECP та EDN у виникненні й підтримці алергічного запалення, а також участь метаболітів вітаміну D, білка CC16 і ендотеліальної дисфункції у патогенезі уражень дихальних шляхів, дослідження цих показників. як можливих маркерів

діагностики бронхіоліту та предикторів рецидивуючих свистячих хрипів, є важливим напрямом сучасних наукових пошуків.

Програма дослідження включала наступні етапи: етап вивчення та аналіз наукової медичної літератури, метааналізів, системних оглядів та електронних баз даних щодо вивчення проблеми бронхіоліту, сучасного погляду на його діагностику, оскільки, наразі не існує надійних маркерів захворювання, оцінки факторів ризику розвитку хвороби та його прогноз; етап ретроспективного клініко-анамнестичного аналізу 238 карт стаціонарних хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні на базі інфекційно-боксованого відділення №2 КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», м. Вінниці за період 2017-2019 рр.; етап клінічного дослідження включав обстеження 92 дітей, віком 2 міс. – 2 роки, з них: 67 дітей, хворих на бронхіоліт та 25 дітей контрольної групи; етап лонгітюдного дослідження включав 48 дітей.

Дизайн роботи включав отримання інформованої згоди батьків/законних представників на участь у дослідженні відповідно до положень конвенції ООН про права дитини із дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації. Хворим було проведено загальноклінічні обстеження та визначення показників 25-гідроксиколекальциферолу (25(OH)D), показників алергічного запалення (IgE, ECP, EDN), рівнів сироваткового клубоподібного білка (CC16) та васкулярної молекули клітинної адгезії -1 (VCAM-1) у сироватці крові.

Наукова новизна дослідження полягає в уточненні наукових даних щодо патогенетичного значення рівня вітаміну D у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, який, як встановлено, характеризується переважанням його недостатності ($55,2 \pm 1,96$) % OR =2,32; 95 % CI 2,12 - 5,84, $p < 0,05$.

Вміст вітаміну D у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, без обтяженого алергологічного анамнезу при його оптимальному рівні (OR=2,22; 95 % CI 1,87 - 5,31, $p < 0,05$) та дефіциті (OR=3,34; 95 % CI 2,01 - 6,98; $p < 0,05$) був достовірно вищим за такий показник у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом.

Виявлено, що вік є фактором ризику низького рівня вітаміну D у обстежених дітей, хворих на бронхіоліт. Серед дітей віком від 1 до 2 років життя рівень вітаміну D був вірогідно нижчим, ніж у дітей віком 2-12 місяців життя (OR=2,32; 95 % CI 1,44 - 5,52; $p < 0,05$).

Вперше в Україні визначені референтні значення VCAM-1 ($41,6 \pm 1,32$ нг/мл) у сироватці крові здорових дітей малюкового віку. Розширено уявлення щодо ролі ендотелію при бронхіоліті у дітей малюкового віку.

Встановлено, що рівень VCAM-1 у сироватці крові достовірно підвищений у дітей, хворих на бронхіоліт, при цьому він є у 2,97 рази вищим у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом (OR= 3,5; 95 % CI, 2,11– 8,12, $p < 0,05$).

Встановлено, що рівень васкулярної молекули адгезії-1 характеризується віковою залежністю, а саме достовірно підвищується у дітей віком 1 – 2 роки (OR=2,37; 95 % CI 2,87 - 6,76, $p < 0,05$), при цьому діти віком 2 – 6 місяців життя асоціюються із достовірно нижчими показниками його рівня (OR=2,42; 95 % CI 1,91 - 5,74, $p < 0,05$).

Вперше в Україні визначені референтні значення сироваткового клубоподібного білка (CC16) ($16,2 \pm 2,43$ нг/мл) у сироватці крові здорових дітей малюкового віку.

Встановлено, що рівень сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт у 3,7 рази перевищує показник дітей контрольної групи ($p=0,0044$) та достовірно знижується у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом (OR=2,6; 95 % CI 2,24 – 6,28, $p < 0,05$).

Встановлено, що рівень білка CC16 характеризується віковою залежністю, а саме достовірно знижується у дітей віком 1-2 роки життя (OR=3,6; 95 % CI 1,86 - 5,22; $p < 0,05$).

Розширено та доповнено наукові дані про особливості алергічного запалення при бронхіоліті та значення його маркерів щодо ризику розвитку рецидивуючих хрипів у дітей малюкового віку. Встановлено, що загальний рівень IgE збільшується як із віком дітей, хворих на бронхіоліт (OR=2,83; 95 %

CI 1,34 - 5,72; $p < 0,05$), так і у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом, (OR=5,24; 95 % CI 2,83 - 6,32, $p < 0,05$).

Доведено, що рівень ECP достовірно підвищується у дітей, хворих на бронхіоліт (OR=2,12; 95 % CI 1,4 – 8,44, $p < 0,05$), та із високою чутливістю (88,2 %) у хворих із обтяженим алергологічним анамнезом (OR=2,32; 95 % CI 1,68 – 6,93, $p < 0,05$).

Вперше в Україні проведено визначення еозинофільного нейротоксину (EDN) із визначенням референтного значення його рівня ($6,3 \pm 2,31$ нг/мл) у сироватці крові здорових дітей малюкового віку.

Доведено патогенетичне значення еозинофільного нейротоксину (EDN) як маркера алергічного запалення при бронхіоліті OR=2,3; 95 % CI 1,21–5,34, $p < 0,05$. Встановлено, що у 2 рази підвищений рівень EDN у сироватці крові є характерним для дітей із обтяженим алергологічним анамнезом (OR=3,5; 95 % CI 1,62–7,12, $p < 0,05$) із високою чутливістю 94,1 % та специфічністю 80 %.

Обґрунтовано доцільність та доведено ефективність використання двопопуляційної моделі Вейбулла щодо оцінки ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі. Встановлено виключно важливе значення рівня EDN у сироватці крові для створення прогнозу щодо розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку. Визначено, що для дітей із рівнем EDN у сироватці крові, що перевищує 7 нг/мл достовірним маркером підвищеного ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів є обтяжений алергологічний анамнез ($\beta = 1,996$), штучне вигодовування ($\beta = 8,337$); дефіцит і недостатність вітаміну D ($\beta = 2,81$); підвищений рівень IgE ($\beta = 5,03$); підвищений рівень білка CC16 у сироватці крові ($\beta = 0,2577$), при цьому для дітей із рівнем EDN у сироватці крові ≤ 7 нг/мл додатковим фактором ризику є пасивне тютюнопаління ($\beta = 1114,77$), знижений рівень CC16 ($\beta = 17,78$).

Практична цінність дослідження полягає в обґрунтуванні доцільності визначення у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт рівня еозинофільного нейротоксину (EDN), який, як доведено, є не лише маркером

алергічного запалення при захворюванні, а й має виключно прогностичне значення щодо розвитку рецидивуючих свистячих хрипів.

Обґрунтовано доцільність визначення рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові як маркера запалення, цілісності та проникності бронхіального епітелію при бронхіоліті у дітей малюкового віку.

Розроблені однопопуляційна AFT модель Вейбулла і генералізована Гамма модель Вейбулла для оцінки ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку із бронхіолітом в анамнезі.

Ключові слова: діти, респіраторний тракт, діагностика, бронхіоліт, гострі респіраторні вірусні інфекції, рецидивуючі свистячі хрипи, бронхіальна обструкція, IgE, вітамін D, еозинофільний катіонний білок, еозинофільний нейротоксин, сироватковий клубоподібний білок (CC16), васкулярна молекула клітинної адгезії-1, прогноз.

ANNOTATION

Overchuk A.A. Optimization of Bronchiolitis Diagnosis and Its Prognosis in Infants. – Qualification Scientific Work as a Manuscript.

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in the Field of Knowledge 22 "Health Care" (Specialty 228 "Pediatrics"). – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2025.

The study is devoted to solving an urgent problem in modern pediatrics—the scientific substantiation and improvement of bronchiolitis diagnosis and prognosis in infants based on the investigation of its pathogenetic mechanisms by determining the levels of protein CC16, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), markers of allergic inflammation, and vitamin D.

Bronchiolitis is the most common lower respiratory tract infection in infants and young children. It accounts for 33.1 million cases of lower respiratory tract infections in children under 5 years of age annually, 3.2 million hospitalizations, and over 100,000

deaths worldwide each year, with nearly 30–40 % of hospitalized patients developing recurrent wheezing in the future [60, 77].

Bronchiolitis is a significant factor leading to recurrent wheezing symptoms, especially in children with a burdened allergic history, as viral infections often trigger airway hyperreactivity associated with recurrent wheezing [281].

Therefore, it is crucial to identify serum biomarkers linked to the prognosis of recurrent wheezing in children with bronchiolitis. Given that IgE, ECP, and EDN are key mediators in the initiation and maintenance of allergic inflammation, and considering the role of vitamin D metabolites, CC16 protein, and endothelial dysfunction in respiratory tract pathology, studying these substances as markers of bronchiolitis and predictors of recurrent wheezing is a pressing contemporary task.

The research program included the following stages: a retrospective clinical-anamnestic analysis of 238 inpatient records of children treated at Infectious Disease Unit No. 2 of Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital, Vinnytsia, during 2017–2019; a clinical study involving 92 children (67 with bronchiolitis and 25 controls); and a longitudinal study of 48 children. The study commenced after obtaining informed consent from patients and their parents/guardians, in compliance with the UN Convention on the Rights of the Child, bioethical standards, and the Helsinki Declaration. Patients underwent general clinical examinations and testing for serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), allergic inflammation markers (IgE, ECP, EDN), club cell secretory protein (CC16), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1).

The scientific novelty of the study lies in the clarification of scientific data regarding the pathogenetic significance of vitamin D levels in the serum of infants with bronchiolitis, which has been found to be characterized by a predominance of its deficiency (55.2 ± 1.96) % OR = 2,32; 95 % CI 2,12 - 5,84, $p < 0,05$.

The vitamin D content in the serum of children with bronchiolitis without a burdened allergic history at its optimal level (OR = 2,22; 95 % CI 1,87 - 5,31, $p < 0,05$) and deficiency (OR = 3,34; 95 % CI 2,01 - 6,98, $p < 0,05$) was significantly higher than this indicator in children with bronchiolitis with a burdened allergic history.

It was found that age is a risk factor for low vitamin D levels in bronchiolitis. Among children aged 1 to 2 years, the vitamin D level was significantly lower than in children aged 2-12 months of life (OR=2.32; 95 % CI 1.44 - 5.52; $p < 0.05$).

For the first time in Ukraine, reference values of VCAM-1 (41.6 ± 1.32) ng/ml were determined in the serum of healthy infants.

The understanding of the role of endothelium in bronchiolitis in infants has been expanded. It was established that the VCAM-1 level in serum is significantly elevated in children with bronchiolitis, being 2.97 times higher in children with a burdened allergic history (OR= 3,5; 95 % CI, 2,11– 8,12, $p < 0,05$).

It was established that the level of vascular adhesion molecule-1 is characterized by age dependence, namely, it significantly increases in children aged 1-2 years (OR=2,37; 95 % CI 2,87 - 6,76, $p < 0,05$), while children aged 2-6 months of life are associated with significantly lower levels of this indicator (OR=2,42; 95 % CI 1,91 - 5,74, $p < 0,05$).

For the first time in Ukraine, reference values of serum club cell secretory protein (CC16) (16.2 ± 2.43) ng/ml were determined in the serum of healthy infants.

It was established that the level of serum club cell secretory protein (CC16) in the serum of children with bronchiolitis is 3.7 times higher than the indicator in the control group children ($p=0.0044$) and significantly decreased in children with a burdened allergic history (OR=2,6; 95 % CI 2,24 – 6,28, $p < 0,05$).

It was established that the CC16 protein level is characterized by age dependence, namely, it significantly decreases in children aged 1-2 years (OR=3,6; 95 % CI 1,86 - 5,22, $p < 0,05$).

The scientific data on the features of allergic inflammation in bronchiolitis and the significance of its markers regarding the risk of developing recurrent wheezing in infants have been expanded and supplemented. It was established that the total IgE level increases both with the age of children with bronchiolitis (OR=2.83; 95 % CI 1.34 - 5.72, $p < 0.05$) and in children with a burdened allergological history, (OR=5.24; 95 % CI 2.83 - 6.32, $p < 0.05$).

It has been proven that the ECP level is significantly increased in children with bronchiolitis (OR=2.12; 95 % CI 1.4 – 8.44, $p < 0.05$), and with (OR=2,32; 95 % CI 1,68 – 6,93, $p < 0,05$) , high sensitivity (88.2 %) in patients with a burdened allergic history.

For the first time in Ukraine, the determination of eosinophil-derived neurotoxin (EDN) was performed with the determination of its reference level (6.3 ± 2.31) ng/ml in the serum of healthy infants.

The pathogenetic significance of eosinophil-derived neurotoxin (EDN) as a marker of allergic inflammation in bronchiolitis OR= 2.3; 95 % CI 1.21-5.34, $p < 0.05$ has been proven. It was established that a 2-fold increased level of EDN in serum is characteristic for children with a burdened allergic history OR= 3.5; 95 % CI 1.62-7.12, $p < 0.05$ with high sensitivity 94.1% and specificity 80 %.

The feasibility and effectiveness of using a two-population Weibull model for assessing the risk of developing recurrent wheezing in children with a history of bronchiolitis have been substantiated and proven. The exceptionally important significance of the EDN level in serum for creating a prognosis regarding the development of recurrent wheezing in infants has been established. It has been determined that for children with an EDN level in serum exceeding 7 ng/ml, reliable markers of increased risk of developing recurrent wheezing are: burdened allergic history ($\beta = 1.996$), artificial feeding ($\beta = 8.337$); vitamin D deficiency and insufficiency ($\beta = 2.81$); elevated IgE level ($\beta = 5.03$); decreased CC16 protein level in serum ($\beta = 17.78$), while for children with an EDN level in serum ≤ 7 ng/ml, additional risk factors are also passive smoking ($\beta = 1114,77$).

The practical value of the study lies in the substantiation of the feasibility of determining the level of eosinophil-derived neurotoxin (EDN) in the serum of infants with bronchiolitis, which, as proven, is not only a marker of allergic inflammation in the disease but also has exceptional prognostic significance regarding the development of recurrent wheezing.

The feasibility of determining the level of serum club cell secretory protein (CC16) in serum as a marker of inflammation, integrity and permeability of the bronchiolar epithelium in bronchiolitis in infants has been substantiated.

A single-population AFT Weibull model and a generalized Weibull- Gamma model have been developed to assess the risk of developing recurrent wheezing in infants with a history of bronchiolitis.

Keywords: children, respiratory tract, diagnosis, bronchiolitis, acute respiratory viral infections, recurrent wheezing, bronchial obstruction, IgE, vitamin D, eosinophilic cationic protein, eosinophil-derived neurotoxin, club cell secretory protein (CC16), vascular cell adhesion molecule-1, prognosis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2022). Діагностичне значення маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 1(43), 31-36. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6>
2. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2022). Значення білка CC16 при бронхіоліті у дітей раннього віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 2(44), 34-37. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.6>
3. Overchuk, A.A., Tokarchuk, N.I., Starynets, L.S. (2022). Analysis of the allergic inflammation markers of bronchiolitis in infants. *Gazzetta Medica Italiana-Archivio per le Scienze Mediche*, 181 (9), 645-650. <https://doi.org/10.23736/S0393-3660.21.04700-8>
4. Токарчук, Н.І., Очеретько, О.М., Оверчук, А.А. (2023). Аналіз ризику виникнення рецидивуючого візину у дітей хворих на бронхіоліт на основі математичної моделі Вейбулла. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 2(48), 46–53. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.7>

5. Токарчук, Н.І., Очердько, О.М., Оверчук, А.А. (2023). Індивідуальний прогноз виникнення рецидивуючого візину в дітей із бронхіолітом на основі багатопопуляційної моделі Вейбулла. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 21-30. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.1>
6. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2023). Значення васкулярної молекули клітинної адгезії-1 та білка CC16 при бронхіоліті в дітей раннього віку. *Сучасна педіатрія. Україна*, 5(133), 47-51. <http://dx.doi.org/10.15574/SP.2023.133.47>

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

7. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 119504, Україна. Білок клітин (CC16) як маркер пошкодження респіраторного епітелію при бронхіоліті у дітей малюкового віку / Оверчук А.А., Токарчук Н.І., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № с 202303031; заявл. 25.04.23; опубл. 02.06.23.

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

8. Токарчук Н.І., Оверчук А.А. Роль васкулярної молекули клітинної адгезії-1 при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези VIII міжнародної наукової та практичної конференції «Тенденції, теорії та шляхи вдосконалення науки». Мадрид, Іспанія, 2023. С. 305-306.
9. Токарчук Н.І., Оверчук А.А. Рівень білка клітин Клара при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези V міжнародної наукової та практичної конференції «Перспективи сучасної науки та освіти». Стокгольм, Швеція, 2023. С. 344-346.
10. Токарчук Н.І., Оверчук А.А. Еозинофільний нейротоксин як маркер алергічного запалення при бронхіоліті у немовлят. Тези XV міжнародної науково-практичної конференції «Наукові основи вирішення сучасних наукових проблем». Варна, Болгарія, 2023. С. 76-78.

11. Оверчук А.А. Бронхіоліт у дітей малюкового віку: фактори ризику. Тези XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку–2020». Вінниця, 2020. С. 502.
12. Оверчук А.А. Значення вітаміну Д при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези XVII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» Харків, 2020. С. 176-177.
13. Оверчук А.А. Рівень вітаміну D та показники алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії». Харків, 2021. С. 23-24.
14. Оверчук А.А. Фактори ризику при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези 83-го всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених (з міжнародною участю) «Медицина XXI сторіччя». Лиман, 2021. С. 185-186.
15. Оверчук А.А. Аналіз білка клітин Клара при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину». Вінниця, 2021. С. 182-184.
16. Оверчук А.А. Аналіз маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези XVIII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку–2021». Вінниця, 2021. С. 520.
17. Оверчук А.А. Еозинофільний катіонний білок як маркер алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези XVIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини». Харків, 2021. С. 116-117.
18. Overchuk A.A. Vascular cell adhesion molecule-1 role in bronchiolitis in young children. Theses XXth Scientific students and young scientists conference with international participation «First step to science–2023». Vinnytsya, 2023. P. 585-586.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	13
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1 ЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ D, ВАСКУЛЯРНОЇ МОЛЕКУЛИ КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ – 1 (VCAM-1), БІЛКА CC16 ТА МАРКЕРІВ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУ БРОНХІОЛІТУ У ДІТЕЙ МАЛЮКОВОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	25
1.1 Епідеміологія, етіопатогенез та фактори ризику бронхіоліту у дітей малюкового віку на сучасному етапі.....	25
1.2 Роль вітаміну D у розвитку бронхіоліту у дітей малюкового віку.....	30
1.3 Значення VCAM-1 та CC16 у патогенезі бронхіоліту.....	40
1.4 Сучасні погляди на роль маркерів алергічного запалення при бронхіоліті.....	46
1.5 Прогнозування та фактори ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку.....	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1 Дизайн та матеріали дослідження.....	56
2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих дітей на бронхіоліт.....	60
2.2.1 Клінічна характеристика хворих дітей на бронхіоліт за даними ретроспективного аналізу.....	60
2.2.2 Клінічна характеристика обстежених дітей, хворих на бронхіоліт...	64
2.3 Методи дослідження.....	73
2.3.1 Клініко – лабораторні методи дослідження.....	73
2.3.2 Статистичні методи дослідження.....	75
РОЗДІЛ 3 ОЦІНКА ВМІСТУ ВІТАМІНУ D, ВАСКУЛЯРНОЇ МОЛЕКУЛИ КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ – 1, СИРОВАТКОВОГО КЛУБОПОДІБНОГО БІЛКА (CC16) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ МАЛЮКОВОГО ВІКУ.....	80

3.1 Аналіз значення вітаміну D у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт	80
3.2 Аналіз рівня васкулярної молекули клітинної адгезії – 1, сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт.....	89
РОЗДІЛ 4 ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ БРОНХІОЛІТІ У ДІТЕЙ МАЛЮКОВОГО ВІКУ.....	105
4.1 Варіабельність рівня загального IgE, еозинофілів у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт.....	106
4.2 Характеристика еозинофільного катіонного білка при бронхіоліті у дітей малюкового віку.....	112
4.3 Аналіз рівня еозинофільного нейротоксину у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт.....	120
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ РИЗИКУ ВИНИКНЕННІ РЕЦИДИВУЮЧИХ СВИСТЯЧИХ ХРИПІВ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІОЛІТОМ В АНАМНЕЗІ НА ОСНОВІ МОДЕЛЕЙ ВИЖИВАННЯ. ПРОГНОЗ РИЗИКУ ТА ОЧІКУВАНОВОГО ЧАСУ.....	134
АНАЛІЗ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	157
ВИСНОВКИ.....	173
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	176
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	177
ДОДАТОК А.....	217
ДОДАТОК Б.....	221
ДОДАТОК В.....	227

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

BIT – відділення інтенсивної терапії
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ПТГ – паратиреоїдний гормон
AFT – прискорений час відмови
ЕСР – еозинофільний катіонний білок
EDN – еозинофільний нейротоксин
CC16 – сироватковий клубоподібний білок
CDC – Центр контролю та профілактики захворювань США
NIH – Національний інститут здоров'я США
NK-клітини – природні кілери
OR – відношення шансів
RSV – респіраторно-синцитіальний вірус
RSV-F – глікопротеїн F респіраторно-синцитіального вірусу
RSV-G – глікопротеїн G респіраторно-синцитіального вірусу
TGF- β – бета-трансформуючий фактор росту
Th1 – Т-хелпери типу 1
Th2 – Т-хелпери типу 2
VCAM-1 – васкулярна молекула клітинної адгезії-1
LVD – лейцин-валін-аспарагінова кислота білка CC16
25(OH)Д – 25-гідроксиколекальциферол

ВСТУП

Актуальність теми.

Бронхіоліт є поширеною патологією серед інфекцій нижніх дихальних шляхів і основною причиною госпіталізації та смерті немовлят віком до дванадцяти місяців. Незважаючи на численні рекомендації з клінічної практики, існує величезна різноманітність підходів до діагностики, моніторингу та прогнозу бронхіоліту [181].

Бронхіоліт спричиняє щороку велике клінічне навантаження, так у всьому світі захворювання зумовлює понад 30 мільйонів випадків у дітей віком до 5 років і понад 3 мільйонів випадків госпіталізації. Бронхіоліт також є важливим фактором, що призводить до рецидивуючих свистячих хрипів у немовлят і дітей малюкового віку, особливо із обтяженим алергологічним анамнезом [199].

Незважаючи на систематичні огляди та міжнародні рекомендації із клінічної практики, які спрямовані на діагностику, підтримуючу, інтервенційну терапію бронхіоліту, питання прогнозу для дітей малюкового віку залишається актуальним [1, 60].

Висока частота рецидивуючих свистячих хрипів у немовлят і дітей малюкового віку не лише впливає на їх розвиток і здоров'я, але також є глобальною проблемою громадського здоров'я, спричиняючи тягар на державні медичні витрати [93].

За останнє десятиліття повідомлялося, що близько 33–50 % дітей мають свистяче дихання принаймні один раз у віці до 3 років, і близько 20 % страждають на рецидивуючі свистячі хрипи [22].

Аналіз літератури свідчить про багаторазовий перегляд емпіричних критеріїв прогнозування та ранню діагностику рецидивуючих свистячих хрипів у дітей, проте досі не вистачає чітких і уніфікованих діагностичних критеріїв у немовлят і дітей малюкового віку із високим ризиком його розвитку [93].

Вивчення факторів ризику рецидивуючих свистячих хрипів не лише допоможе покращити рівень їх діагностики на тлі бронхіоліту у дітей

малюкового віку, але також принесе важливу теоретичну та практичну цінність щодо їх прогнозу.

Отже, дослідження та вивчення сироваткових біомаркерів, які можуть надати розуміння не лише патогенетичних механізмів при бронхіоліті, а також бути прогностичними критеріями розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей залишається актуальним.

Патогенез бронхіоліту та його вплив у подальшому на виникнення рецидивуючих свистячих хрипів є багатофакторним та залежить від взаємодії інфекційних факторів, стану бронхіального епітелію, алергічного запалення та імунологічних особливостей дитини, хоча, не може вважатися цілком з'ясованим [199]. Алергічне запалення при бронхіоліті є надзвичайно важливим завдяки його впливу на вроджену протівірусну імунну відповідь [281].

Однак, залучення катіонного білка еозинофілу та еозинофільного нейротоксину у розумінні алергічного запалення при бронхіоліті та прогнозу щодо розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей, хворих на бронхіоліт залишаються недостатньо вивченими.

У науковій літературі продовжуються дискусії щодо ролі вітаміну D при бронхіоліті у дітей [98, 296]. Потенційні плейотропні ефекти метаболітів вітаміну D підтверджують гіпотезу про те, що його недостатність/дефіцит є фактором ризику для респіраторних захворювань у дітей [68, 169].

Використання комплексного причинно-наслідкового підходу може покращити розуміння складних взаємозв'язків не лише між бронхіолітом та статусом вітаміну D у дітей малюкового віку, а й визначити його роль як фактора ризику рецидивуючих свистячих хрипів у майбутньому.

Мультифакторіальність патогенезу бронхіоліту обумовлена також станом бронхіолярного епітелію, а саме захисним значенням білка CC16 [278, 283].

Незважаючи на численні дослідження щодо участі секреторного білка CC16 у протизапальній та імуномодуючій функції в бронхіолах, жодний аналіз не надав всебічного огляду його зв'язку із бронхіолітом та його значення для прогнозу розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку.

Респіраторний епітелій виступає як мішенню, так і ефектором запалення дихальних шляхів. Наукові дослідження вказують, що активація ендотелію судин є невід'ємною частиною у патофізіології гострого бронхіоліту, оскільки сприяє ініціації запальних реакцій, які включають згортання, адгезію та трансміграцію лейкоцитів до місць запального ураження [131].

Епітеліальні клітини слизової оболонки дихальних шляхів є основними клітинами-мішенями для респіраторно-синцитіального вірусу (RSV) завдяки експресії молекули адгезії судинних клітин, тобто VCAM-1 [254].

Васкулярна молекула клітинної адгезії-1, яка є прозапальною та універсальною з адгезивними властивостями, крім того, може відображати безпосередню участь ендотелію у розвитку та підтримці запалення [43, 188].

Аналіз рівня VCAM-1 у сироватці крові може бути багатообіцяючим клінічним біомаркером пошкодження ендотелію при бронхіоліті, як фактора ризику рецидивуючих свистячих хрипів, та заслуговує на подальше вивчення.

Таким чином, поширеність бронхіоліту, що відображає очевидну багатофакторність етіопатогенезу захворювання, недостатність досліджень щодо значення сучасних лабораторних маркерів алергічного запалення, стану бронхіолярного епітелію, ендотеліальної дисфункції, а також статусу вітаміну D відображають актуальність запланованої роботи та свідчать про необхідність подальшого вивчення особливостей даного захворювання з метою як удосконалення його діагностики, так і прогнозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей», (державна реєстрація № 0115U007075).

Мета роботи. Удосконалити діагностику бронхіоліту та його прогноз у дітей малюкового віку на підставі дослідження патогенетичних механізмів його розвитку шляхом визначення показників сироваткового клубоподібного білка

(CC16), васкулярної молекули клітинної адгезії – 1, маркерів алергічного запалення (IgE, ECP, EDN), вітаміну D.

Завдання дослідження.

1. Провести аналіз статусу та вмісту вітаміну D у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, та визначити його значення у ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів.
2. Дослідити патогенетичну роль показника ендотеліальної дисфункції VCAM – 1 у сироватці крові при бронхіоліті та у розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку.
3. Оцінити вміст сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові та його значення на розвиток рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт.
4. Визначити прогностичну та діагностичну цінність маркерів алергічного запалення у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт.
5. Встановити прогностичні критерії розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт.

Об'єкт дослідження – бронхіоліт.

Предмет дослідження – клініко-анамнестичні показники дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт; показники еозинофілів, рівнів загального IgE, еозинофільного катіонного білку, еозинофільного нейротоксину, вітаміну D, сироваткового клубоподібного білка (CC16), васкулярної молекули клітинної адгезії-1; прогноз при бронхіоліті щодо розвитку рецидивуючих свистячих хрипів.

Методи дослідження: клінічний (вивчення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження); імуноферментний (визначення рівня IgE, еозинофільного катіонного білку, еозинофільного нейротоксину, рівня вітаміну D, білка CC16, васкулярної молекули клітинної адгезії-1); статистичний (за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, з використанням ліцензованих програм статистичної системи "Statistica 6.1" із застосуванням параметричних і

непараметричних методів). Аналітичний фрейм дослідження базувався на двопопуляційній моделі Вейбулла.

Наукова новизна

Уточнено наукові дані щодо патогенетичного значення рівня вітаміну D у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, який, як встановлено, характеризується переважанням його недостатності ($55,2 \pm 1,96$) % (OR = 2,32; 95 % CI 2,12 - 5,84, $p < 0,05$). Вміст вітаміну D у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу при його оптимальному рівні (OR = 2,22; 95 % CI 1,87 - 5,31, $p < 0,05$) та дефіциті (OR = 3,34; 95 % CI 2,01 - 6,98; $p < 0,05$) був достовірно вищим за такий показник у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом.

Виявлено, що вік є фактором ризику низького рівня вітаміну D при бронхіоліті. Серед дітей віком від 1 до 2 років життя рівень вітаміну D був вірогідно нижчим, ніж у дітей віком 2-12 місяців життя (OR = 2,32; 95 % CI 1,44 - 5,52; $p < 0,05$).

Вперше в Україні визначені референтні значення VCAM-1 ($41,6 \pm 1,32$) нг/мл у сироватці крові здорових дітей малюкового віку.

Доповнено уявлення щодо ролі ендотелію при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Встановлено, що рівень VCAM-1 у сироватці крові достовірно підвищений у дітей, хворих на бронхіоліт, при цьому у 2,97 рази є вищим у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом (OR = 3,5; 95 % CI, 2,11 – 8,12, $p < 0,05$).

Встановлено, що рівень васкулярної молекули адгезії-1 характеризується віковою залежністю, а саме достовірно підвищується у дітей віком 1 – 2 роки (OR = 2,37; 95 % CI 2,87 - 6,76, $p < 0,05$), при цьому діти віком 2 – 6 місяців життя асоціюються із достовірно нижчими показниками його рівня (OR = 2,42; 95 % CI 1,91 - 5,74, $p < 0,05$).

Вперше в Україні визначені референтні значення сироваткового клубоподібного білка (CC16) ($16,2 \pm 2,43$) нг/мл у сироватці крові здорових дітей малюкового віку.

Встановлено, що рівень сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт у 3,7 рази перевищує показник дітей контрольної групи ($p=0,0044$) та достовірно знижується у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом ($OR=2,6$; 95 % CI 2,24 – 6,28, $p < 0,05$).

Встановлено, що рівень білка CC16 характеризується віковою залежністю, а саме достовірно знижується у дітей віком 1-2 роки ($OR=3,6$; 95 % CI 1,86 - 5,22; $p < 0,05$).

Розширено та доповнено наукові дані про особливості алергічного запалення при бронхіоліті та значення його маркерів щодо ризику розвитку рецидивуючих хрипів у дітей малюкового віку.

Встановлено, що загальний рівень IgE збільшується як із віком дітей, хворих на бронхіоліт ($OR=2,83$; 95 % CI 1,34 - 5,72, $p < 0,05$), так і у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом, ($OR=5,24$; 95 % CI 2,83 - 6,32, $p < 0,05$).

Доведено, що рівень ЕСР достовірно підвищується у дітей, хворих на бронхіоліт ($OR=2,12$; 95 % CI 1,4 – 8,44, $p < 0,05$), із високою чутливістю (88,2 %) у хворих із обтяженим алергологічним анамнезом ($OR=2,32$; 95 % CI 1,68 – 6,93, $p < 0,05$).

Вперше в Україні проведено визначення еозинофільного нейротоксину (EDN) із визначенням референтного значення його рівня ($6,3 \pm 2,31$) нг/мл у сироватці крові здорових дітей малюкового віку.

Доведено патогенетичне значення еозинофільного нейротоксину (EDN) як маркера алергічного запалення при бронхіоліті $OR=2,3$; 95 % CI 1,21–5,34, ($p < 0,05$). Встановлено, що у 2 рази підвищений рівень EDN у сироватці крові є характерним для дітей із обтяженим алергологічним анамнезом $OR=3,5$; 95 % CI 1,62–7,12, $p < 0,05$ із високою чутливістю 94,1 % та специфічністю 80 %.

Обґрунтовано доцільність та доведено ефективність використання двопопуляційної моделі Вейбулла щодо оцінки ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі. Встановлено виключно важливе значення рівня EDN у сироватці крові для створення прогнозу щодо розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку. Визначено,

що для дітей із рівнем EDN у сироватці крові, що перевищує 7 нг/мл достовірним маркером підвищеного ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів є обтяжений алергологічний анамнез ($\beta = 1,996$), штучне вигодовування ($\beta = 8,337$); дефіцит і недостатність вітаміну D ($\beta = 2,81$); підвищений рівень IgE ($\beta = 5,03$); підвищений рівень білка CC16 у сироватці крові ($\beta = 0,2577$), при цьому для дітей із рівнем EDN у сироватці крові ≤ 7 нг/мл додатковим фактором ризику є також пасивне тютюнопаління ($\beta = 1114$), знижений рівень CC16 ($\beta = 17,78$).

Практичне значення отриманих результатів.

У комплексі обстежень дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт обґрунтовано доцільність визначення у сироватці крові рівня еозинофільного нейротоксину (EDN), який, як доведено, не лише є маркером алергічного запалення при захворюванні, а й має виключно прогностичне значення щодо розвитку рецидивуючих свистячих хрипів.

Обґрунтовано доцільність визначення рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові як маркера запалення, цілісності та проникності бронхіолярного епітелію при бронхіоліті у дітей малюкового віку.

Розроблені однопопуляційна AFT модель Вейбулла і генералізована Гамма модель Вейбулла для оцінки ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку із бронхіолітом в анамнезі.

Впровадження результатів досліджень у практику. Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету МОЗ України; у практичну роботу КНП «Вінницька обласна дитяча лікарня Вінницької обласної ради», ВМКЛ «Центр матері та дитини», КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної ради», КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради, м. Чернівці.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеною науковою працею, яка виконана особисто здобувачем. Здобувачем зроблений аналіз зарубіжної та вітчизняної літератури відповідно до наукового напрямку дисертації, виконано патентно-інформаційний пошук. Разом із науковим керівником сформульовано мету і завдання дослідження, визначено напрямки та розроблено методологію наукової роботи. Здобувачем сформовано необхідний перелік методів дослідження, проведено набір хворих за темою дослідження та їх об'єктивне обстеження. Автор провів аналіз медичної документації та результатів клініко-анамнестичних та лабораторних даних, статистичних звітів. Дисертантом проведено обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, написано всі розділи дисертаційної роботи, разом із науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації. Дисертантом підготовлено до друку наукові праці та доповіді за темою дослідження. Результати проведеного дослідження впроваджено в практику.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на: XVII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2020); XVII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку–2020» (Вінниця, 2020); VI науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 2021); 83-му Всеукраїнському науковому медичному конгресі студентів та молодих вчених (з міжнародною участю) «Медицина XXI сторіччя» (Лиман, 2021); XI Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (Вінниця, 2021); XVIII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку–2021» (Вінниця, 2021); XVIII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2021); XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельникові читання) (Київ, 2022); VIII Міжнародній науковій та

практичній конференції «Тенденції, теорії та шляхи вдосконалення науки» (Мадрид, 2023); V Міжнародній науковій та практичній конференції «Перспективи сучасної науки та освіти» (Стокгольм, 2023); XV Міжнародній науково-практичній конференції «Наукові основи вирішення сучасних наукових проблем» (Варна, 2023); XXth Scientific students and young scientists conference with international participation «First step to science–2023» (Vinnytsya, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед яких 8 - у моноавторстві; 5 статей опубліковано у наукових фахових журналах України (серед яких 4 включено до міжнародної наукометричної бази SCOPUS); 1 стаття опублікована в закордонному науковому журналі, який включений до міжнародної наукометричної бази SCOPUS; 11 наукових праць опубліковано в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій (України, Іспанії, Швеції, Болгарії); отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір «Білок клітин (CC16) як маркер пошкодження респіраторного епітелію при бронхіоліті у дітей малюкового віку» № 119504 від 02.06.2023 р.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 240 сторінках (із них 176 сторінок основного залікового машинописного тексту) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, з яких 17 викладено кирилицею та 289 – латиницею, а також 3 додатків. Дисертація ілюстрована 50 рисунками та 25 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ D, ВАСКУЛЯРНОЇ МОЛЕКУЛИ КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ – 1 (VCAM-1), БІЛКА CC16 ТА МАРКЕРІВ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУ БРОНХІОЛІТУ У ДІТЕЙ МАЛЮКОВОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія, етіопатогенез та фактори ризику бронхіоліту у дітей малюкового віку на сучасному етапі

Бронхіоліт посідає одне із провідних місць серед інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей малюкового віку. За даними наукових досліджень бронхіоліт є основною причиною захворюваності та найпоширенішим приводом госпіталізації немовлят у розвинених країнах [94]. Згідно із дослідженнями США, на частку бронхіоліту, як інфекції нижніх дихальних шляхів, припадає 18 % усіх госпіталізованих немовлят [60, 86]. Бронхіоліт — це епідемічна вірусна інфекція нижніх дихальних шляхів, яка вражає переважно немовлят віком до 24 місяців з піком захворюваності між 2 і 6 місяцями [134]. Згідно епідеміологічних досліджень, захворюваність на бронхіоліт протягом першого року життя дітей становить приблизно від 11% до 30 % та на другому році життя – від 10% до 20% [102]. Наразі, госпіталізації потребують близько 3 % малюків, хворих на бронхіоліт, а госпіталізація до відділення інтенсивної терапії необхідна 2 – 6 % серед госпіталізованих хворих. Залежно від тяжкості перебігу захворювання на кожних 1000 дітей віком до 2 років припадає не менше 5 госпіталізацій у розвинених країнах [134].

Найчастішим етіологічним чинником розвитку бронхіоліту є RSV – інфекція, частково через відсутність довготривалого імунітету після інфікування, яка інфікує 70% немовлят першого року життя, та майже 90% дітей протягом перших 2 років життя [122]. Більшість пацієнтів із RSV – інфекцією матимуть захворювання верхніх дихальних шляхів, у решти дітей розвинеться

захворювання нижніх дихальних шляхів, переважно у формі бронхіоліту. Діти віком до одного року особливо схильні до ураження нижніх дихальних шляхів, при цьому до 40 % первинних інфекцій призводять до бронхіоліту. За оцінками наукових досліджень, у всьому світі RSV є причиною приблизно 33 мільйонів захворювань нижніх дихальних шляхів, понад трьох мільйонів госпіталізацій і понад 199 000 дитячих смертей на рік; більшість смертей припадає на країни з обмеженими ресурсами [122].

Бронхіоліт - це класичне сезонне захворювання, яке найчастіше зустрічається восени та взимку, але випадки захворювання діагностуються також протягом року [134]. Так, сезонні коливання захворюваності на бронхіоліт змінюються залежно від географічного положення країни: у помірному кліматі помітно переважає зима-весна, а в тропічному та екваторіальному кліматі можуть спостерігатися менш виражені спалахи з більшою міжсезонною вираженістю хвороби [122].

Важливо знати, що респіраторно-синцитіальний вірус є лише однією із причин бронхіоліту. Відомо, що численні інші вірусні агенти, включаючи риновірус людини, метапневмовірус, коронавірус, бокавірус, віруси грипу, аденовіруси та віруси парагрипу, можуть викликати бронхіоліт у дітей малюкового віку [81, 117, 134, 174]. Бронхіоліт є легкою, самообмеженою патологією у більшості дітей, але іноді у немовлят може набувати важкого та загрозливого перебігу. Найбільш частою причиною тяжких випадків бронхіоліту на першому році життя є наявність у дитини факторів високого ризику важкого перебігу захворювання. Такими факторами є вік до 6 місяців, недоношеність, наявність хронічних захворювань легень, гемодинамічно значущих вроджених вад серця, імунodefіцит, нервово-м'язові захворювання, а також низький соціально-економічний рівень населення та паління батьків. Більше того, було виявлено зв'язок між впливом паління матері та тяжкістю бронхіоліту у немовлят. Деякі дослідження навіть припускають зв'язок між впливом паління та підвищеним ризиком госпіталізації дітей. Такі висновки підтверджуються мета-аналізом, який виявив підвищений ризик тяжкого перебігу бронхіоліту у

немовлят. Було висунуто гіпотезу, що тютюновий дим, і особливо нікотин, погіршує розвиток легенів і відкладення колагену, а також може погіршити імунну функцію в ранньому віці шляхом зміни Th1 і Th2 реакції та підвищення сприйнятливості до інфекції. Мета-аналіз також продемонстрував ефективність політики контролю над тютюнопалінням батьків для покращення респіраторних наслідків у дітей. Вкрай важливо, аби медичні працівники регулярно запитували про паління у сім'ї, належним чином консультували батьків щодо пов'язаних ризиків у дитини [119, 200, 230].

Хоча фактори ризику для більш важкого перебігу бронхіоліту встановлені, досі існує прогалина в знаннях щодо інших можливих чинників [241]. Оскільки більшість дітей, госпіталізованих із бронхіолітом, є доношеними та попередньо здоровими немовлятами, для розробки стратегій профілактики необхідний пошук інших потенційних факторів важкого перебігу захворювання [122, 134]. Так, низький соціально-економічний статус батьків неодноразово пов'язували із погіршенням здоров'я дітей навіть у країнах із середнім і високим рівнем доходу [262]. Опубліковані дані про вплив соціально-економічних факторів на ризик захворюваності серед дітей малюкового віку. У кількох дослідженнях був виявлений зв'язок між рівнем депривації сусідства та захворюваністю на бронхіоліт [78, 192]. Наразі, у Фінляндії, завдяки комплексному загальнонаціональному популяційному реєстру, був досліджений вплив соціально-економічного статусу батьків на ризик госпіталізації немовлят із приводу RSV-бронхіоліту. Науковці змогли пов'язати індивідуальний рівень доходу батьків і дані про освіту обох батьків, намагаючись з'ясувати, які ж соціально-економічні фактори можуть бути пов'язані з госпіталізацією з приводу бронхіоліту в умовах високого доходу. Отже, був зроблений висновок, що низька освіта батьків значно підвищувала ризик госпіталізації немовлят із бронхіолітом, ризик зростав зі зниженням рівня освіти батьків [146].

Серед встановлених факторів ризику тяжкого перебігу бронхіоліту з вищою частотою ускладнень, включаючи високий ризик госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та тривалого перебування у лікарні, включають

також немовлят із недостатньою масою тіла. Загальновідомим постулатом є також те, що діти малюкового віку із недостатньою масою тіла асоціюються із підвищеним ризиком захворюваності та смертності від інфекційних захворювань, імовірно через незрілість ендокринної та імунологічної систем [256].

Необхідно зазначити, що як алергени, так і обтяжений алергологічний анамнез також відіграють значну роль у виникненні захворювань бронхо-легеневої системи у немовлят [71]. Науковці намагалися визначити також зв'язок між інфекційними захворюваннями та atopічним дерматитом. Проведено ретроспективне когортне дослідження із аналізом даних із бази National Institutes of Health Comparative Genomics Resource за період з 2004 по 2015 роки в Тайвані. У дітей із atopічним дерматитом суттєво підвищувався рівень захворюваності на бронхіоліт, незалежно від того, чи були пацієнти у віці до 2-х років або старше 2 років [253]. Разом із тим, вагомим фактором зниження ризику бронхіоліту у немовлят є сприятливий вплив грудного вигодовування, що підтверджується великими когортними дослідженнями, проведеними в Італії та Австралії [83, 113]. Існує гіпотеза, що грудне вигодовування знижує ризик респіраторних інфекцій за допомогою ряду механізмів, включаючи: пасивну передачу материнського IgA та наявності протимікробних агентів, таких як лактоферин, лізоцим та олігосахариди, які допомагають у виведенні патогенів [230, 266].

У наукових джерелах продовжується обговорення щодо етіопатогенезу бронхіоліту. Не дивно, враховуючи першочергове значення RSV для розвитку бронхіоліту, його вивчення продовжується до сьогодні. Зокрема, після інюкуляції на слизову оболонку носоглотки або кон'юнктиви RSV швидко поширюється у дихальні шляхи, де він націлюється на найкраще середовище росту: апікальні клітини миготливого епітелію. Там він зв'язується із клітинними рецепторами за допомогою глікопротеїну RSV-G, потім використовує глікопротеїн RSV-F для злиття з мембранами та введення свого нуклеокапсиду в клітину-господаря для початку внутрішньоклітинної реплікації. Запускається запальна імунна відповідь, включаючи активацію гуморальних і цитотоксичних

Т-клітин. Поєднання цитотоксичності вірусу та цитотоксичної відповіді хазяїна сприяє дисфункції війок та некрозу респіраторних епітеліальних клітин, що, в свою чергу, призводить до розвитку обструкції дихальних шляхів і закупорки слизом, пошкодженими клітинами. Більш важкі випадки також можуть включати альвеолярну обструкцію [186].

Гістопатологія відіграє суттєву роль при тяжкому перебігу бронхіоліту, яка включає рясну загибель респіраторних епітеліальних клітин, набряк дихальних шляхів та інфільтрацію імунних клітин, спочатку поліморфноядерну на ранніх стадіях хвороби, і пізніше, лімфомононуклеарну [122].

Отже, RSV викликає запалення слизової оболонки бронхів, наслідки якого можуть зберігатися протягом 6-7 тижнів навіть після одужання та першого епізоду. Пошкоджений епітелій створює сприятливий ґрунт для майбутніх повторних вірусних інфекцій [150]. Незалежно від залученого механізму запалення RSV змінює міжклітинні з'єднання епітелію слизової оболонки бронхів, що, за умови відсутності значних некротичних уражень, призводить до збільшення проникнення подразників і стимулює вагусні рецептори із розвитком бронхоспазму [186]. Утруднене дихання, що з'явилося при початковому періоді бронхіоліту, добре пояснюється цитопатичною дією вірусу на дихальні шляхи дітей малюкового віку. Варто зазначити, що тяжкі випадки бронхіоліту, викликаного RSV, частіше зустрічаються у хворих із атопією.

Зважаючи на етіопатогенез бронхіоліту, клінічні ознаки в основному зумовлені обструкцією дихальних шляхів і зниженням еластичності легеневої тканини. Некротичне ураження епітелію, набряк дихальних шляхів і звуження дихальних шляхів через вивільнення цитокінів зрештою призводять до зниження еластичності легеневої тканини. Згодом, дитина намагається подолати зниження комплаєнсу, респіраторним дистресом. Типові особливості включають: підвищене вироблення слизу, утруднене дихання, зменшення вентиляції [71].

Підсумовуючи етіопатогенез бронхіоліту, у наукових дослідженнях виникає дискусія щодо значення бронхіоліту як фактора ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів. Тяжкі форми бронхіоліту у 30 – 40 % випадків

поєднуються з високою імовірністю розвитку рецидивуючого візину, у генезі та розвитку якого особливе значення приділяється респіраторним вірусам [144].

Таким чином, незважаючи на значні успіхи у вивченні бронхіоліту у дітей малюкового віку, привертають увагу питання не лише етіопатогенезу, а й дослідження впливу факторів ризику на його перебіг. Отже, дані щодо впливу низки факторів ризику перебігу бронхіоліту у дітей малюкового віку, а саме алергологічний анамнез, пасивне тютюнопаління залишаються суперечливими [175, 181, 187, 202].

1.2 Роль вітаміну D у розвитку бронхіоліту у дітей малюкового віку

У дітей малюкового віку існує високий ризик інфекцій дихальних шляхів, головним чином, спричинених вірусами та бактеріями. Рання захист від багатьох інфекційних захворювань безумовно надходить до дитини від матері, завдяки транспортуванню материнських антитіл через плаценту під час вагітності та через грудне молоко після народження. Власна імунна система дитини розвивається поступово, за рахунок формування адаптивної імунологічної відповіді, причому цей розвиток починається одразу від моменту народження. Результати доклінічних досліджень показали, що вітамін D має біологічний вплив як на вроджену, так і на адаптивну імунну систему [255].

Перший непрямий доказ потенційної ролі вітаміну D і його метаболітів в імунній регуляції, ймовірно, міститься в стародавній статті, опублікованій більше 150 років тому. Було описано сприятливий вплив чистого свіжого жиру печінки тріски при лікуванні 234 випадків туберкульозу [97]. Науковому співтовариству довелося чекати понад 100 років, щоб вступити в епоху зв'язку між вітаміном D та імунною системою з відкриттям специфічних високоафінних рецепторів 1,25-дигідроксिवітаміну D (1,25(OH)₂D) у людини. Подальшим кроком була демонстрація того, що експресія 1-α гідроксилази, ферменту для активації кінцевого метаболіту біологічної системи вітаміну D, не обмежується клітинами проксимальних каналців нирок, а регулюється імунологічними

стимулами також у моноцитарно-макрофагальній лінії [218]. Після цих історичних відкриттів накопичилася велика кількість доказів щодо ролі вітаміну D у регуляції імунної відповіді (вродженої чи адаптивної) через його активний метаболіт кальцитріол (1,25(OH)₂D₃) [173].

Підтверджено, що його активний метаболіт 1,25(OH)₂D (кальцитріол) є посередником у роботі вродженої та адаптивної імунної відповіді, запускає ефективні антимікробні шляхи проти бактеріальних, вірусних і грибкових патогенів у клітинах вродженої імунної системи [247]. Ці дії опосередковуються зв'язуванням гормону 1,25(OH)₂D з ядерним рецептором VDR, що призводить до регуляції транскрипції цільового гена, який, у свою чергу, ініціює шляхи передачі сигналу та генерує швидкі біологічні клітинні реакції. Регулювання транскрипційної активності є клітинно-специфічним, наприклад 1,25(OH)₂D, який пригнічує секрецію паратиреоїдного гормону, але сприяє вродженому імунітету та секреції інсуліну, разом з тим, пригнічує адаптивний імунітет. Завдяки широкому розподілу рецептору вітаміну D (VDR) у клітинах і тканинах біологічна дія вітаміну D поширюється на багато систем, включаючи адаптивну та вроджену імунну системи. Оскільки, як рецептор вітаміну D (VDR), так і метаболізуючі ферменти, такі як 1-α-гідроксилаза, експресуються різними типами імунних клітин, включаючи макрофаги, Т-клітини, дендритні клітини, моноцити, В-клітини, антигенпрезентуючі клітини, вважається, що вони відіграють роль у покращенні імунної функції та зменшенні запалення [182, 236].

Крім того, відкриття того, що вітамін D індукує експресію гена антимікробного пептиду, частково пояснює його «антибіотичний» ефект та значно посилює інтерес до здатності цього вітаміну покращувати імунну функцію. Сучасні дослідження засвідчують, що така регуляція є біологічно важливою для відповіді вродженої імунної системи на інфекцію, і що дефіцит може призвести до неоптимальної відповіді як на бактеріальні, так і вірусні інфекції [97]. Отже, вважається, що вітамін D відіграє важливу роль у покращенні імунної функції та зменшенні запалення.

Відкриття фізіологічної ролі вітаміну D у регуляції вродженої імунної відповіді почалося з виявлення того, що активовані макрофаги та дендритні клітини експресують CYP27B1 (ген, що кодує 1- α гідроксилазу) і ген VDR [47]. У сукупності проведені дослідження вказують на те, що вітамін D посилює знищення бактерій, одночасно обмежуючи запальну реакцію, спричинену нейтрофілами [35]. Крім того, 1,25(OH) $_2$ D також здатний впливати на функцію еозинофілів через зниження регуляції інтерлейкіну-15 (IL-15) – основного цитокіну, який бере участь в управлінні цими клітинами, і знижує рівень IgE. Як відомо, IgE стимулює IgE-опосередковану відповідь шляхом зв'язування з рецепторами Fc, які знаходяться на поверхні тучних клітин і базофілів, еозинофілів, моноцитів, макрофагів і тромбоцитів. Природні кілери (NK) відіграють проміжну роль між вродженим і адаптивним імунітетом. Кілька досліджень підтверджують, що вітамін D також відіграє регуляторну роль у родині Т-лімфоцитів, модулюючи їх цитотоксичність, секрецію цитокінів і дегрануляцію [64].

Інші дані засвідчують, що 1,25(OH) $_2$ D може безпосередньо модулювати експресію кількох цитокінів, які беруть участь у вродженому імунітеті. У спільних культурах інфікованих макрофагів вітамін D індукує експресію IL-1-бета та IL-8, а в інфікованих моноклеарних клітинах периферичної крові людини знижує експресію інших прозапальних цитокінів, таких як IL-6, фактор некрозу пухлин (TNF)- α та інтерферон (IFN)- γ . Ці дані підтверджують важливу роль 1,25(OH) $_2$ D у посиленні швидкої відповіді на інфекцію разом із модулюючим ефектом на гостру запальну відповідь [97, 196].

Окрім опосередкованого впливу на диференціацію та функцію Т-клітин, що є результатом впливу вітаміну D на вроджені імунні клітини, 1,25(OH) $_2$ D діє як регулятор зрілих Т-клітин, змінюючи баланс між Т-хелперами (Th1 і Th2). Зокрема, 1,25(OH) $_2$ D посилює експресію IL-4 і сильно пригнічує продукцію IFN- γ наївними CD4 $^{+}$ Т-клітинами в культурі, таким чином демонструючи здатність інгібувати Th1 і взаємно сприяти диференціюванню Th2 – клітин [173].

Цей ефект може свідчити про можливу профілактичну або терапевтичну роль 1,25(OH)₂D у кількох захворюваннях, викликаних клітинами Th1, таких як розсіяний склероз, цукровий діабет 1 типу (T1D), запальні захворювання кишечника та ревматоїдний артрит. Інше дослідження, проведене на моделі миші з хворобою Крона у людини, підтвердило, що кальцитріол з дексаметазоном або без нього підвищує регуляцію маркерів Th2. Крім того, кальцитріол здатний зменшувати не тільки диференціювання Th1, але й реакцію, керовану Th17, що вказує на здатність вітаміну D впливати на запалення і аутоімунітет через регуляцію експресії IL-17 в Т-клітинах [79].

Зменшення клітин Th17 зазвичай врівноважується збільшенням зворотної осі Т-регуляторних клітин (T-regs). 1,25(OH)₂D₃ разом із бета-трансформуючим фактором росту (TGF-β) здатний індукувати експресію регуляторних клітин тимусом в наївних CD4⁺ Т-клітинах, сприяючи їх диференціюванню, а також збільшувати продукцію протизапального цитокіну IL-10 із CD4⁺/CD25⁺ T-regs з потенційним сприятливим впливом на аутоімунні захворювання. З метою кращого розуміння молекулярних механізмів, залучених до впорядкованого припинення та ретракції клітинної відповіді Th1 типу CD4⁺, науковцями проаналізовані CD4⁺ Т-клітини бронхоальвеолярного лаважу пацієнтів із COVID-19. Виявлено, що клітини Th1 активують та реагують на вітамін D у рамках комплексної програми припинення дії IFN-γ та посилення IL-10 [48].

Як ми вже згадували раніше, 1,25(OH)₂D має кілька прямих і непрямих впливів на вроджений імунітет, безпосередньо, впливаючи на антимікробну активність і на склад мікробіоти кишечника. Переконливі дані свідчать про те, що 1,25(OH)₂D здатний підвищувати виробництво дефензину β2 та антимікробного пептиду кателіцидину (CAMP) макрофагами/моноцитами; підвищення регуляції CAMP в кератиноцитах, епітеліальних клітинах, клітинах кишечника, бронхо-легеневої системи; посилення хемотаксису, аутофагії та фаголізосомального злиття клітин вродженого імунітету; а також посилення бар'єрної функції кишківника та епітелію бронхо-легеневої системи [105].

Крім того, було показано, що макрофаги, що утворюються після стимуляції IL-15, реагують на вітамін D, посилюючи свою антимікробну активність (на відміну від тих, що утворюються після стимуляції IL-10, на які вітамін D впливає слабо) [236].

Нещодавно було виявлено потенційний сприятливий вплив вітаміну D на кілька інших інфекційних захворювань, включаючи госпітальну інфекцію *Clostridium Difficile*, грип, ГРВІ, інфекцію COVID-19 і сепсис (включаючи смертність внаслідок сепсису) [88, 105, 161].

Як зазначається дослідженнями, рівень 25(OH)D у сироватці крові є найкращим маркером для визначення статусу вітаміну D, але не всі дослідження визначають чітко окреслені стандарти його вмісту. Існує велика варіативність між нижньою та верхньою межами оптимальних рівнів 25(OH)D у сироватці крові, і це є причиною, чому досі немає міжнародного консенсусу щодо оптимальних концентрацій у дітей. Так, деякі автори та товариства визначають дефіцит вітаміну D як рівень 25(OH)D у сироватці крові ≤ 20 нг/мл (50 нмоль/л), оскільки цей рівень задовольняє потреби 97% населення щодо здоров'я кісток. Важкий дефіцит вітаміну D визначається як < 10 нг/мл (25 нмоль/л) 25(OH)D, оскільки нижче цього порогового значення виникає високий ризик розвитку рахіту. Рекомендації, орієнтовані на кісткову систему, дораджують цільову концентрацію 25(OH)D – 20 нг/мл (50 нмоль/л) [47].

Однак, окрім важливої ролі у підтримці здоров'я кісток, вітамін D також відомий своїми імуномодулюючими ефектами. На сьогоднішній день є багато даних, які були отримані з обсерваційних досліджень та сумовані у мета-аналізах клінічних випробувань щодо профілактики вірусних гострих респіраторних інфекцій при використанні добавок вітаміну D [40, 128, 183].

Дані наукових досліджень також вказують на вплив недостатності вітаміну D на розвиток патології органів дихання у дітей малюкового віку. Зокрема, відмічений зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та наявністю запалення у нижніх відділах органів дихання у дітей на першому році їх життя [31].

Разом з тим, дане питання було дискусійним на наукових шпальтах, загалом результати досліджень показали суперечливі дані. Так, більш ранні дослідження не виявляли зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові матері на ранніх термінах вагітності та наявністю запалення органів дихання у дітей, віком до 1 року життя [89, 130]. Разом з тим, останні наукові дослідження продемонстрували, що більш високі рівні вітаміну D у пуповинній крові знижують ризик патології органів дихання у немовлят та у дітей першого року життя [31, 62, 235]. Більше того, наявні дослідження, які повідомляли, що більш високий рівень 25(OH)D у матері на ранніх термінах вагітності сприяє зниженню ризику розвитку інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей [193]. Дані постулати підтверджені висновками інших науковців, які виявили, що дефіцит вітаміну D на пізніх термінах вагітності підвищує ризик респіраторних інфекцій [247, 272].

Вагому частку наукових досліджень було присвячено вивченню кореляції між випадками гострих респіраторних інфекцій та рівнем 25(OH)D у немовлят і дітей, однак результати також були неоднозначними. Частина досліджень показали, що сироватковий рівень 25(OH)D був значно нижчим у немовлят і дітей із ГРВІ порівняно зі здоровими дітьми. Виражений дефіцит вітаміну D у поєднанні із виключним грудним вигодовуванням може збільшити фактори ризику гострих респіраторних захворювань [143, 233]. З іншого боку, були повідомлення про відсутність різниці в середніх рівнях 25(OH)D між дітьми з гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ) та контрольною групою, також зазначивши, що більшість дітей з ГРЗ, які були госпіталізовані до дитячого відділення інтенсивної терапії, мали дефіцит вітаміну D. Таким чином, дослідниками було припущено про можливий взаємозв'язок між імуномодулюючими властивостями вітаміну D і тяжкістю захворювання [53, 193, 258]. Разом з тим, ряд досліджень не виявив суттєвих відмінностей щодо рівня 25(OH)D і ступенем тяжкості інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей до 5 років і здоровими дітьми. Однак показники дефіциту (менше 20 нг/мл) та недостатності (21-29 нг/мл) вітаміну D були високими в обох групах, що призвело до того, що автори рекомендували рутинний скринінг на дефіцит

вітаміну D у дітей з ГРЗ та додавання вітаміну D усім дітям, особливо під час зимових місяців. Подібним чином одне дослідження в Канаді та одне в Ірані не виявили суттєвих відмінностей щодо рівнів 25(OH)D у сироватці крові між випадками нетяжкого перебігу гострого бронхіоліту та контрольною групою для у дітей віком до 2 років [172]. У Японії дослідження типу «випадок-контроль» показало, що діти з ГРЗ та низьким рівнем 25(OH)D (< 15 нг/мл) у сироватці крові переважно потребували додаткового кисню та штучної вентиляції легень при бронхіоліті. Оскільки більшість немовлят з дефіцитом вітаміну D перебували на грудному вигодовуванні, автори запропонували додавати вітамін D як немовлятам, так і матерям, які годують груддю, щоб запобігти важким ускладненням ГРВІ [235].

Подібним чином, інше дослідження типу «випадок-контроль» за участю новонароджених, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, показало, що низькі концентрації 25(OH)D у сироватці крові (≤ 15 нг/мл) можуть бути пов'язані з вищим ризиком патології органів дихання у новонароджених, оскільки медіана рівня 25(OH)D була нижчою в інфікованих, ніж у контрольній групі. Крім того, рівні 25(OH)D у матерів хворих немовлят також були нижчими, ніж у контрольних. Таким чином, автори припускають, що добавки вітаміну D під час вагітності та після пологів можуть покращити респіраторне здоров'я новонароджених [65, 292].

На сьогодні, активно вивчається значення вітаміну D у патогенезі бронхіоліту. Дослідження, яке вивчало взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і бронхіолітом у немовлят віком від 1 до 24 місяців, показало, що рівень 25(OH)D у сироватці крові був у середньому набагато нижчим у групі помірно-важкого перебігу, ніж у групі із легким перебігом бронхіоліту. Крім того, кількість пацієнтів з рівнями 25(OH)D < 20 нг/мл в останній групі була значно вищою, отже, автори пов'язували дефіцит вітаміну D із тяжкістю бронхіоліту та госпіталізацією [72].

Хоча результати, що пов'язують дефіцит вітаміну D із захворюваністю та тяжкістю респіраторної патології, суперечливі, існує певна тенденція до зв'язку,

який може свідчити про те, що вітамін D може впливати на реакцію організму дитини на інфекцію. Загалом, кілька досліджень, які намагалися знайти зв'язок між сироватковим 25(OH)D та патологією органів дихання, наразі не дали однозначних доказів. Однак, оскільки респіраторна патологія значною мірою відповідає за смертність дітей у віці до 5 років, тому корекція дефіциту вітаміну D вплине на профілактику та тяжкість захворювання, і таке просте втручання стане важливим результатом для громадського здоров'я [212, 213].

Саплементацию вітаміну D дітьми молодше 5 років, які були госпіталізовані із бронхіолітом або пневмонією, порівнювали в дослідженні із контрольною групою дітей без респіраторної інфекції. Результати засвідчили, що діти із бронхіолітом споживали менше вітаміну D, ніж контрольна група. Після контролю факторів, які можуть вплинути на захворюваність у цих дітей, науковці дійшли висновку, що діти, які споживали < 80 МО/кг/день вітаміну D, були в чотири рази більш чутливі до респіраторної патології, ніж ті, хто споживав більше [213]. Результати єдиного рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження терапії вітаміном D бронхіоліту у немовлят (віком від 3 до 23 місяців), яке було проведено в Єгипті, підтверджують наведену вище теорію. Автори повідомили, що в групі, яка отримувала 100 МО/кг/день протягом 7 днів, спостерігалось значне скорочення часу, необхідного для зникнення захворювання та повернення до перорального годування, а також тривалості госпіталізації порівняно з тими, хто отримував плацебо [232].

Кілька досліджень оцінювали терапевтичну ефективність добавок вітаміну D при пневмонії. Дослідження, проведене за участю дітей віком до 3 років із пневмонією, не виявило різниці у часі одужання між тими, хто приймав вітамін D разом із антибактеріальними препаратами та групою плацебо. Проте ризик повторних епізодів у дітей протягом наступних 3 місяців був значно нижчим у групі, які отримували вітамін D. Ті ж автори в тих самих умовах випадковим чином розподілили немовлят віком до 1 року, яким використовували вітамін D або плацебо щоквартально протягом 18 місяців. Знову ж таки, саплементация вітаміном D не покращила захворюваності або тяжкості пневмонії,

госпіталізацію або смертність. Подібним чином дослідження, проведені в Індії, оцінювали прийом пероральних добавок вітаміну D у немовлят і дітей віком до 5 років із важкою пневмонією. Саплементация вітаміну D у дозі 1000–2000 МО щодня протягом 5 днів не мали сприятливого впливу на розрішення важкої пневмонії у цьому віці на відміну від дітей із бронхіолітом, у яких скорочувався період одужання та тривалість госпіталізації [110, 153].

Вітамін D відіграє важливу роль у підтримці фізичного бар'єру, в тому числі респіраторного епітелію, який виступає першою перешкодою на шляху будь-якого вірусного чи бактерійного чинника до організму. На сьогодні, наукові дослідження повідомляють про значення вітаміну D у тяжкості перебігу бронхіоліту, саме за рахунок підтримки бар'єрної функції респіраторного епітелію. Так, вітамін D сприяє стабільності та цілісності епітеліального бар'єру, а саме підтримці міцності щільних епітеліальних міжклітинних з'єднань, у тому числі респіраторного епітелію [39, 75].

Серед захисних ефектів вітаміну D виділяють також його участь у вродженому та у набутому імунітеті [23, 44, 50]. Потенційним поясненням ролі дефіциту вітаміну D при гострій інфекції дихальних шляхів може бути його значення у функціонуванні системи вродженого імунітету. Так, вітамін D сприяє продукції протимікробних пептидів (кателіцидинів, дефензимів) й активації Toll-подібних рецепторів, які запускають вивільнення цитокінів у відповідь на появу патогенів [155, 166].

Відомо, що активація Toll-подібних рецепторів інгібує продукцію моноцитів, а також пригнічує активність дендритних клітин, збільшує вивільнення тучними клітинами IL10. Також наводяться аргументи, щодо впливу вітаміну D на зменшення вивільнення прозапальних цитокінів із клітин Th1 і пригнічення вивільнення IgE шляхом зниження функції В-клітин [194].

Вітамін D також має вплив на процес дозрівання Т-лімфоцитів. Вітамін D сприяє виробленню цитокінів і стимулює формування регуляторної субпопуляції Т-лімфоцитів, які зменшують запальні процеси. Вітамін D також модулює відповідь макрофагів, запобігаючи надмірному вивільненню прозапальних

цитокинів і хемокинів (інтерлейкіну -1, -6, -8, -12; фактора некрозу пухлини- α) [182]. Антивірусні властивості вітаміну D включають безпосереднє блокування реплікації вірусів, а також імуномодулюючі та протизапальні ефекти. Вітамін D зменшує ризик вірусних інфекцій завдяки своєму антиоксидантному ефекту [213, 228, 306]. Значення вітаміну D для імунної системи незаперечно, оскільки його дефіцит також асоціюється із ризиком розвитку алергії. Так, його недостатній рівень або дефіцит корелює із сенсibilізацією організму та підвищеним рівнем IgE в сироватці крові, що може зумовлювати тяжкість перебігу бронхіоліту [195].

Наразі, також вважають, що дефіцит вітаміну D пов'язаний із модулюванням схильності до ранньої алергічної сенсibilізації та подальшого розвитку клінічних проявів алергічного захворювання. Так, з одного боку вітамін D збільшує секрецію IL-10 та знижує активність Т-клітин. З іншого боку при недостатній протизапальній активності вітаміну D відбувається інтенсивна реакція імунної системи на вплив алергену шляхом виділення великої кількості антитіл, IgE та IL-4. При відновленні статусу вітаміну D підвищується рівень експресії VDR та фактора прогібітину, що зменшує алергічне запалення у дихальних шляхах. У патогенезі запалення при бронхіоліті вагоме значення відіграють опасисті клітини, еозинофіли та нейтрофіли, які визначають тяжкість перебігу захворювання [144, 148].

Еозинофіли, під час накопичення у місці алергічного запалення, підсилюють запальну реакцію дихальних шляхів із пошкодженням епітелію його ремоделюванням та дисфункцією. Запальний інфільтрат дихальних шляхів характеризується збільшенням числа активованих еозинофілів, нейтрофілів, опасистих клітин та моноцитів. Водночас при активації вторинних ефекторних клітин крові відбувається їх дегрануляція із вивільненням медіаторів запалення (катіонні білки, цитокини, гістамін, простагландини, лейкотрієни) [189].

Враховуючи проведення антенатальної та постнатальної профілактики рахиту сучасні наукові дослідження показали, що рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей малюкового віку був достовірно вищим у порівнянні із рівнем

25(OH)D у сироватці крові дітей старшого віку [168]. Згідно рекомендацій Ендокринологічного товариства США, діти які мають ризик недостатності вітаміну D, повинні підлягати регулярній оцінці його статусу [116]. Це слід вважати найкращою практикою під час захворювань дихальних шляхів, а саме бронхіоліту.

Отже, вітамін D особливо важливий для росту, мінералізації кісток та імуномодуляції у малюковому віці. Однак, вітамін D є життєво важливим жиророзчинним вітаміном, необхідним також для довгострокового здоров'я дітей. У всьому світі проблема недостатності та дефіциту вітаміну D отримала широку увагу. Хоча, його роль потребує додаткового вивчення з метою усунення значної прогалини в розумінні статусу вітаміну D при бронхіоліті у дітей малюкового віку.

1.3 Значення VCAM-1 та ICAM-1 у патогенезі бронхіоліту

На сьогодні продовжується активне вивчення причинно-наслідкових взаємозв'язків патофізіологічних змін бронхіального дерева при патології органів дихання, зокрема бронхіоліті. За даними літератури відомо, що окислювальний стрес, як захисний механізм при гострій патології органів дихання, на системному рівні може відігравати центральну роль у несприятливому клінічному перебігу цих захворювань, а саме на розвиток ендотеліальної дисфункції та респіраторного дистрес-синдрому [184, 238].

Ендотеліальна дисфункція сприяє набряку легень через збільшення проникності ендотелію. Активованій ендотелій опосередковує зв'язування лейкоцитів для експресії молекул адгезії, наприклад молекули адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1) і молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1). У подальшому молекули адгезії активують передачу сигналу ендотеліальних клітин і змінюють їх форму, через які мігрують лейкоцити [106]. Дослідження засвідчують, що запальний процес, пов'язаний із ендотеліальною дисфункцією, посилює тяжкість перебігу гострих захворювань бронхо-легеневої системи [177]. Крім того,

нещодавні дослідження припускають критичну роль інфекції у патогенезі не лише запалення, але й ендотеліальної дисфункції. Так, підвищення прозапального цитокіна TNF- α викликає розвиток ендотеліальної дисфункції за різними механізмами, такими як підвищення проникності ендотелію і зниження ендотелій-залежної релаксації. Крім того, медіатори запалення у свою чергу призводять до оксидантного стресу, і, відповідно, збільшується вироблення та активація NF- κ B, який бере участь у активації прозапальних молекул, а саме молекули адгезії судинних клітин -1 (VCAM-1) [300].

Отже, при запаленні транспорт лейкоцитів регулюється складними та скоординованими діями багатьох молекулярних медіаторів, включаючи хемокіни, селектини та молекули клітинної адгезії, серед яких є васкулярна молекула клітинної адгезії -1 (VCAM-1). VCAM-1 – білок, який відноситься до сімейства імуноглобулінів. Взаємодіючи із лігандами лейкоцитів та ендотеліальних клітин, VCAM-1 забезпечує їх адгезію. За участі медіаторів запалення та прозапальних цитокінів відбувається активація ендотелію та неконтрольована адгезія лейкоцитів що відіграють провідну роль у патогенезі запалення [57]. Згідно даних сучасної літератури під дією вірусів та інших інфекційних чинників підвищується синтез VCAM-1, що обумовлено активацією ендотелію [158, 211]. Окислювальний стрес, який розвивається на системному рівні може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції із залученням VCAM-1, яка є основним регулятором не лише адгезії лейкоцитів, а й їх трансендотеліальної міграції [147, 274]. Відомо, що трансендотеліальна міграція реалізуються завдяки адгезивним молекулам [32, 284].

Регулюючи адгезію лейкоцитів та їхню трансендотеліальну міграцію через взаємодію з інтегрином α 4 β -1, VCAM-1 забезпечує адгезію лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів до ендотелію із подальшим розвитком ендотеліальної дисфункції [96]. Згідно огляду чисельних сучасних досліджень щодо значення VCAM-1 при патології органів дихання, не надано всебічного огляду його як маркера ендотеліальної дисфункції при бронхіоліті у дітей малюкового віку.

Респіраторний епітелій являє собою вибірково проникний бар'єр, що відокремлює дихальні шляхи від підслизової оболонки, інтерстицію легень та судинної системи щодо проникнення вірусів, бактерій та алергенів [87, 107].

Ушкоджений епітелій бронхів, а саме війчасті клітини та Club-клітини мають підвищену чутливість рецепторів до токсичних речовин, які виділяються вірусами [70, 163]. Клубові клітини, офіційно названі клітинами Клара або бронхіолярними екзокринними клітинами, є бронхіолярними безвійковими секреторними клітинами респіраторного епітелію [52]. Досліджено, що приблизно 8–27% клубових клітин локалізуються у кінцевих респіраторних бронхіолах людини [41].

Клубові клітини відіграють ключову роль у легеновому гомеостазі та імунитеті як при гострих, так і при хронічних легенових захворюваннях. Клубові клітини захищають і регулюють легеневу функцію через секрецію поверхнево-активних речовин, глікозаміногліканів, ферментів та інших білків [70].

Білок CC16 (білок клубових клітин 16), також відомий як утероглобін, SCGB1A1 (секретоглобін член сімейства 1A, член 1), що секретується Club-клітинами, є найбільш поширеним та специфічним маркером нормального секрету дихальних шляхів. Білок CC16 дифундує із дихальних шляхів у сироватку крові через градієнт концентрації і виводиться із сечею шляхом ниркового кліренсу. Білок CC16 володіє протизапальною, антиоксидантною, імуносупресивною, цитопротекторною та протипухлинною властивостями. *In vitro* білок CC16 має протизапальну дію, інгібує активність фосфоліпази A2, арахідонової кислоти, вироблення та вивільнення простагландинів і лейкотрієнів, таким чином протистоїть ряду легенових захворювань [70]. Крім того, білок CC16 захищає легеневу тканину від запалення, пов'язаного із впливом алергенів, вірусів, тютюнового диму, тощо [154, 299].

Основними функціями білка CC16 є регуляція підтримки гомеостазу епітелію дихальних шляхів та здійснення протизапального впливу в легенях. На сьогодні доведена основна роль білка CC16 у забезпеченні ним протизапальної дії в різних клітинах, включаючи епітеліальні клітини та лейкоцити [160].

Протизапальна активність білка CC16 забезпечується його впливом на уповільнення каталітичної активності прозапального ферменту секреторної фосфоліпази А₂ (sPLA₂) шляхом зв'язування з кофакторами [165]. Крім того, наукові дослідження повідомляють про захоплюючий новий механізм, за допомогою якого білок CC16 пригнічує адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин і згодом зменшує їх міграцію та накопичення у бронхо-легеневій тканині [127].

Дефіцит білка CC16 спостерігається при різних патологічних станах та захворюваннях, включаючи вплив тютюнового диму, хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ), астмі [204]. Знижений рівень білка CC16 асоціюється також із прозапальними реакціями та погіршенням клінічних результатів, таких як, гострі захворювання бронхо-легеневої системи, загострення ХОЗЛ. Було вивчено значення білка CC16 у протизапальній відповіді при респіраторних інфекціях завдяки інгібуванню утворення слизу в дихальних шляхах, зумовлене IL-13 [124, 290]. Значення білка CC16 було ретельно досліджено в різних *in vitro* та *in vivo* моделях, включаючи респіраторно-синцитіальний вірус, модель ХОЗЛ, модель впливу тютюнового диму [208, 290]. Нажаль, на сьогодні основні механізми протизапальної функції білка CC16 залишаються не вивченими. Попередні дослідження припускають, що білок CC16 може інгібувати активацію NF-κB, вивільнення прозапальних цитокінів TNF-α та IFN-γ, а також експресію хітиназа 3-подібного білка 1, проеозинофільного медіатора [54].

Дослідження виявили VLA-4 -рецептор для білка CC16, який в свою чергу має вплив на лейкоцити, моноцити, лімфоцити, природні клітини-кілери, базофіли та еозинофіли. Цікаво, що VLA-4 експресується або індукується на нейтрофілах і має вирішальне значення для бронхо-легеневої тканини [257]. Зокрема, ідентифіковано лейцин-валін-аспарагінову кислоту (LVD) білка CC16, яка безпосередньо зв'язується з інтегрином α4β1 або VLA-4 (пізній антиген-4), один із членів родини інтегринів, залучених до міграції лейкоцитів. LVD має вирішальне значення для білка CC16 у зменшенні запалення бронхо-легеневої

тканини і гіперчутливості дихальних шляхів під час гострої вірусно-бактеріальної інфекції. Необхідно зазначити, що ліганди для VLA-4 знайдено у позаклітинному матриксі та включають VCAM-1 (молекула адгезії судинних клітин-1), яка експресується ендотеліальними клітинами, фібронектином. Виявлено, що активація шляху VLA-4/VCAM-1 сприяє запальним захворюванням, таким як астма, оскільки він бере участь у міграції та активації CD41 Т-клітини, В-клітин, моноцитів, нейтрофілів, базофілів та еозинофілів кісткового мозку [136].

Наразі, регулювання, утворення та секреція білка CC16 залишаються нез'ясованими. Однак, визначено втрату або зменшення кількості клубових клітин внаслідок пошкодження легеневої тканини після шкідливого впливу чинників. Мутація в гені білка CC16 була пов'язана із підвищеним ризиком астми у дітей, що супроводжувалося значним зниженням його рівня у сироватці крові. Загалом, нижчі рівні білка CC16 у сироватці крові були пов'язані із алергією, сенсibiliзацією та з більш тривалим перебігом астми [107, 249].

Серед багатьох вірусів і бактерій, що викликають респіраторні інфекції, респіраторно-синцитіальний вірус є найпоширенішим респіраторним збудником у дитячому віці [277]. Науковими дослідженнями виявлено, що немовлята з RSV-інфекцією мали значно вищі рівні білка CC16 у сироватці крові порівняно зі здоровими дітьми [20].

Підвищення рівня білка CC16 у немовлят, інфікованих RSV при бронхіоліті, може бути результатом вірусного пошкодження епітеліального бар'єру та посиленого його виділення у сироватку крові. Найвищий рівень білка CC16 був у найменших немовлят, які є найбільш вразливі до труднощів із годуванням, помітного дихального зусилля та подальшого зневоднення. Крім того, виявлено, що збільшення білка CC16 корелює із тяжкістю гострого бронхіоліту у немовлят віком до 1 року, що може свідчити про його потенційну корисність як біомаркера [70].

Підсумовуючи, можна сказати, що останні наукові дані свідчать про те, що білок CC16 може розглядатися як біомаркер пошкодження епітелію бронхо-

легеневої системи в дитячому віці. Враховуючи важливу роль білка CC16, науковці передбачають додаткові дослідження, щоб перетворити його на ранній скринінг, маркер і терапевтичний засіб при різних захворюваннях бронхо-легеневої системи. Хоча, регуляція та функція білка CC16 у відповідь на респіраторні та бактеріальні інфекції в основному до кінця нез'ясовані. Однак, незважаючи на те, що білок CC16 можна використовувати як біомаркер пошкодження бронхо-легеневої системи, разом із тим, його не можна використовувати окремо як діагностичний інструмент, оскільки він не є специфічним маркером для одного конкретного захворювання. Крім того, еталонне значення для білка CC16 все ще відсутнє, незважаючи на те, що більшість досліджень повідомляють про вищий або нижчий рівень при конкретному захворюванні [20].

Отже, щоб визначити рівень білка CC16 у здорових і хворих дітей, неодмінно необхідно враховувати фактори, які можуть вплинути на його рівень, такі як вік, стать, вага. Необхідно пам'ятати, що рівень білка CC16 може допомогти діагностувати та відобразити тяжкість захворювання. Однак, діагноз не може покладатися лише на змінах рівня білка CC16 у сироватці крові. Важливим доповненням є також залежність рівня білка CC16 від тривалості захворювання. Так, рівень білка CC16 може бути більш корисним біомаркером при гострому випадку хвороби, ніж при хронічних захворюваннях [152, 163, 184].

Отже, у наукових дослідженнях існує нагальна потреба продовження вивчення значення білка CC16 при запальних захворюваннях бронхо-легеневої тканини. Визначення рівня CC16 у сироватці крові використовується для виявлення пошкодження Club-клітин, однак його роль при бронхіоліті у дітей малюкового віку залишається нез'ясованою, що й визначає перспективи нашого дослідження.

1.4 Сучасні погляди на роль маркерів алергічного запалення при бронхіоліті

Актуальним залишається продовження вивчення патогенезу бронхіоліту та пошук діагностичних лабораторних біомаркерів для комплексної оцінки тяжкості перебігу даного захворювання у дітей малюкового віку. На сьогодні діагноз бронхіоліту базується на вивченні анамнестичних даних, встановленні провідних клінічних симптомів та виключенні інших запальних захворювань бронхо-легеневої системи [150]. У патогенезі запалення при бронхіоліті вагоме значення відіграють опасисті клітини, нейтрофіли та еозинофіли, які й визначають тяжкість перебігу захворювання [295]. Активація вищевказаних клітин інфекційними та алергічними чинниками призводить до вивільнення медіаторів, здатних викликати алергічну реакцію негайного або сповільненого типу [185].

Враховуючи ключову роль у механізмі розвитку IgE-опосередкованих алергічних реакцій, нас зацікавила діагностична значимість загального IgE та периферичних еозинофілів, особливо у дітей, хворих на бронхіоліт, із обтяженим алергологічним анамнезом [280]. Згідно сучасних наукових досліджень, периферичні еозинофіли та загальний IgE у сироватці крові залишаються важливими діагностичними маркерами патогенезу алергічного запалення [271]. Загальний IgE є ключовою ланкою у активації ефektorних клітин при алергічному запаленні. Підвищення рівня загального IgE та еозинофілів у сироватці крові вказують на сенсibiliзацію організму [189].

Дані літератури свідчать, що гостра фаза бронхіоліту обумовлена в основному нейтрофільним запаленням, а фаза затяжного перебігу захворювання характеризується поєднанням еозинофільного та нейтрофільного запалення дихальних шляхів. З точки зору патогенезу бронхіоліту, вірусна інфекція стимулює клітини до секреції різних цитокінів і медіаторів запалення, які можуть індукувати імунну відповідь і пошкоджувати капіляри [46].

Гіперфункція клітин Th2 та пригнічення функцій клітин Th1 є основними патогенетичними механізмами бронхіоліту. Однак, при домінуючій функції Th2, підвищується секреція цитокінів та медіаторів запалення, що може сприяти диференціюванню, проліферації та активації В-клітин, продукції та підвищення IgE у сироватці крові. В свою чергу, IgE та базофіли беруть участь у алергічній реакції, сприяючи локальній інфільтрації великої кількості еозинофілів [118].

У деяких літературних джерелах зазначено, що вміст загального IgE у сироватці крові істотно не відрізнявся при бронхіоліті та у здорових осіб, що може бути пов'язано із тим, що діти перебувають у гострій фазі та імунний статус істотно не змінився. Наразі також виявлено, що загальний IgE у сироватці крові позитивно корелює із тяжкістю бронхіоліту, що можливо вказує на його зв'язок із прогресуванням захворювання [114].

Рецептори IgE можуть експресуватися на поверхні клітин, таких як еозинофіли та базофіли, і опосередковувати негайні та відстрочені алергічні реакції. Діти з ідіопатичними реакціями схильні до алергічних реакцій, що свідчить про відмінності у сироваткових рівнях загального IgE між ідіопатичними та неідіопатичними дітьми [222]. Наукові дослідження засвідчили, що загальний рівень IgE у сироватці крові дітей із ідіосинкратичним бронхіолітом був вищим, ніж у дітей з неідіосинкратичним захворюванням [135, 214].

Разом із тим, питання щодо рівня IgE у сироватці крові дітей із бронхіолітом дискусійне. Так, деякі науковці вважають, що у дітей із бронхіолітом опосередкований ефект еозинофілів слабкий, що призводить до зниження рівня загального IgE у сироватці крові та його рівень не був фактором ризику, що впливав на діагностичне значення для ідіопатичного захворювання. Однак, дане дослідження мало обмеження через межовий ресурс вибірки дітей [285]. Наукові дослідження демонструють, що підвищення загального рівня IgE у сироватці крові залежить від віку дітей. Так, рівень загального IgE в сироватці крові залишається незмінним у більшості дітей першого року життя, у порівнянні із рівнем старших дітей [200].

До маркерів алергічного запалення також відносяться еозинофіли, які є одними із основних ефекторних клітин алергічного процесу [220]. У гранулах еозинофілів містяться цитокіни, які вивільняються під час їх дегрануляції [249]. Активні медіатори еозинофілів, а саме ECP та EDN, які локалізуються в матриці специфічних гранул, представляють секреторну активність еозинофілів [23].

Еозинофільний катіонний білок (ECP) є маркером еозинофілопосередкованого запального процесу при ураженні бронхіального дерева [82]. Тригерами вивільнення еозинофілами ECP виступають IgE та IL-5 [291]. Встановлено, що еозинофільний катіонний білок володіє цитотоксичним потенціалом щодо підвищення проникності у клітинних мембранах, а саме епітелію дихальних шляхів [231]. У сучасних наукових джерелах увага приділяється ECP, оскільки він є токсичним для бактерій за рахунок дестабілізації бактеріальних ліпідних подвійних шарів та нейтралізує бактеріальний ліпополісахарид, що й обумовлює його цитотоксичність [293].

Згідно даних літератури, еозинофільний нейротоксин (EDN) також є корисним біомаркером для оцінки тяжкості алергічного запалення [264]. Зважаючи на сучасні клінічні дослідження, які було проведено серед дитячого населення із захворюваннями дихальних шляхів таких як бронхіальна астма, встановлено підвищення рівня EDN та підтверджено його значення як важливого біомаркера при алергічних захворюваннях [141].

Згідно сучасних наукових даних, EDN має пряму кореляцію із рівнем загального IgE у сироватці крові. EDN є більш точним відображенням активності еозинофілів, ніж звичний підрахунок еозинофілів [219]. Отже, активація еозинофілів є ознакою алергічного запалення, але не завжди збігається із підвищенням їх рівня у крові. Проте, звертає увагу особливість даних ефекторних клітин у можливості активації для вивільнення токсичного клітинного вмісту [178]. Вивчення вмісту ECP та EDN може свідчити про ступінь активації основних прозапальних клітин алергічного запалення, а отже, опосередковано про тяжкість запального процесу [265]. Зокрема, встановлений

зв'язок між сироватковим вмістом еозинофільних цитотоксичних речовин із тяжкістю бронхіоліту [119].

На сьогодні, продовжується пошук біомаркерів алергічного запалення, для подальшого розуміння тяжкості бронхіоліту у дітей малюкового віку із обтяженим алергологічним анамнезом. Тому, нас зацікавили вищевказані активні медіатори, як корисні біомаркери алергічного запалення для оцінки тяжкості бронхіоліту у дітей малюкового віку із обтяженим алергологічним анамнезом.

1.5 Прогнозування та фактори ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку

Вірусні респіраторні інфекції у ранньому віці пов'язані із підвищеним ризиком розвитку рецидивуючого свистячого дихання [69].

Термін «рецидивуючі свистячі хрипи» (*recurrent wheezing* або *recurrent wheeze*) широко вживається у зарубіжній медичній літературі. Його виникнення пов'язане з необхідністю описати клінічну картину у дітей, у яких свистячі хрипи (*wheezing*) повторюються у часі. Термін "Recurrent wheeze" або "recurrent wheezing" — став поширеним у літературі починаючи з 1980–1990-х років, коли виникла потреба у класифікації фенотипів свистячого дихання у немовлят. Відома *Tucson Children's Respiratory Study* (Martinez FD et al., 1995) ввела поняття різних фенотипів рецидивуючих свистячих хрипів. Це дослідження суттєво вплинуло на сучасне розуміння терміну і його використання у клінічній практиці. Однак, починаючи із 2008 року робоча група європейського респіраторного товариства та інші дослідження переглядають попередні класифікації хрипів [252, 269, 302].

Бронхіоліт є найпоширенішою гострою інфекцією нижніх дихальних шляхів у дитинстві. Хоча більшість дітей із бронхіолітом переносять захворювання від легкого до середнього ступеня тяжкості, симптоми можуть бути достатньо серйозними, щоб вимагати госпіталізації. Тяжкий перебіг

бронхіоліту є потужним прогностичним маркером затяжного ураження дихальних шляхів. Аналіз літературних джерел засвідчив наявність взаємозв'язку між тривалістю тяжкого бронхіоліту, інтенсивністю його терапії, та шансами розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у віці до 3 років. Так, когортні дослідження оцінюють, що у 30–40% немовлят, госпіталізованих з приводу бронхіоліту, розвиватимуться рецидиви свистячого дихання. Респіраторні інфекції, викликані RSV та риновірусом, найчастіше ідентифікованими збудниками бронхіоліту, були пов'язані із віддаленим розвитком рецидивуючого свистячого дихання [179]. Проте фактори, що передбачають розвиток свистячих хрипів у майбутньому дітей, в анамнезі яких був бронхіоліт, залишаються неповністю охарактеризованими.

Хрипи в малюковому віці є звичайним явищем і виникають приблизно у 30% дітей до трирічного віку [22, 31]. З точки зору навантаження на медичне обслуговування, діти малюкового віку з хрипами демонструють удвічі більше відвідувань відділень невідкладної допомоги та в п'ять разів більше випадків госпіталізації порівняно із дітьми шкільного віку, які хворіють на бронхіальну астму. Аудит, проведений у Великій Британії серед дітей із гострими хрипами/астмою, які були госпіталізовані, показав, що хрипи лише при застуді були поширеними у дітей молодшого віку, досягаючи піку приблизно у три роки, тоді як діти віком від 12 до 24 місяців становили чверть госпіталізованих [103].

Рецидивуючі свистячі хрипи у малюковому віці можна описати як багатофакторне захворювання, на яке впливають різноманітні генетичні та екологічні фактори. На даний момент розуміння патофізіології та факторів ризику, які сприяють виникненню та персистенції свистячих хрипів у дітей малюкового віку, обмежене. Все більше доказів засвідчує, що поєднання різних факторів, а саме вірусних інфекцій, бактеріальної колонізації і алергічної сенсibiliзації є одними з найважливіших у спричиненні свистячих хрипів [30, 74, 226].

Виявлення факторів ризику можуть дозволити визначити заходи та ранні втручання для запобігання розвитку рецидивуючого свистячого дихання у

малюковому віці та, зрештою, його прогресування у бронхіальну астму [63, 164]. Вплив респіраторних інфекцій у ранньому дитинстві є значним, оскільки вони сприяють захворюваності, госпіталізації, впливають на якість життя та спричиняють значний економічний тягар. Респіраторні інфекції є основною причиною свистячих хрипів у дітей малюкового віку, які мають місце приблизно у кожного третього і є встановленим фактором ризику подальшого розвитку бронхіальної астми [225].

Існує значна варіабельність щодо частоти респіраторних інфекцій у здорових дітей. Незважаючи на це, є відносно обмежені дані щодо епідеміології та факторів ризику навколишнього середовища для респіраторних інфекцій і хрипів у ранньому дитинстві. Передбачувані фактори ризику навколишнього середовища включають: відвідування дошкільного закладу; тривалість грудного вигодовування; тютюновий дим навколишнього середовища; кліщі домашнього пилу; контакт з домашніми тваринами; викиди від автотранспорту та забруднення димом при згоранні твердого палива [135, 302].

Дослідження засвідчують, що атопія та респіраторні інфекції є ключовими в патогенезі свистячих хрипів у малюковому віці. Риновірус людини (HRV) і RSV є найпоширенішими вірусами, пов'язаними з вищим ризиком розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у більш пізньому віці [157, 304]. Генетика та модифіковані фактори ризику, такі як ожиріння, забруднення навколишнього середовища або вплив тютюнового диму, можуть впливати на виникнення та еволюцію фенотипів хрипів [38, 55, 289].

Перші 1000 днів життя, включаючи внутрішньоутробний період, є вирішальними у фізіологічному розвитку організму та розвитку респіраторних захворювань. Передчасне народження дитини може суттєво вплинути на розвиток легень, ризик обструктивних респіраторних захворювань у будь-якому віці [99]. Грудне вигодовування та саплементція вітаміну D можуть сприяти захисту дитини від розвитку рецидивуючих свистячих хрипів [103, 156, 305].

Алергічні захворювання та інфекції дихальних шляхів – є одними із найпоширеніших причин захворюваності та смертності в дитячому віці. З роками

кількість випадків алергічних захворювань та інфекцій респіраторного тракту у дітей продовжує зростати [174, 240]. Тенденція очевидна серед дітей грудного віку [258]. За оцінками, у всьому світі 30–60% немовлят страждають від алергічних станів, таких як атопічний дерматит та свистячі хрипи [50]. Якщо раніше поширеність алергічних захворювань була найбільш поширеною у Європі, то в останні десятиліття таке ж явище спостерігається і в країнах Азії. Так, перехресне дослідження в Малайзії показало, що поширеність атопічного дерматиту серед немовлят віком до двох років становить 65% [31].

Згідно даних літератури, групою ризику по розвитку рецидивуючих свистячих хрипів є діти малюкового віку із середньо-тяжким та тяжким перебігом бронхіоліту та діти, у яких спостерігається обтяжений сімейний анамнез по алергологічним захворюванням [69, 126, 246]. Отже, більшість науковців схиляються до думки, що у немовлят із важким бронхіолітом у майбутньому розвиватиметься рецидивуюче свистяче дихання [84, 134, 224].

За допомогою однофакторного та багатфакторного аналізів було виявлено зв'язок між патофізіологією рецидивуючих свистячих хрипів та бронхіолітом, які пропонують новий погляд на розуміння взаємодії патогенетичних механізмів. Такі дослідження мають важливе значення для удосконалення діагностичних та терапевтичних стратегій, спрямованих на рецидивуючі свистячі хрипи, спричинені бронхіолітом [92, 109, 234]. Проспективне когортне дослідження також виявило кореляцію між бронхіолітом, спричиненим респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), та рецидивуючими свистячими хрипами у дітей [71, 81]. За даними наукових досліджень зв'язок між бронхіолітом і рецидивуючими свистячими хрипами складний. Науковці вважають, що тяжкість бронхіоліту підвищувала ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у майбутньому [138, 149, 179]. Хоча деякі дослідження засвідчують, що лише у невеликого відсотку дітей із бронхіолітом в анамнезі, розвиваються рецидивуючі свистячі хрипи. Вважається, що наявні в анамнезі рецидиви свистячого дихання та позитивний

сімейний анамнез щодо астми, алергії та/або атопічного дерматиту підвищують ризик розвитку астми у дітей у майбутньому [71, 114].

Наразі, рекомендовано регулярне спостереження за немовлятами, які перебувають на стаціонарному лікуванні з приводу бронхіоліту [18, 56]. Серед різноманітних факторів навколишнього середовища, які сприяють алергічним захворюванням та інфекціям респіраторного тракту, саме статус вітаміну D викликав великий дослідницький інтерес, обумовлений його передбачуваними імуномодуючими властивостями [115]. Вважається, що низький рівень вітаміну D у вагітних матерів має несприятливі наслідки для розвитку імунної системи немовлят у ранньому віці [145, 276]. Подібним чином високий рівень вітаміну D у матері під час вагітності був пов'язаний із меншою частотою атопічного дерматиту та інфекцій респіраторного тракту у немовлят [53]. Навпаки, кілька досліджень не підтвердили цей зв'язок і показали суперечливі результати [191, 209]. На сьогоднішній день залишається нез'ясованим, наскільки рівень вітаміну D впливає на розвиток алергічних захворювань у немовлят. Попередні огляди були неоднорідними за характеристиками вибірки та методами. Деякі включали широкий діапазон вікових груп під час оцінки алергічних захворювань (наприклад, від 0 до 7 років), [85, 279].

Заслужують на увагу дослідження щодо зв'язку між сироватковим 25-гідроксивітаміном D (25(OH)D) у ранньому дитинстві, бронхіолітом в анамнезі та еозинофільною астмою. Було проведено багатоцентрові проспективні дослідження дітей із бронхіолітом в анамнезі, що потребували госпіталізації (популяція високого ризику). Літературні дані свідчать, що низький рівень 25(OH)D у сироватці (<20 нг/мл) був пов'язаний із підвищеною ймовірністю розвитку еозинофільної астми порівняно з дітьми із рівнем 25(OH) у сироватці крові в межах 20-39,9 нг/мл. Отже, літературні дані сприяють подальшому дослідженню потенційної ролі добавок вітаміну D у малюковому віці серед дітей із бронхіолітом в анамнезі [68, 170].

Бронхіоліт у ранньому віці пов'язують зі зниженою функцією легень у дітей шкільного віку, особливо після бронхіоліту, викликаного RSV. У

проспективному довгостроковому дослідженні після перенесеного бронхіоліту виокремлені результати щодо факторів ризику незворотної обструкції дихальних шляхів у ранньому та дошкільному віці [269]. Крім того, дані літератури свідчать, що у дітей із перенесеним бронхіолітом, госпіталізованих у віці до 6 місяців, погіршення функції легень у дошкільному віці підвищувало ризик незворотної обструкції у підлітковому віці [198, 242].

Спостереження за дітьми після перенесеного RSV бронхіоліту у віці до 12 місяців життя продемонструвало різке зниження ОФВ1 у віці 6 та 11 років. Зниження функції легень було пов'язане із чоловічою статтю і алергічною сенсibiliзацією. Когортні лонгітюдні дослідження припускають, що ремоделювання дихальних шляхів після перенесеного бронхіоліту та розвитку рецидивуючих свистячих хрипів призводить до незворотної обструкції дихальних шляхів [42].

Більше того, у фінському дослідженні були оцінені фактори ризику незворотної обструкції дихальних шляхів у віці 27–30 років у 47 учасників, госпіталізованих з приводу бронхіоліту у віці до двох років. Сильними сторонами цього дослідження є тривале спостереження за унікальною когортою дітей, госпіталізованих з приводу бронхіоліту у віці до 6 місяців, і ретельний збір даних про фактори ризику під час проспективних запланованих контрольних візитів, які визначили такі предиктори як чоловіча стать, інфекції нижніх дихальних шляхів та сенсibiliзація [59, 224].

Базуючись на літературні дані, ми намагалися надати уявлення про патогенез, ризик і захисні фактори, пов'язані із розвитком і збереженням свистячих хрипів у дітей малюкового віку. Безсумнівно, необхідні подальші дослідження, щоб покращити наше розуміння бронхіоліту та підтвердити зв'язок між певними факторами та ризиком рецидивуючих свистячих хрипів у малюковому віці. Крім того, слід прогнозувати ймовірний розвиток рецидивуючих свистячих хрипів, щоб уникнути впливу факторів ризику, які можуть назавжди вплинути на здоров'я органів дихання у дітей малюкового віку.

Представлений нами огляд літератури має на меті проаналізувати механізми, що лежать в основі патогенезу розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку, і визначити фактори ризику (тобто алергія, атопія, інфекція, бронхіоліт, вплив тютюнового диму) і захисні фактори (тобто грудне вигодовування, вітамін D), пов'язані з розвитком захворювання органів дихання у дітей малюкового віку.

Дані, представлені у розділі 1, наведено у публікації [2, 3, 8].

РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн та матеріали дослідження

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова впродовж 2019-2023 рр. на базі інфекційно-боксового відділення № 2 КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», м. Вінниці.

Для вирішення поставлених у дисертації завдань, було проведено ретроспективний аналіз 238 карт стаціонарних хворих за період 2017-2019 рр.; когортне проспективне одноцентрове дослідження та лонгітюдне дослідження.

До участі у когортному проспективному дослідженні було включено 92 дітей малюкового віку протягом 2019-2023 рр.. Основну групу склали 34 дитини, хворих на бронхіоліт, без обтяженого алергологічного анамнезу, які відповідали таким критеріям включення:

- діти із верифікованим діагнозом бронхіоліту;
- вік дітей від 2 міс до 2 років;
- доношені діти;
- інформована згода від батьків дитини/законних представників на участь у дослідженні.

До групи порівняння увійшли 33 дитини, хворі на бронхіоліт, із обтяженим алергологічним анамнезом і відповідали таким же критеріям включення як і діти основної групи та наявністю обтяженого алергологічного анамнезу у дитини, або у осіб першого ступеня споріднення (батьки дитини), або родичів другого ступеня споріднення (рідні брати та сестри, баба та дід з боку матері і з боку батька).

Критерії виключення для ОГ та ГП були:

- діти із вродженими вадами розвитку бронхолегеневої системи;
- діти із ВВР серцево-судинної системи;
- діти із генетичними синдромами та/або підтвердженими спадковими патологіями;
- діти із гастроєзофагеально - рефлюксною хворобою;
- передчасно народжені діти;
- відмова батьків/законних представників пацієнта від участі у дослідженні.

Контрольну групу становили 25 умовно здорових дітей подібного віку й статі. Відбір дітей до контрольної групи проводили за критеріями: відсутність клінічних ознак захворювання органів дихання; доношеність (гестаційний вік $\geq$ 37 тижнів); відсутність вроджених вад розвитку та генетичних аномалій; відсутність органічної чи інфекційної патологій; батьки/законні представники надали згоду на обстеження.

Дизайн був розроблений відповідно до поставленої мети та завдань дослідження. Передбачені дослідження, розпочинали після підписання батьками пацієнтів/законними представниками інформованої згоди, які були проінформовані про мету та можливі наслідки проведення процедури забору крові для виконання лабораторних досліджень. Всі дослідження були проведені із дотриманням етичних принципів щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження з урахуванням основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, в яких людина є об'єктом (World Medical Association Declaration Of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) та рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.). Одержано позитивний висновок комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 1 від 02 січня 2020 р. та протокол № 5 від 16 квітня 2025 року).

До комплексу клініко-лабораторного обстеження дітей входило: вивчення

анамнезу захворювання та анамнезу життя. Об'єктивне обстеження проводилось за загальноприйнятими методиками. В сироватці крові досліджуваних дітей проведено визначення рівня вітаміну D, показників алергічного запалення (IgE, ECP, EDN), рівнів білка CC16 та васкулярної молекули клітинної адгезії -1 (VCAM-1). Усі отримані дані вносили у розроблені карти обстежених дітей.

Встановлення та верифікація діагнозу бронхіоліт проводилися на основі Стандарту медичної допомоги «Бронхіоліти у дітей» МОЗ України № 1158 від 26.06.2023 року; канадського протоколу «Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age» The Canadian Paediatric Society 31 Jan 2018 (Position Statement. (2018). Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management) та австралійського протоколу [108, 202].

Етапи дослідження.

Програма дослідження була розроблена виходячи із поставленої мети та завдань із використанням системного підходу та комплексу клінічних, загальноприйнятих лабораторних, а також спеціального – імуноферментного методу досліджень.

Перший етап передбачав вивчення та аналіз наукової медичної літератури, метааналізів, системних оглядів та електронних баз даних щодо вивчення проблеми бронхіоліту, сучасного погляду на його діагностику, оскільки, наразі не існує надійних маркерів захворювання, оцінки факторів ризику розвитку хвороби та його прогноз.

Другий етап: з метою формування гіпотези, вивчення поширеності бронхіоліту було проведено ретроспективне обстеження 238 карт стаціонарних хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні на базі інфекційно-боксованого відділення №2 КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», м. Вінниці за період 2017-2019 рр. та проводилось шляхом обробки інформації, отриманої за допомогою спеціально розроблених

анкет, які включали дані соціального, біологічного анамнезу, лабораторно-інструментальних методів обстеження.

Третій етап дослідження включав оцінку клінічної характеристики хворих дітей на бронхіоліт із проведенням комплексного обстеження, а саме: вивчення скарг, анамнезу захворювання та життя, сімейного та алергологічного анамнезу. При зборі анамнестичних даних увага була приділена пусковим (тригерним) факторам, наявності алергологічної патології. Проводилося об'єктивне обстеження за стандартними методиками по системах органів; комплекс загальноприйнятих лабораторних досліджень (загальний аналіз крові), спеціальних – імуноферментний (визначення рівня вітаміну D, показників алергічного запалення (IgE, ECP, EDN), рівнів білка CC16 та васкулярної молекули клітинної адгезії -1 (VCAM-1). Результати анамнезу, об'єктивного обстеження та лабораторних методів дослідження були внесені у розроблені карти обстежених та створювалася електронна база даних за програмою Microsoft Excel 2007.

Когортне проспективне дослідження тривало з моменту госпіталізації дитини в стаціонар до виписки на амбулаторний етап спостереження.

Етап лонгітюдного дослідження передбачало зворотній зв'язок із батьками дітей, які перенесли бронхіоліт, з метою виявлення ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів. Лонгітюдне дослідження за дітьми розпочиналося одразу після виписки зі стаціонару та тривало щонайменше до досягнення ними віку 3-х років. На кінець лонгітюдного спостереження вдалося простежити 48 (71,64 %) дітей. На етапі лонгітюдного (це 4 етап) дослідження у 17 (35,42%) дітей було виявлено один епізод свистячих хрипів, у 12 (25%) дітей – два і більше даних епізодів, у решти 19 (39,58%) дітей не спостерігалось рецидивуючих свистячих хрипів. Для мінімізації втрат одиниць спостереження, батькам дітей, що з різних причин не мали змоги з'явитись на черговий візит, проводилось анкетування щодо стану здоров'я їх дітей у телефонному режимі.

На 4 етапі лонгітюдного дослідження використана модель Вейбулла для визначення зв'язку між розвитком рецидивуючих свистячих хрипів та можливими факторами ризику їх виникнення.

2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих дітей на бронхіоліт

2.2.1 Клінічна характеристика хворих дітей на бронхіоліт за даними ретроспективного аналізу

Аналіз частоти звернення щодо бронхіоліту до лікувального закладу засвідчив, що за період 2017-2019 рр. дана патологія мала тенденцію до збільшення (рис. 2.1). Так, якщо у 2017 році кількість хворих дітей на бронхіоліт становила $68 (22,4 \pm 1,32) \%$ випадків, у 2018 році – $82 (29,2 \pm 1,12) \%$ випадки, то у 2019 році – було $88 (33,6 \pm 1,1) \%$ випадків.

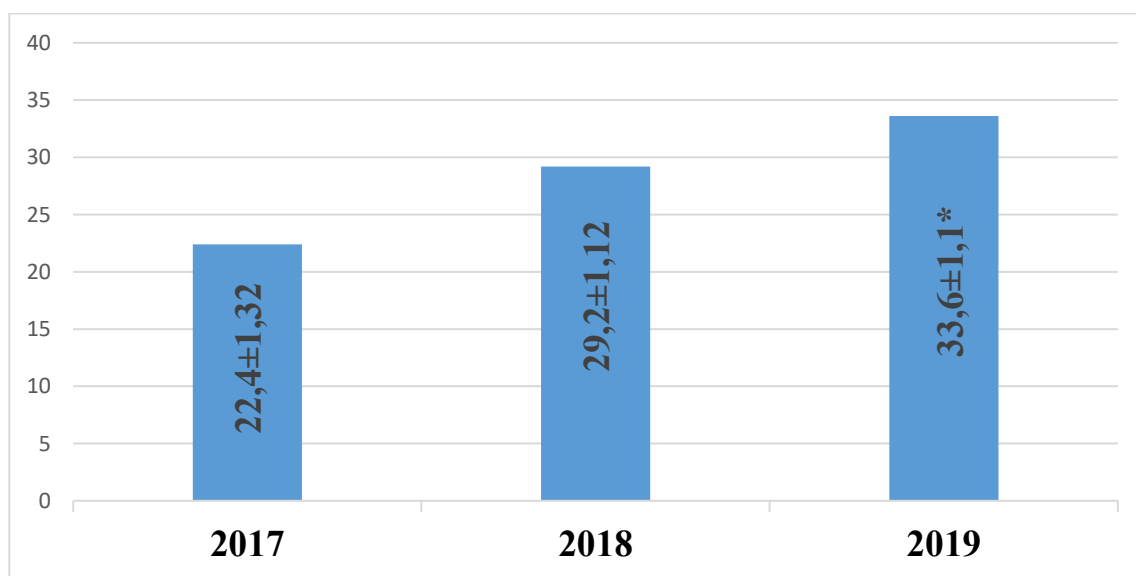


Рис. 2.1. Аналіз частоти захворювання на бронхіоліт (%), за період 2017-2019 рр. (%).

Примітка. * вірогідна відмінність щодо частоти захворювання у 2017 та 2018 рр., ($p < 0,05$).

Згідно аналізу медичних карт стаціонарних хворих нами виявлена вікова та гендерна відмінність серед хворих дітей. Встановлено, що вік хворих на бронхіоліт коливався від 2 міс до 2 років із середнім значенням ($7,8 \pm 1,2$) міс. Віковий аналіз дітей, хворих на бронхіоліт, виявив, що найбільшою була кількість госпіталізованих малюків віком від 2-х до 6-ти місяців життя 149 ($62,6 \pm 1,2$) % осіб, дітей віком від 6-ти до 12-ти місяців життя було в 2,8 разів менше – 53 ($22,3 \pm 1,6$) % осіб та дітей віком від 1 до 2 років було в 4,1 рази менше – 36 ($15,1 \pm 2,32$) % осіб, $p < 0,05$ (табл. 2.1). Проведений гендерний аналіз засвідчив, що хлопчики хворіли на бронхіоліт майже вдвічі частіше 152 ($63,8 \pm 1,2$) % дітей, ніж дівчатка – 86 ($36,14 \pm 1,32$) % дітей ($OR=4,7$; 95 % CI 2,31–8,58), $p=0,048$. Разом із тим, нами не виявлено гендерної та вікової відмінності серед обстежених дітей залежно від року ретроспективного дослідження.

Таблиця 2.1

Статеві-вікова характеристика дітей, хворих на бронхіоліт за даними ретроспективного дослідження

Вік	2017 (n=68)		2018 (n=82)		2019 (n=88)	
	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка
2-6 міс. (n=149)	27 (39,7%)	15 (22,1%)	32 (39,1%)	22 (26,9%)	32 (36,3%)	21 (23,6%)
6-12 міс. (n=53)	9 (13,2%)	7 (10,3%)	10 (12,2%)	2 (2,4%)	17 (19,4%)	8 (9,36%)
1-2 р. (n=36)	6 (8,82%)	4 (5,88%)	9 (10,9%)	7 (8,5%)	6 (6,8%)	4 (4,54%)

Аналіз місця проживання дітей, згідно ретроспективних даних, встановив, що більшість 133 ($55,9 \pm 1,12$) % хворих проживали в сільській місцевості, тоді як інші 105 ($44,1 \pm 1,2$) % дітей були мешканцями міста.

Щодо обтяженого алергологічного анамнезу у дітей, хворих на бронхіоліт, за даними ретроспективного аналізу, то він був виявлений у 73 ($30,7 \pm 1,23$) % осіб та мав тенденцію до збільшення (рис.2.2). Так, у 2017р. обтяжений алергологічний анамнез було виявлено у 20 ($29,4 \pm 2,1$) % дітей хворих на

бронхіоліт, у 2018 р. – у 17 ($20,7 \pm 2,34$) % дітей, тоді як у 2019 р. – у 36 ($40,9 \pm 1,12$) % дітей.

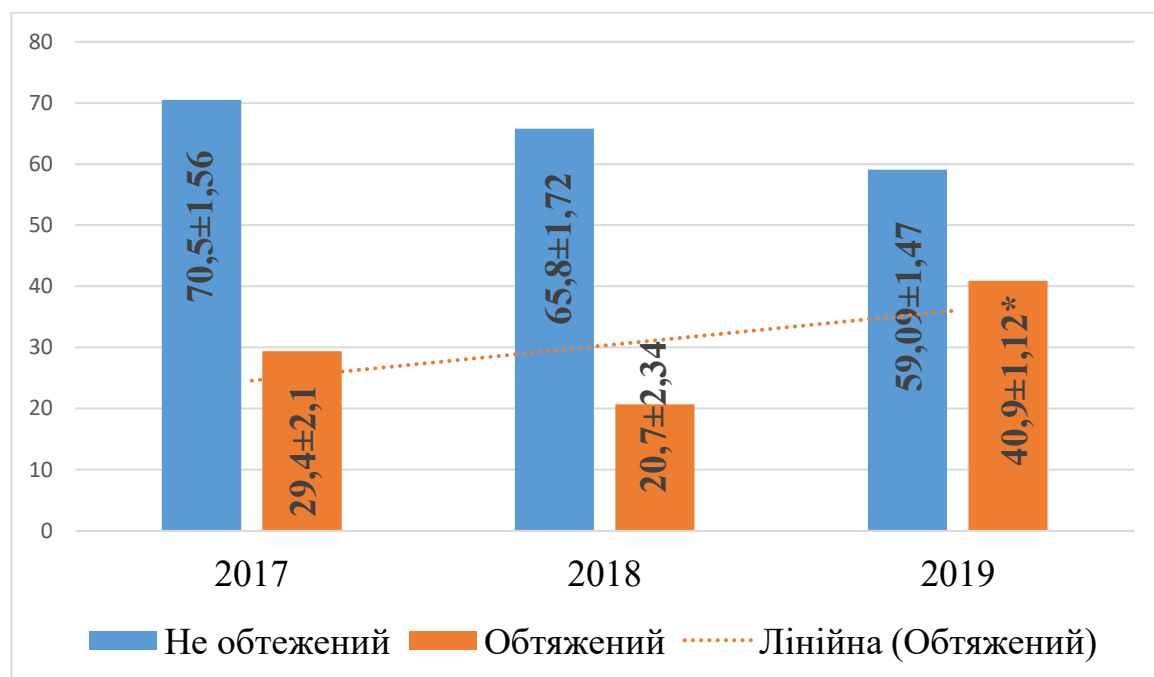


Рис. 2.2. Динаміка частоти обтяженого алергологічного анамнезу у дітей, хворих на бронхіоліт, за період 2017-2019 рр. (%).

Примітка. *вірогідна відмінність щодо частоти обтяженого алергологічного анамнезу при бронхіоліті між показниками у 2019 році та у 2017- 2018 рр., ($p < 0,05$).

Щодо аналізу обтяженого алергологічного анамнезу, який був вказаний у 73 ($30,7 \pm 1,23$) % дітей, хворих на бронхіоліт, виявлено переважання бронхіальної астми у родичів першого ступеня споріднення (батьки), незалежно від року дослідження (рис. 2.3). Вагоме місце займав також atopічний дерматит, так у 2019 р. було виявлено у 8 ($34,9 \pm 1,42$) % дітей, тоді як у 2017 році – було лише 5 ($22,3 \pm 2,12$) % дітей.

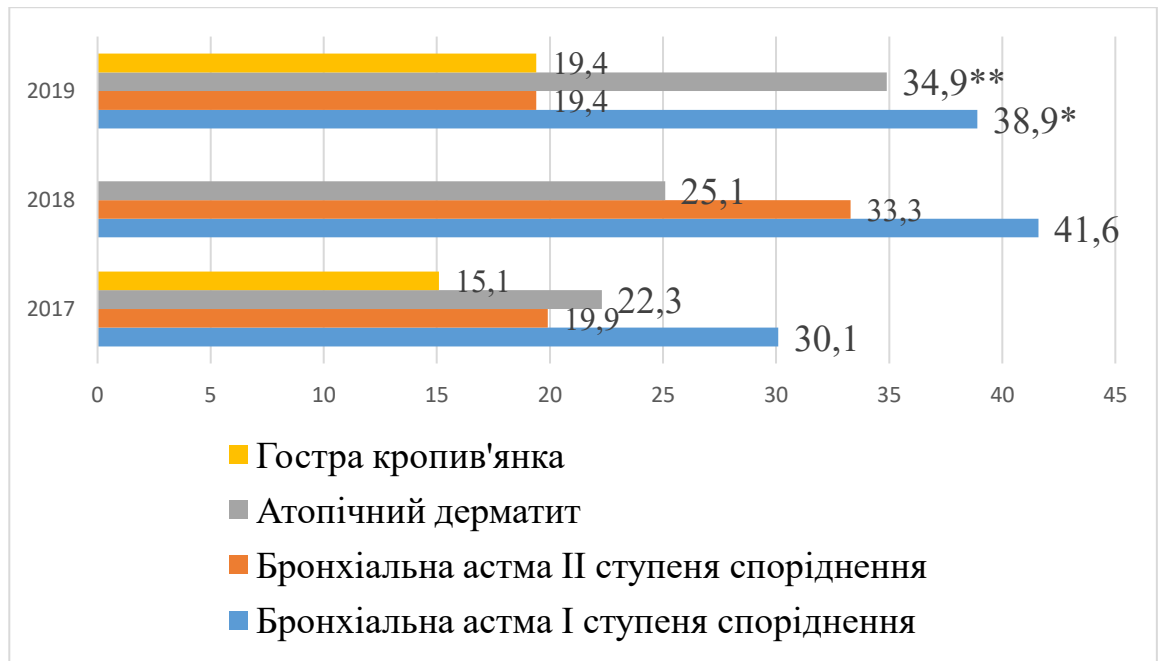


Рис. 2.3. Аналіз алергологічного анамнезу у дітей, хворих на бронхіоліт, за період 2017-2019 рр. (%).

Примітки: * вірогідна відмінність щодо частоти бронхіальної астми у родичів I лінії у 2019 році та інших років ретроспективного обстеження, ($p < 0,05$);

** вірогідна відмінність щодо частоти атопічного дерматиту у 2019 році та інших років ретроспективного обстеження, ($p < 0,01$).

Згідно даних ретроспективного аналізу медичних карт, нами також виявлено достовірно меншу тривалість перебування у стаціонарі дітей, хворих на бронхіоліт, без обтяженого алергологічного анамнезу ($8,14 \pm 1,21$) діб на відміну від малюків із обтяженим алергологічним анамнезом ($9,4 \pm 1,32$) діб, $p = 0,0038$ (табл.2.2). Згідно отриманих даних, тривалість перебування у стаціонарі дітей основної групи у 2018 та 2019 році, була достовірно меншою щодо групи порівняння, ($p < 0,05$).

Таблиця 2.2

Тривалість перебування у стаціонарі дітей, хворих на бронхіоліт, за даними ретроспективного обстеження, (діб)

Алергологічний анамнез Тривалість перебування у стаціонарі	2017 (n =68)	2018 (n =82)	2019 (n =88)
	Кількість ліжко-днів	Кількість ліжко-днів	Кількість ліжко-днів
Обтяжений алергологічний анамнез (n=73)	9,5±1,32	10,5±1,1	8,2±1,12
Не обтяжений алергологічний анамнез (n=165)	9,02±1,12	7,4±0,89*	6,7±0,92*

Примітка. * вірогідна відмінність тривалості стаціонарного лікування, щодо групи порівняння у 2018 та 2019 році, ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що розповсюдженість бронхіоліту за період 2017-2019 рр. мала тенденцію до збільшення. Однак, потребують уточнення анамнестичні дані щодо можливих факторів, які сприяють госпіталізації дітей, хворих на бронхіоліт, та подальшого прогнозу.

2.2.2 Клінічна характеристика обстежених дітей, хворих на бронхіоліт

При встановленні вікових особливостей було виявлено, що вік дітей, хворих на бронхіоліт, коливався від 2 міс до 2 років із середнім значенням ($8,3 \pm 1,12$) міс. (табл. 2.3).

Відповідно до отриманих даних серед дітей основної групи ($n = 34$) переважали хворі віком 2-6 міс $18 (52,9 \pm 1,36) \%$ дітей. Натомість, виявлено, що

частота бронхіоліту зменшувалася із віком дітей. Так, серед хворих віком 6-12 міс. було 12 ($35,3 \pm 1,85$) % дітей та у віковій групі 1-2 роки хворих було лише 4 ($11,8 \pm 2,56$) % дитини.

Таблиця 2.3

Віковий розподіл обстежених дітей (n, %)

Групи Віковий розподіл	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=33)	Контрольна група (n=25)
Діти 2 – 6 міс	n=18 ($52,9 \pm 1,36$)% *	n=14 ($42,4 \pm 1,42$)% *	n=17 ($68,1 \pm 1,25$)% *
Діти 6 – 12 міс	n=12 ($35,3 \pm 1,85$)%	n=11 ($33,4 \pm 1,58$)%	n=8 ($31,9 \pm 2,12$)%
Діти 1 – 2 роки	n=4 ($11,8 \pm 2,56$)%	n=8 ($24,2 \pm 2,01$)%	-

Примітка. *вірогідна відмінність між показниками щодо іншого вікового розподілу дітей, ($p < 0,05$).

Наразі, серед дітей групи порівняння ($n = 33$) бронхіоліт частіше зустрічався також у віці від 2 до 6 місяців (14 ($42,4 \pm 1,42$) % обстежених), у віковій групі від 6-ти до 12 місяців було 11 ($33,4 \pm 1,58$) % дітей. Разом із тим, серед дітей групи порівняння у віковій групі 1-2 роки бронхіоліт був виявлений у 2,1 рази частіше (8 ($24,2 \pm 2,01$) %) хворих), ніж серед дітей основної групи, $p < 0,05$.

Контрольну групу ($n=25$) становили більшість 17 ($68,1 \pm 1,25$) % дітей віком від 2 до 6 місяців, решта 8 ($31,9 \pm 2,12$) % дітей віком від 6 до 12 місяців.

Проведений гендерний аналіз серед обстежених хворих засвідчив, що у основній групі переважали дівчатка 18 ($53,11 \pm 2,21$) % дітей, частка хлопчиків склала 16 ($47,89 \pm 2,14$) % дітей (OR= OR= 3,2; 95 % CI 2,15–6,18, $p=0,037$), (табл. 2.4). Тоді як серед дітей групи порівняння бронхіоліт у більшості випадків зустрічався у хлопчиків 19 ($57,57 \pm 2,01$) % осіб, а частка дівчаток становила 14

(42,43 ± 1,89) % осіб (OR=1,7; 95 % CI 1,1–3,8, p=0,048). Серед дітей контрольної групи не було виявлено гендерної особливості. Так, дівчаток було 13 (51,89 ± 2,11) % осіб та хлопчиків 12 (48,11 ± 2,31) % осіб.

Таблиця 2.4

Аналіз обстежених дітей залежно від статі (n, %)

Група		Основна група (n=34)	Група порівняння (n=33)	Контрольна група (n=25)
Стать	Хлопчики n= 47	n=16 (47,89±2,14)%	n=19 (57,57±2,01)%	n=12 (48,11±2,31)%
	Дівчатка n= 45	n=18 (53,11±2,21)%	n=14 (42,43±1,84)%	n=13 (51,89±2,11)%

Нами проведений аналіз анамнезу життя обстежених дітей щодо вивчення асоціації паління батьків із підвищеним ризиком захворюваності на бронхіоліт. Встановлено, що тютюнопаління достовірно частіше зустрічалося у батьків дітей, хворих на бронхіоліт, із обтяженим алергологічним анамнезом 14 (42,11 ± 1,12) % дітей, на відміну від сімей дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу 8 (23,52 ± 1,84) % осіб, (OR= 2,75; 95 % CI 1,34–5,8, p=0,046). Щодо батьків дітей, які становили контрольну групу, тютюнопаління спостерігалось лише у 3 (12,1 ± 2,23) % осіб.

Згідно анамнестичних даних дітей групи порівняння, встановлено що алергологічний анамнез був обтяжений переважно наявністю бронхіальної астми у родичів першого ступеня споріднення – у 7 (21,2 ± 2,54) % дітей та у родичів другого ступеня споріднення (рідні брати та сестри, її баба та дід з боку матері і з боку батька) - у 5 (15,1 ± 2,67) % дітей. Атопічний дерматит в анамнезі мали 6 (18,2 ± 2,42) % дітей та гостру кропив'янку лише 4 (12,1 ± 2,84) % дітей. Варто зазначити, що серед обстежених хворих лише у 7 (21,2 ± 2,54) % дітей мали місце поєднання бронхіальної астми у родичів I ступеня споріднення та атопічного дерматиту в анамнезі, та 4 (12,1 ± 2,84) % дітей мали поєднання атопічного дерматиту та гострої кропив'янки в анамнезі (рис. 2.4)

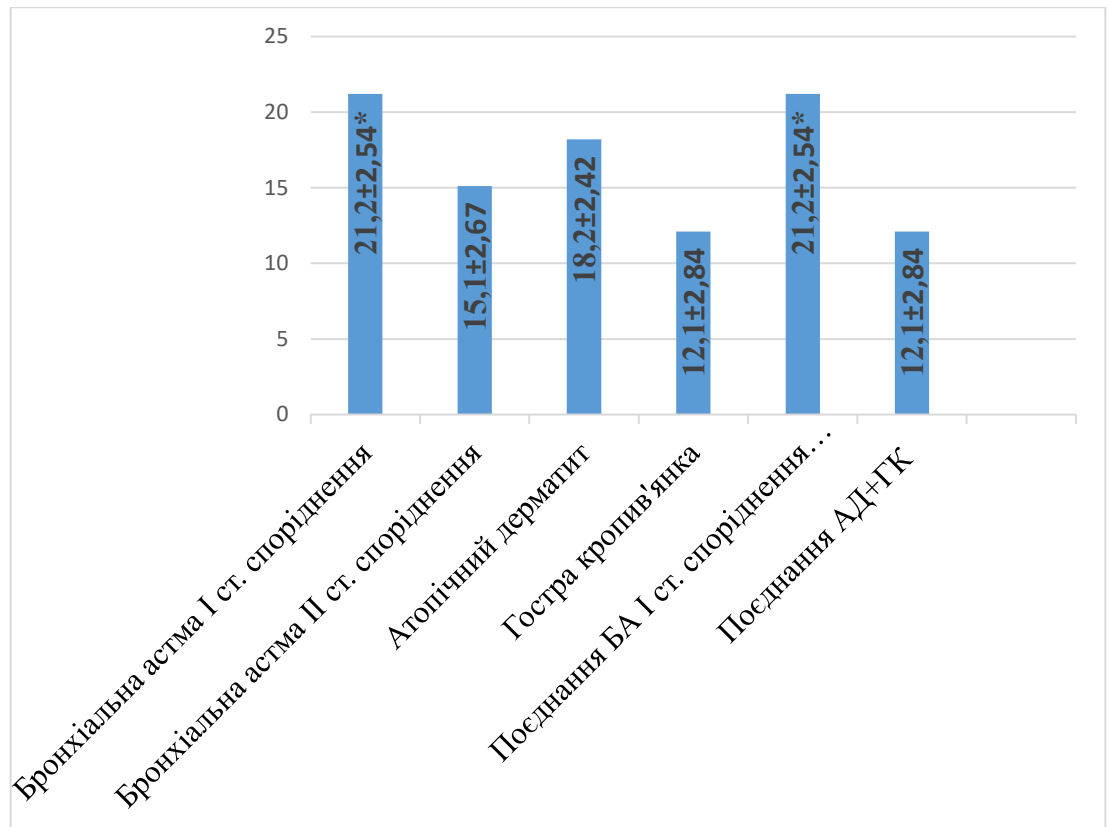


Рис. 2.4. Аналіз алергічного анамнезу у дітей групи порівняння (n, %)

Примітка. *вірогідна відмінність частоти виявлення бронхіальної астми у родичів I ступеня споріднення та поєднаної патології щодо інших станів, ($p < 0,05$).

Проведений також аналіз соматичної патології дітей контрольної групи, яка призвела до їх госпіталізації (табл.2.5). Обстежені діти контрольної групи знаходились на стаціонарному лікуванні із клінічним діагнозом гострого дакриоциститу 7 (28,1 ± 2,54) % обстежених, функціональних гастроінтестинальних розладів, а саме маюкові коліки, синдром зригування – 10 (40,1 ± 2,46) % дітей та гострої респіраторної вірусної інфекції (гострий стенозуючий ларингіт, стеноз I ст.) – 8 (31,8 ± 2,51) % дітей.

При вивченні акушерського анамнезу встановлено, що серед обстежених основної групи переважна частка 19 (55,9 ± 1,57) % дітей народилися від I вагітності, решта – 15 (44,1 ± 1,87) % дітей народилися від II вагітності.

Таблиця 2.5

Аналіз соматичної патології дітей контрольної групи, (n, %)

Контрольна група (n=25)	Діти 0 – 6 міс	Діти 6 – 12 міс
Гострий дакриоцистит	n=7 (28,1±2,54) %	-
Функціональні гастроінтестинальні розлади (малюкові коліки, синдром зригування)	n=7 (28,1±2,54) %	n=3 (12,1±2,11)%
Гостра респіраторна вірусна інфекція (гострий стенозуючий ларингіт, стеноз I ст.)	n=3 (12,1±2,11)%	n=5 (23,7±2,13)%

У групі порівняння кількість дітей народжених від I та II вагітностей була майже однаковою. Серед дітей контрольної групи більшість 16 (64,1 ± 1,89) % дітей народилося від I вагітності, тоді як від II вагітності – лише 9 (35,9 ± 2,03) % дітей. Під час аналізу середньої маса тіла при народженні дітей основної групи (3224,17 ± 26,32) г не було виявлено достовірної відмінності в порівнянні з іншими групами. Середній гестаційний вік дітей основної групи (38,9±0,37) тижнів не мав достовірної відмінності від інших груп обстежених осіб (табл. 2.6).

У подальшому нами проведено аналіз характеру вигодовування серед обстежених дітей, які були включені у дослідження (табл.2.7).

Таблиця 2.6

Аналіз акушерського анамнезу обстежених дітей (m, %)

Група		Основна група (n=34)	Група порівняння (n=33)	Контрольна група (n=25)
Вагітність	I	n=19 (55,9±1,57)	n=16 (48,5±1,84)	n=16 (64,1±1,89)
	II	n=15 (44,1±1,87)	n=17 (51,5±1,76)	n=9 (35,9±2,03)
Маса тіла при народженні, г		3224,17 ± 26,32	3604,46 ± 27,74	3352,02±18,81
Гестаційний вік, тижні		38,9±0,37	39,22±0,35	38,87 ± 0,32

Так, грудне вигодовування спостерігалось достовірно частіше серед обстежених основної групи (16 (47,05 ±1,87) % дітей) у порівнянні із дітьми

Таблиця 2.7

Характеристика обстежених дітей за видом вигодовування (n, %)

Група Вид вигодовування	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=33)	Контрольна група (n=25)
Грудне вигодовування (n= 44)	n=16 (47,05±1,87)% *	n=12 (35,3±2,24) %	n=16 (64,1±1,54)%*
Змішане вигодовування (n=26)	n=8 (23,52±2,43) %	n=14 (42,4±1,94)% **	n= 5 (20,1±2,78) %
Штучне вигодовування (n=21)	n=10 (29,43±2,32) %	n=7 (22,3±2,69) %	n=4 (15,8±2,96)%

Примітки: *вірогідна відмінність грудного вигодовування щодо інших видів вигодовування, (p <0,05);

** вірогідна відмінність змішаного вигодовування щодо інших видів вигодовування, (p <0,05).

групи порівняння, більшість яких знаходились на змішаному (14 ($42,4 \pm 1,94$) % хворих) та штучному вигодовуванні адаптованими молочними сумішами (7 ($22,3 \pm 2,69$) % хворих) (OR= 2,28; 95 % CI 1,9–4,3), ($p=0,0036$).

Серед дітей контрольної групи більшість 16 ($64,1 \pm 1,54$) % дітей знаходилась на грудному вигодовуванні, решта 5 ($20,1 \pm 2,78$) % дітей - на змішаному вигодовуванні та штучному вигодовуванні адаптованими молочними сумішами перебувало 4 ($15,8 \pm 2,96$) % дітей.

У подальшому нами був проведений аналіз місця проживання обстежених дітей. Так, більшість 21 ($61,7 \pm 1,57$) % дітей основної групи проживали у сільській місцевості, тоді як серед дітей групи порівняння переважна більшість 24 ($72,7 \pm 1,37$) % обстежених були жителями міста (OR= 2,1; 95 % CI 1,4–5,8, $p=0,0032$). Варто зазначити, що серед осіб контрольної групи більшість 14 ($56,1 \pm 1,83$) % дітей також проживали у міській місцевості (табл. 2.8)

Таблиця 2.8

Аналіз обстежених дітей за місцем проживання (n, %)

Група Місце проживання	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=33)	Контрольна група (n=25)
Село n= 41	n=21 ($61,7 \pm 1,57$)%*	n=9 ($27,3 \pm 2,24$)%*	n=11 ($43,9 \pm 1,53$)%
Місто n= 51	n=13 ($38,3 \pm 1,96$)%	n=24 ($72,7 \pm 1,37$)%	n=14 ($56,1 \pm 1,83$)%

Примітка. * вірогідна відмінність щодо дітей, які проживають в місті, ($p<0,05$).

Згідно отриманих даних встановлено, що серед супутньої патології у дітей мали місце залізодефіцитна анемія, дисплазія кульшових суглобів та пупкова кіла, які не мали достовірної відмінності між групами обстежених осіб. Варто зазначити, що серед дітей групи порівняння переважав атопічний дерматит, який

був виявлений у 7 ($21,21 \pm 1,87$) % дітей у порівнянні з іншою патологією, $p < 0,05$ (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

Аналіз супутньої патології у обстежених дітей (n, %)

Група Супутня патологія	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=33)	Контрольна група (n=25)
Атопічний дерматит	-	n=7 ($21,21 \pm 1,87$)% *	-
Залізодефіцитна анемія	n=4 ($11,4 \pm 1,63$)%	n=2 ($6,06 \pm 1,25$) %	-
Дисплазія кульшових суглобів	n=3 ($8,82 \pm 1,54$)%	n=4 ($12,1 \pm 1,56$) %	n=2 ($8,0 \pm 1,23$) %
Хірургічна патологія: пупкова кила, сполучна водянка яєчка	n=3 ($8,82 \pm 1,49$)%	n=2 ($6,06 \pm 1,34$) %	n=2 ($8,0 \pm 1,25$)%
Функціональні гастроінтестинальні розлади (с-м зригування)	n=5 ($14,7 \pm 1,29$)%	n=6 ($18,18 \pm 1,62$)%	n=3 ($12 \pm 1,34$)%

Примітка. *вірогідна відмінність між показниками групи порівняння щодо інших груп дослідження, ($p < 0,05$).

При вивченні перенесеної патології серед обстежених дітей було виявлено, що пневмонія та гостра респіраторна вірусна інфекція (гострий ларингіт, гострий риніт, гострий фарингіт) не мали достовірної відмінності залежно від групи дослідження (табл. 2.10).

Таблиця 2.10

Аналіз перенесеної патології у обстежених дітей (n, %)

Група Перенесена патологія	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=33)	Контрольна група (n=25)
Пневмонія	n=8 (23,5±1,65) %	n=7 (21,2±1,32) %	n=6 (24,1±1,26) %
Гостра респіраторна вірусна інфекція (гострий ларингіт)	n=3 (8,8±1,41) %	n=6 (18,2±1,62) %	n=3 (12,1±1,43) %
Гостра респіраторна вірусна інфекція (гострий ринофарингіт)	n=7 (20,59±1,46) %	n=11 (33,3±1,64) %	n=7 (28,0±1,28) %
Інфекція сечовивідних шляхів	n=2 (5,88±1,51) %	n=4 (12,1±1,68) %	n=2 (8,12±1,25) %

Узагальнюючи представлений матеріал, необхідно відмітити, що вибірка обстежених дітей була репрезентативною за віковими характеристиками, гендерними особливостями, акушерським анамнезом та супутньою патологією.

Нами проведений аналіз та оцінка клінічного перебігу бронхіоліту у обстежених дітей. Госпіталізація дітей основної групи проводилась на (3,54±1,55) день з моменту захворювання та на (2,32±1,19) день серед дітей групи

порівняння, ($p < 0,05$). У перші три доби госпіталізовано 16 ($47,06 \pm 2,15$) % дітей основної групи та 27 ($81,82 \pm 1,76$) % дітей групи порівняння. Отже, ранні терміни госпіталізації виявлено у дітей групи порівняння, що зумовлено респіраторним дистресом на тлі обтяженого алергологічного анамнезу. Середня тривалість перебування дітей на стаціонарному лікуванні склала ($6,64 \pm 2,34$) днів у дітей основної групи та ($9,44 \pm 1,11$) днів у дітей групи порівняння, ($p < 0,05$).

Початок захворювання у всіх дітей був гострим, супроводжувався катаральними явищами (утруднене носове дихання, нежить); підвищенням температури тіла; кашлем; тахіпное у 14 ($41,18 \pm 3,51$) % дітей основної групи та 24 ($72,73 \pm 2,65$) % дітей групи порівняння. Тобто симптоми початкового періоду захворювання у обох групах достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$), за винятком тахіпное, яке в 1,8 рази частіше було домінуючим симптомом у дітей групи порівняння, що імовірно впливало на більш ранню їх госпіталізацію. Тахіпное у всіх обстежуваних характеризувалося участю допоміжної мускулатури; зниженням сатурації у 23 ($67,65 \pm 2,29$) % дітей основної групи та у 29 ($87,88 \pm 2,47$) % дітей групи порівняння, $p < 0,05$.

Варто зазначити, що прояви інтоксикаційного синдрому були у 21 ($61,76 \pm 2,74$) % дітей основної групи та 23 ($69,7 \pm 2,86$) % дітей групи порівняння ($p > 0,05$).

Труднощі із вигодовуванням та/або недостатнє споживання рідини як серед проявів бронхіоліту, так і показів до госпіталізації були виявлені у 15 ($44,12 \pm 2,74$) % дітей основної групи та у 21 ($63,64 \pm 2,58$) % дитини групи порівняння, $p < 0,05$.

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Клініко – лабораторні методи дослідження

Відповідно до мети та поставлених завдань дослідження нами були застосовані наступні методи дослідження: клініко – анамнестичний метод:

(вивчення скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя та даних об'єктивного обстеження); лабораторні методи дослідження: загальноклінічні (загальний аналіз крові), імуноферментний метод (визначення рівня вітаміну D, показників алергічного запалення (IgE, ECP, EDN), рівнів білка CC16 та васкулярної молекули клітинної адгезії -1 (VCAM-1)); інструментальний метод дослідження: пульсоксиметрія; статистичні методи.

При цьому застосовувалися загальноприйняті правила клінічного обстеження дітей із використанням огляду, пальпації, перкусії та аускультатії.

Визначення рівня вітаміну D, IgE, ECP у сироватці крові проводилось імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією "ECLIA", тест-система Gobas 600/800 Roche Diagnostics, Швейцарія у сертифікованій лабораторії "Synevo" м. Вінниця (Ліцензія МОЗ України № 599651 від 26.12.2011р., атестат про акредитацію № 30016 від 18.03.2021р.). Референтні значення IgE для дітей до 1 року: до 15 МО/мл, від 1 року до 5 років: до 60 МО/мл; ECP – до 24 нг/мл.

Оцінку статусу вітаміну D в організмі дитини здійснювали згідно з класифікацією, затвердженою експертами Міжнародного ендокринологічного товариства [116]. Відповідно до вказаної класифікації дефіцит вітаміну D діагностували при рівні сироваткового 25(OH)D нижче 20 нг/мл, рівень від 21 до 29 нг/мл розглядали як недостатність вітаміну D, а рівень 30 нг/мл і вище - розглядали як оптимальний.

Визначення вмісту CC16 в сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою набору "Human CC16 ELISA Kit" (MyBioSource, USA, catalog №: MBS3800960) відповідно до інструкції фірми виробника. Референті значення рівня CC16 визначалися згідно отриманих результатів дітей контрольної групи, у зв'язку з відсутністю нормативних показників у дітей обстеженої вікової групи.

Вміст VCAM-1 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human VCAM-1 ELISA Kit" (MyBioSource, USA, catalog №: MBS3800524) відповідно до інструкції фірми виробника. Референті значення

рівня VCAM-1 визначалися згідно отриманих результатів дітей контрольної групи, у зв'язку з відсутністю нормативних показників у дітей обстеженої вікової групи.

Визначення вмісту EDN у сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “Human EDN ELISA Kit” (MyBioSource, USA, catalog №: MBS765648) відповідно до інструкції фірми виробника. Референтні значення рівня EDN визначалися згідно отриманих результатів дітей контрольної групи, у зв'язку з відсутністю нормативних показників у дітей обстеженої вікової групи.

Імуноферментні дослідження (визначення вмісту CC16, VCAM-1, EDN) виконували на кафедрі біологічної та загальної хімії, НДКДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова (атестат акредитації вимірювальної лабораторії серія КДЛ №002087).

2.3.2 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку та аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми IBM Statistica, версія 6 (04) (ліцензійний № 31415926535897), що належить науково-дослідному центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України, із застосуванням параметричних і непараметричних методів.

Розраховували середню арифметичну величину (M) та стандартну похибку показників (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її стандартну похибку ($m\%$) з використанням програми Excel для Windows 10 на персональному комп'ютері.

Оцінка вірогідності відмінностей між незалежними статистичними групами проводилася з використанням критерію Ст'юдента (двосторонній тест) при нормальному розподілі даних та U-критерію Манна-Уїтні – при непараметричному розподілі. Для відносних величин (відсотки) використовувався точний метод Фішера. Для оцінки відмінностей 3-х та більше показників здійснювали Н-тест Крускала-Уолліса. Оцінка вірогідності відмінностей між залежними вибірками здійснювалась за допомогою Т-критерію

Віллоксона. Відмінності між порівнюваними групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками у досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (при нормальному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, при непараметричному – рангову кореляцію Спірмена). Оцінка сили зв'язку відбувалася наступним чином, а саме: слабким зв'язок вважали при r в межах від 0 до $\pm 0,299$, зв'язок середньої сили - $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$, сильним - від $\pm 0,7$ до $\pm 1,0$. Кореляційний зв'язок вважався достовірним при $p < 0,05$.

Аналіз операційних характеристик діагностичних тестів включав побудову чотирьохпольної таблиці спряженості з розрахунком показників чутливості, специфічності, позитивної та негативної прогностичної цінності, відносного ризику (RR). Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за допомогою визначення показників відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом при достовірності 95 %, із наступною їх оцінкою із визначенням χ^2 -критерію.

При встановленні діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (Se), специфічність (Sp), прогностичність позитивного тесту (PVP) та прогностичність негативного тесту (PVN). З метою вивчення прогностичної цінності діагностичних маркерів використовувався ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic), а саме визначення чутливості та специфічності, шляхом побудови ROC-кривої із наступним визначенням точки відсічки та площі кривої (AUC – Area Under Curve) із довірчим інтервалом при достовірності 95 %.

MCMC оцінювач моделі виживання Вейбулла:
https://documentation.sas.com/doc/en/pgmsascdc/9.4_3.4/statug/statug_mcmc_examples19.htm

Загальна концепція класичного оцінювача полягає в максимізації функції правдоподібності $f(y|\theta, x)$ шляхом знаходження похідних першого порядку за

вектором шуканих параметрів θ і оцінки останніх знаходяться з системи диференційних рівнянь:

$$\frac{\partial f(y|\theta, x)}{\partial \theta} = 0$$

Одна з переваг МСМС оцінщиків у тому, що вони використовують на додаток до функції правдоподібності також інформацію про параметри θ з попередніх досліджень у вигляді розподілів параметрів $f(\theta)$ у вигляді

$$f(\theta|y, x) \propto f(y|\theta, x) \bullet f(\theta)$$

тобто оцінює апостеріорний розподіл параметрів θ на основі узагальнення апріорної інформації $f(\theta)$ і даних дослідження $f(y|\theta, x)$. Саме тому, що функція $f(y|\theta, x) \bullet f(\theta)$ як правило не має закритого виразу, і, отже, недиференційована, застосовують семплери МСМС. Ми використали найбільш вживані семплер Гіббса (Gibbs sampler) та семплер Гамільтонівської динаміки (Hamiltonian dynamic sampler), який базується на схожому до Гіббса алгоритмі, проте проводить одночасний семплінг всіх параметрів моделі в одному кроці, тому є надзвичайно ефективним.

Семплер Гіббса оснований на повному умовному постеріорному розподілу $f(\theta_j|\theta_{\setminus j}, y)$, де $\theta_{\setminus j} = (\theta_1, \dots, \theta_{j-1}, \theta_{j+1}, \dots, \theta_d)$. Згенеровані у такий спосіб нові значення параметрів θ завжди приймаються алгоритмом. Зручність ще й у тому, що нові значення генеруються з одновимірних розподілів.

Так, на кроці t алгоритму значення параметрів $\theta_1^{(t)} \dots \theta_p^{(t)}$ генеруються як послідовність :

$$\begin{aligned} \theta_1^{(t)} &\sim f(\theta_1|\theta_2^{(t-1)}, \theta_3^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, y), \\ \theta_2^{(t)} &\sim f(\theta_2|\theta_1^{(t)}, \theta_3^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, y), \\ \theta_3^{(t)} &\sim f(\theta_3|\theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \theta_4^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, y), \\ &\vdots \\ \theta_j^{(t)} &\sim f(\theta_j|\theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \dots, \theta_{j-1}^{(t)}, \theta_{j+1}^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, y), \\ &\vdots \\ \theta_p^{(t)} &\sim f(\theta_p|\theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \dots, \theta_{p-1}^{(t)}, y). \end{aligned}$$

Алгоритм семплера Гіббса має два кроки:

1. Вводяться початкові значення параметрів $\theta^{(0)}$
2. На кроках $t = 1, \dots, T$:

а. встановлюють $\theta = \theta^{(t-1)}$

б. для $j = 1, \dots, d$ генерують нові значення θ'_j з пропозиційного розподілу $f(\theta_j | \theta_{\setminus j}, y)$

в. оновлюють $\theta^{(t)} = \theta'$

Параметри двопопуляційної моделі оцінені в одній мікст Вейбулл моделі, тобто вся інформація зібрана і описана однією функцією правдоподібності.

Як початкові значення для MCMC оцінника семипараметричної фрейлті моделі на першому кроку семплера ми використали неінформативні уніформні розподіли для оцінок регресійних ефектів та гама розподіл для параметра форми.

Реалізація оцінщиків в програмному середовищі статистичних аналітичних систем:

аналіз моделей Вейбулла (<https://www.sciencedirect.com/topics/computer-science/weibull-model>) 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. А саме, використана бібліотека «rstan». Відповідний програмний скрипт написаний як на мові R, так і на мові Stan.

Розрахунок параметрів моделей здійснювався в середовищі пакету з використанням семплера Гіббса та Гамільтонівської динаміки (Hamiltonian Dynamic Sampler). Для діагностики конвергенції використані тести Гюке (Geweke's Z) та Хейделберга-Велча (Heidelberg - Welch halfwidth test, H-W). <https://ftp.cixug.es/CRAN/web/packages/LaplacesDemon/LaplacesDemon.pdf>

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). Тексти програмних модулів разом з деталізацією застосування наведених в Додатку Б. Він працює в середовищі R.

Для цього його слід скопіювати у новостворений файл скрипту. З середовища R частина коду обробляється процесором `rstan`, який активується з передачею даних через `calls stan_model` та `sampling` пакету «`rstan`» системи R. Результати симуляцій повертаються в середовище R у вигляді об'єкта спеціального класу `rstan` (в тексті програмного модулю для двох популяційної моделі об'єкт позначено як «`fitweiSplit`»).

Резюме

Встановлено, що частота бронхіоліту серед дітей малюкового віку має тенденцію до зростання. Так, у 2019 році кількість хворих на бронхіоліт становила $88 (33,6 \pm 1,1) \%$ випадків, тоді як у 2017 році – в 1,5 рази менше ($68 (22,4 \pm 1,32) \%$ випадків). Бронхіоліт, за даними ретроспективного аналізу, частіше зустрічався серед дітей віком від 2-х до 6-х місяців життя $149 (62,6 \pm 1,2) \%$.

Аналіз проспективного дослідження виявив, що серед дітей групи порівняння, у віковій групі 1-2 роки, бронхіоліт був виявлений у 2,1 рази частіше, ніж серед дітей основної групи, $p < 0,05$. Крім того, серед дітей, хворих на бронхіоліт, які мали обтяжений алергологічний анамнез хлопчики мали вищі шанси на виникнення захворювання порівняно із дівчатками тієї ж вікової групи ($OR=1,7$; 95 % CI 1,1–3,8, $p=0,048$). Тоді як серед дітей, хворих на бронхіоліт, без обтяженого алергологічного анамнезу, переважали дівчатка ($OR= 3,2$; 95 % CI 2,15–6,18, $p=0,037$). Встановлено, що тютюнопаління достовірно частіше зустрічалося серед батьків дітей, хворих на бронхіоліт, із обтяженим алергологічним анамнезом 14 (42,11 %) осіб на відміну від батьків дітей хворих на бронхіоліт, без обтяженого алергологічного анамнезу - 8 (23,52 %) осіб ($OR= 2,75$; 95 % CI 1,34–5,8, ($p=0,046$). Констатовано, що бронхіоліт у дітей із обтяженим алергічним анамнезом у 2,6 рази частіше зустрічався серед мешканців міста у порівнянні із мешканцями сільської місцевості ($OR= 2,1$; 95 % CI 1,4–5,8, $p=0,0032$). Виявлено, що 14 (42,4 %) дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом перебували на змішаному вигодовуванні.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [2, 3, 10].

РОЗДІЛ 3

ОЦНКА ВМІСТУ ВІТАМІНУ D, ВАСКУЛЯРНОЇ МОЛЕКУЛИ КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ – 1, СИРОВАТКОВОГО КЛУБОПОДІБНОГО БІЛКА (СС16) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ МАЛЮКОВОГО ВІКУ

3.1 Аналіз значення вітаміну D у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт

Сьогоденність клінічних досліджень присвячені зв'язку між низьким рівнем вітаміну D у сироватці крові та різними респіраторними інфекціями, факторами ризику, які сприяють зниженню рівня вітаміну D. Проте, наразі, немає повного розуміння ролі вітаміну D у розвитку бронхіоліту у дітей, що потребує подальшого уточнення. Відомо, що вітамін D відіграє провідну роль у захисній функції організму шляхом участі у вродженому та набутому імунітеті. Вітамін D сприяє цілісності респіраторного епітелію, тому зниження забезпеченості рівня вітаміну D безумовно впливає на перебіг захворювань органів дихання у дітей малюкового віку [223].

Незважаючи на значні успіхи у вивченні бронхіоліту у дітей малюкового віку, питання його перебігу привертає до себе увагу не лише з точки зору етіології, патогенетичної позиції, впливу факторів ризику на механізм розвитку захворювання, а й продовжує активно вивчатися причинно-наслідковий зв'язок патофізіологічних змін бронхіального дерева при бронхіоліті.

При виконанні дослідження було проведено вивчення стану специфічної антенатальної та постнатальної профілактики аліментарного рахіту у обстежених дітей. З анамнестичних даних встановлено, що специфічна антенатальна профілактика полягала в прийомі холекальциферолу в дозі 600 МО/добу під час вагітності. Так, профілактика проводилась у 24 ($70,6 \pm 1,17$) % випадках основної групи, у 23 ($69,7 \pm 1,32$) % випадках групи порівняння та у всіх випадках контрольної групи (табл.3.1).

Варто зазначити, що аналіз частоти проведення специфічної антенатальної профілактики аліментарного рахіту у дітей основної групи не виявив достовірної відмінності від такої у групі порівняння, $p = 0,063$. Однак, частота специфічної антенатальної профілактики аліментарного рахіту як у дітей основної групи, так і в групі порівняння, була достовірно нижчою, ніж у дітей контрольної групи, ($p = 0,032$).

Таблиця 3.1

**Стан специфічної антенатальної профілактики аліментарного рахіту
у обстежених дітей (n, %)**

Показник \ Група	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=33)	Контрольна група (n=25)
Проводилась	24 (70,6±1,17) %*	22 (66,6±1,32) %*	25 (100 %)
Не проводилась	10 (29,4±2,21) %	11 (33,3%±2,18) %	-

Примітка. *вірогідна відмінність проведення антенатальної профілактики у дітей, хворих на бронхіоліт, щодо показника дітей контрольної групи, ($p=0,032$).

Особливої уваги потребує також аналіз стану специфічної постнатальної профілактики аліментарного рахіту у обстежених дітей. Згідно зі Стандартом медичної допомоги «Профілактика та лікування аліментарного рахіту», затвердженого МОЗ України № 730 від 18.04.2023 р., специфічна постнатальна профілактика аліментарного рахіту полягає у щоденному прийомі холекальциферолу в дозі 400 МО/добу для дітей до 12 місяців життя та 600 МО/добу старші 12 місяців. Так, аналіз щодо стану специфічної постнатальної профілактики аліментарного рахіту у обстежених дітей виявив, що її було дотримано у більшості (37 дітей (55,2 ± 1,25) % дітей, хворих на бронхіоліт та не мала достовірної відмінності залежно від групи дослідження (відповідно у обстежених основної групи 19 (55,8 ± 2,12) % дітей та групі порівняння 18 (54,5

$\pm 2,34$) % дітей), (табл.3.2). Наразі, 30 ($44,78 \pm 1,74$) % дітям, хворих на бронхіоліт, специфічна профілактика аліментарного рахіту або не проводилася, або проводилася із порушенням схеми, ($p < 0,05$). Слід відзначити, що всі діти контрольної групи отримували вітамін D щоденно згідно діючого Стандарту медичної допомоги № 730 від 18.04.2023 р. Нами виявлено достовірну різницю частоти проведення специфічної постнатальної профілактики аліментарного рахіту у дітей, хворих на бронхіоліт, на відміну від дітей контрольної групи $p < 0,05$, (табл.3.2).

Таблиця 3.2

**Стан специфічної постнатальної профілактики аліментарного рахіту
у обстежених дітей (n, %)**

Група Показник	Основна група (n=34)	Група порівняння (n=33)	Контрольн а група (n=25)
Проводилась	19 ($55,8 \pm 2,12$) % *	18 ($54,5 \pm 2,34$) % *	25 (100 %)
Не проводилась	12 ($35,3 \pm 2,21$) %	13 ($39,44 \pm 2,18$) %	-
Порушення схеми профілактики	3 ($8,9 \pm 4,22$) %	2 ($6,06 \pm 4,86$) %	-

Примітка. *вірогідна відмінність проведення постнатальної профілактики аліментарного рахіту у дітей, хворих на бронхіоліт на відміну від дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

Встановлено, що специфічна профілактика аліментарного рахіту не проведена майже у однаковій кількості обстежених як основної групи 12 ($35,3 \pm 2,21$) % дітей, так і групи порівняння 13 ($39,44 \pm 2,18$) % дітей, ($p > 0,05$).

У ході дослідження нами не встановлено достовірної відмінності щодо кількості дітей, у яких була порушена схема профілактики або не отримували вітамін D із профілактичною метою залежно від групи обстеження, ($p > 0,05$).

У подальшому нами проведений аналіз середньої тривалості прийому профілактичної дози вітаміну D у групах обстежених дітей. Так, середня тривалість прийому профілактичної дози вітаміну D у дітей основної групи ($8,8 \pm 0,61$) місяців не мала вірогідної відмінності від показника групи порівняння ($7,4 \pm 0,58$) місяців, ($p = 0,0657$). Однак, аналіз отриманих результатів показав наявність достовірної відмінності середньої тривалості прийому профілактичної дози вітаміну D у дітей, хворих на бронхіоліт, із терміном прийому у дітей контрольної групи ($11,2 \pm 0,4$) місяців, ($OR=2,5$; 95 % CI 1,6 - 4,86; $p < 0,05$), (рис. 3.1).

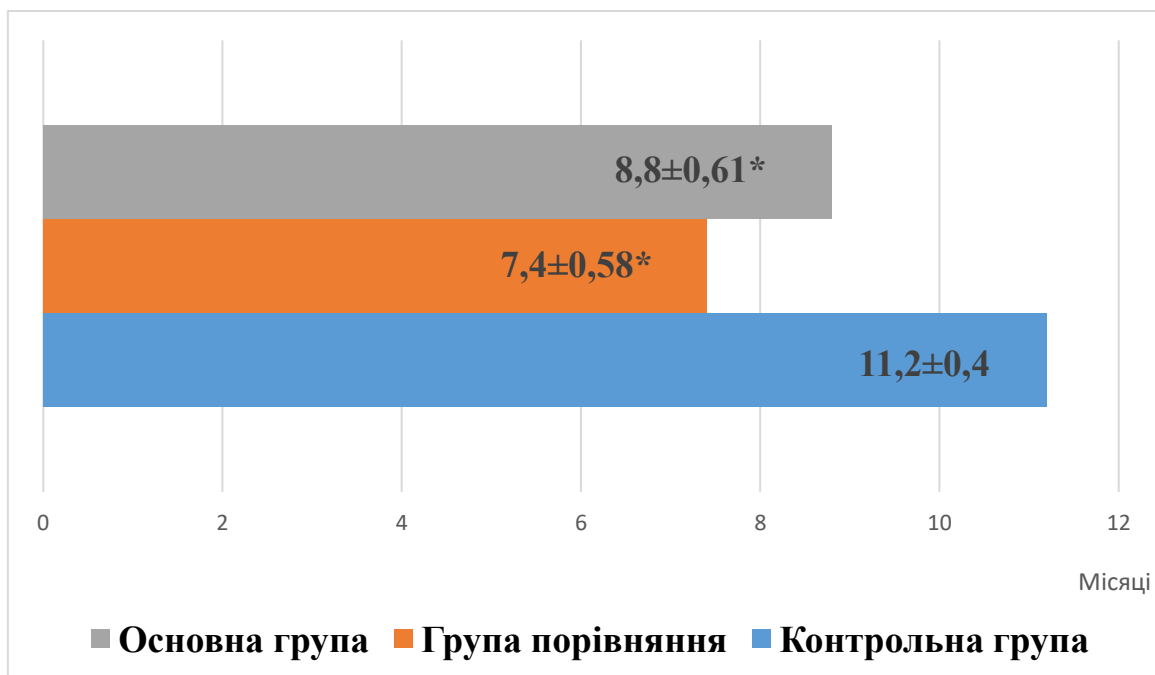


Рис. 3.1. Середня тривалість прийому профілактичної дози вітаміну D у групах обстежених дітей (місяці).

Примітка. *вірогідна відмінність тривалості прийому профілактичної дози вітаміну D у дітей, хворих на бронхіоліт щодо дітей контрольної групи, ($p < 0,01$).

Наступним етапом нашого дослідження було проведення аналізу статусу та рівня забезпеченості вітаміном D у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт. Встановлено, що більшість 37 ($55,2 \pm 1,96$) % дітей, хворих

на бронхіоліт, характеризувалися зниженням вмісту вітаміну D у сироватці крові, OR =2,32; 95 % CI 2,12 - 5,84; $p < 0,05$.

Наразі, зниження рівня вітаміну D у сироватці крові майже з однаковою частотою відмічалось як у дітей основної групи 18 ($52,94 \pm 2,23$) % осіб, так і у дітей групи порівняння 19 ($57,58 \pm 2,16$) % осіб, ($p > 0,05$). Необхідно зазначити, що зниження рівня вітаміну D у сироватці крові серед обстежених контрольної групи виявлено лише у 2 ($8,0 \pm 4,12$) % дітей, (рис.3.2).

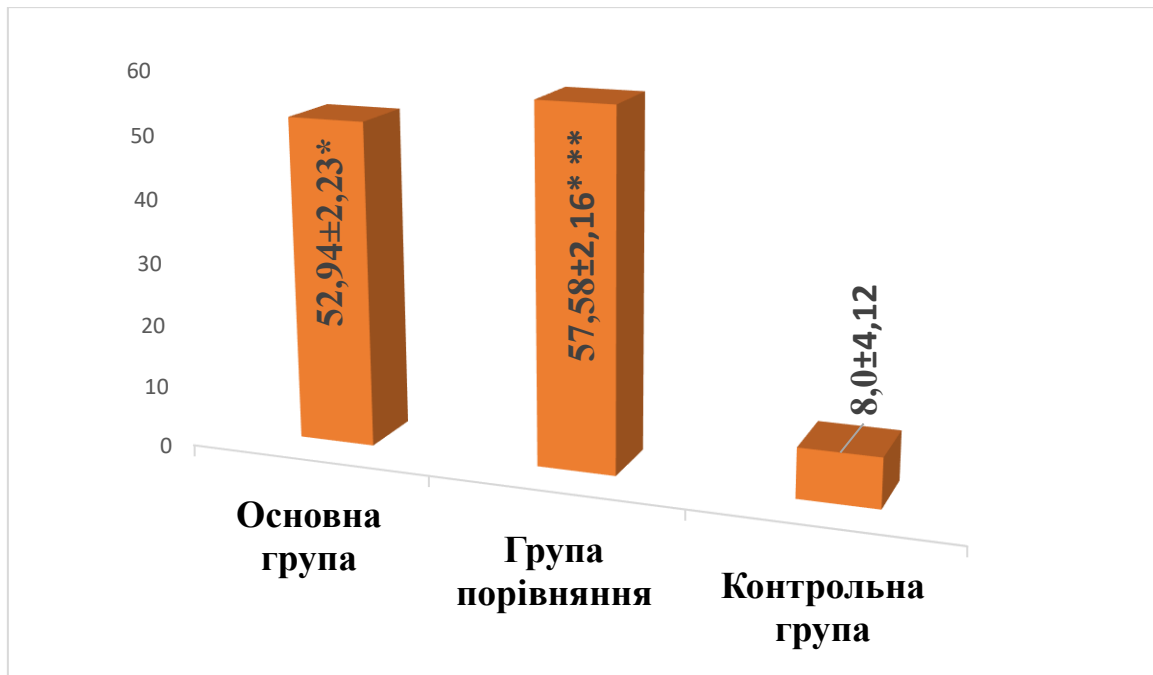


Рис. 3.2. Аналіз частоти зниження вітаміну D у сироватці крові в залежності від групи обстежених дітей $P \pm m$ (%).

Примітки: *вірогідна відмінність між показниками дітей, хворих на бронхіоліт та дітей контрольної групи, $p < 0,05$.

**вірогідна відмінність між показниками дітей групи порівняння та дітей основної групи, $p < 0,05$.

У подальшому нашого дослідження було визначено статус вітаміну D у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт залежно від групи обстеження, (рис.3.3).

Так, оптимальний рівень вітаміну D було виявлено у 16 ($47,06 \pm 3,42$) % дітей основної групи та у 14 ($42,42 \pm 3,12$) % дітей групи порівняння, та не мав вірогідної відмінності залежно від групи обстеження, $p = 0,0632$.

Недостатність вітаміну D спостерігалася з однаковою частотою як у дітей основної групи 14 ($41,18 \pm 2,12$) % обстежених, так і у дітей групи порівняння 14 ($42,42 \pm 1,96$) % обстежених, $p = 0,0583$.

Наразі, дефіцит вітаміну D був виявлений лише у 4 ($11,76 \pm 2,92$) % дітей основної групи, та у 5 ($15,16 \pm 3,14$) % дітей групи порівняння, $p = 0,062$.

Таким чином, нами не виявлено вірогідних відмінностей щодо статусу вітаміну D у обстежених дітей, хворих на бронхіоліт.

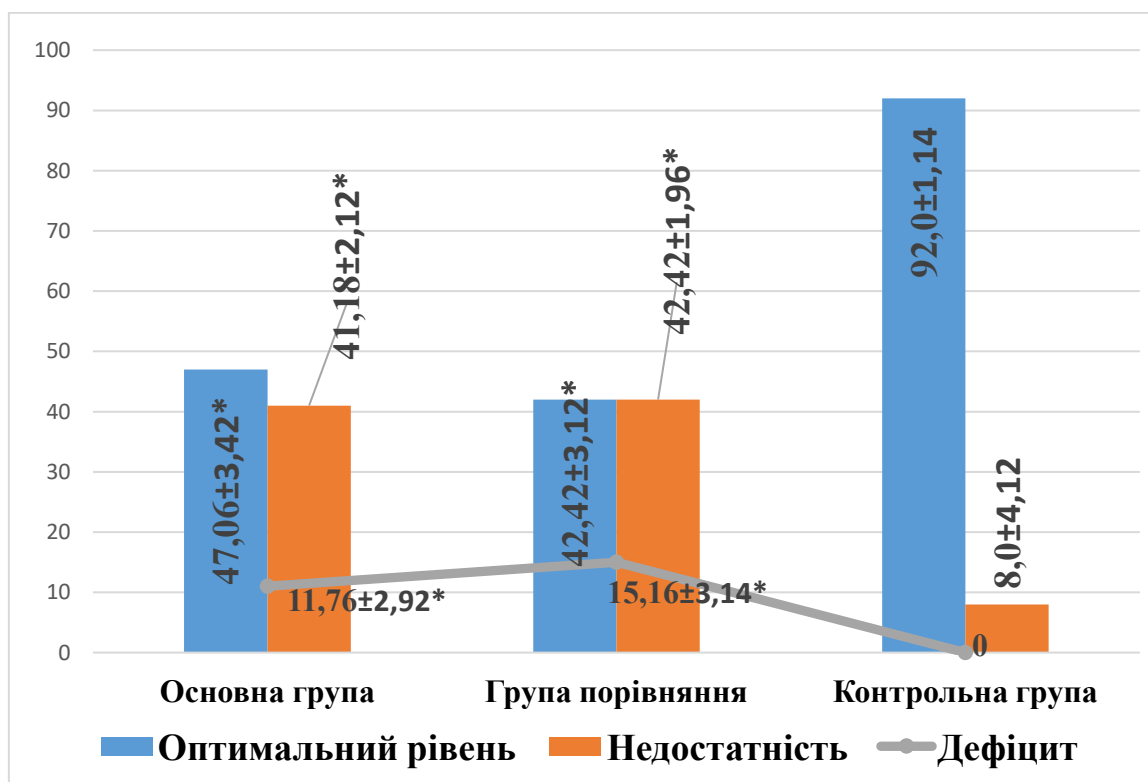


Рис. 3.3. Аналіз статусу вітаміну D у дітей, залежно від групи обстеження $P \pm m$ (%).

Примітка. *вірогідна відмінність між показниками дітей, хворих на бронхіоліт та дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

У подальшому нами проведений аналіз рівня 25(OH)D у сироватці крові дітей залежно від групи їх обстеження, (рис. 3.4). У ході дослідження встановлено, що у дітей основної групи середнє значення рівня 25(OH)D у сироватці крові було достовірно вищим ($36,2 \pm 1,18$) нг/мл у порівнянні із середнім значенням даного показника ($32,1 \pm 1,23$) нг/мл у дітей групи порівняння, $OR=2,22$; 95 % CI 1,87 - 5,31; $p < 0,05$. Необхідно зазначити, що середні значення рівня вітаміну D у дітей як основної групи, так і групи порівняння достовірно були нижчими за такий же показник дітей контрольної групи ($39,8 \pm 2,12$) нг/мл, $p < 0,05$.

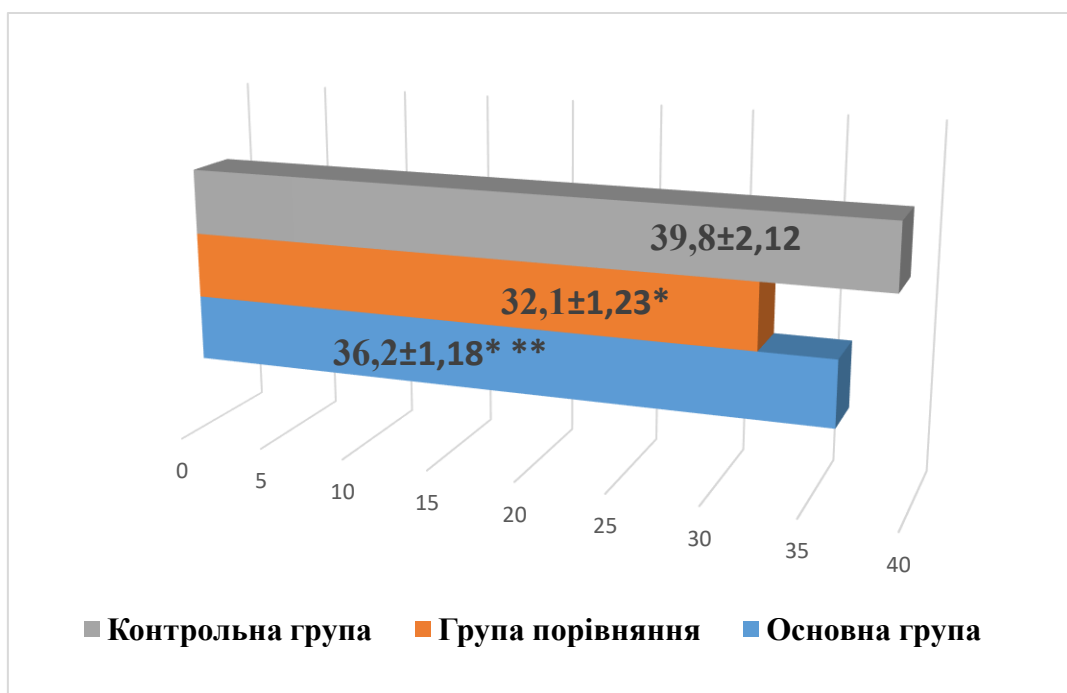


Рис. 3.4. Аналіз середнього значення 25(OH)D у сироватці крові дітей залежно від групи їх обстеження (нг/мл).

Примітки: *вірогідна відмінність між показником середнього значення 25(OH)D у дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$); **вірогідна відмінність між показником середнього значення 25(OH)D у дітей основної групи щодо показника дітей групи порівняння, ($p < 0,05$).

Нами не виявлено достовірної відмінності рівня вітаміну D при його недостатності залежно від групи обстеження дітей, хворих на бронхіоліт,

(рис.3.5). Так, у дітей основної групи рівень вітаміну D при його недостатності становив $23,5 \pm 0,82$ нг/мл та у дітей групи порівняння набував значення $22,38 \pm 1,21$ нг/мл, $p = 0,056$. Разом із тим, рівень вітаміну D при його недостатності у дітей, хворих на бронхіоліт був вірогідно нижчим за даний показник у дітей контрольної групи ($28,4 \pm 1,23$) нг/мл, OR=2,1; 95 % CI 1,54 - 4,1; $p < 0,05$.

Наразі, встановлено достовірно вищі значення вітаміну D при його дефіциті у дітей основної групи ($17,4 \pm 1,81$) нг/мл в порівнянні з таким показником ($11,8 \pm 2,31$) нг/мл у дітей групи порівняння, OR=3,34; 95 % CI 2,01 - 6,98; $p < 0,05$.

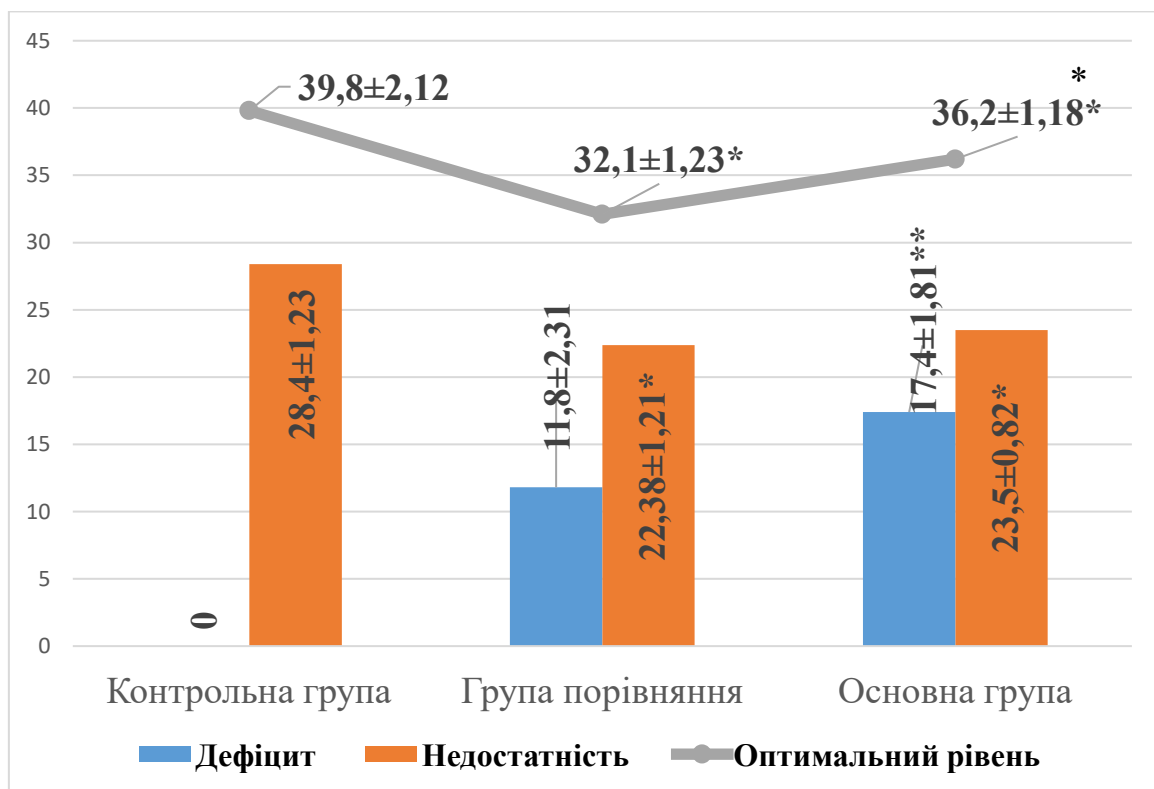


Рис. 3.5. Аналіз рівня вітаміну D у сироватці крові дітей малюкового віку залежно від групи їх обстеження (нг/мл).

Примітки: *вірогідна відмінність між показником рівня вітаміну D у дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$);

**вірогідна відмінність між показником рівня вітаміну D у дітей основної групи щодо показника дітей групи порівняння, ($p < 0,05$).

У подальшому дослідженні нами проведений аналіз статусу вітаміну D у обстежених дітей, хворих на бронхіоліт, залежно від їх віку (рис.3.6 та 3.7).

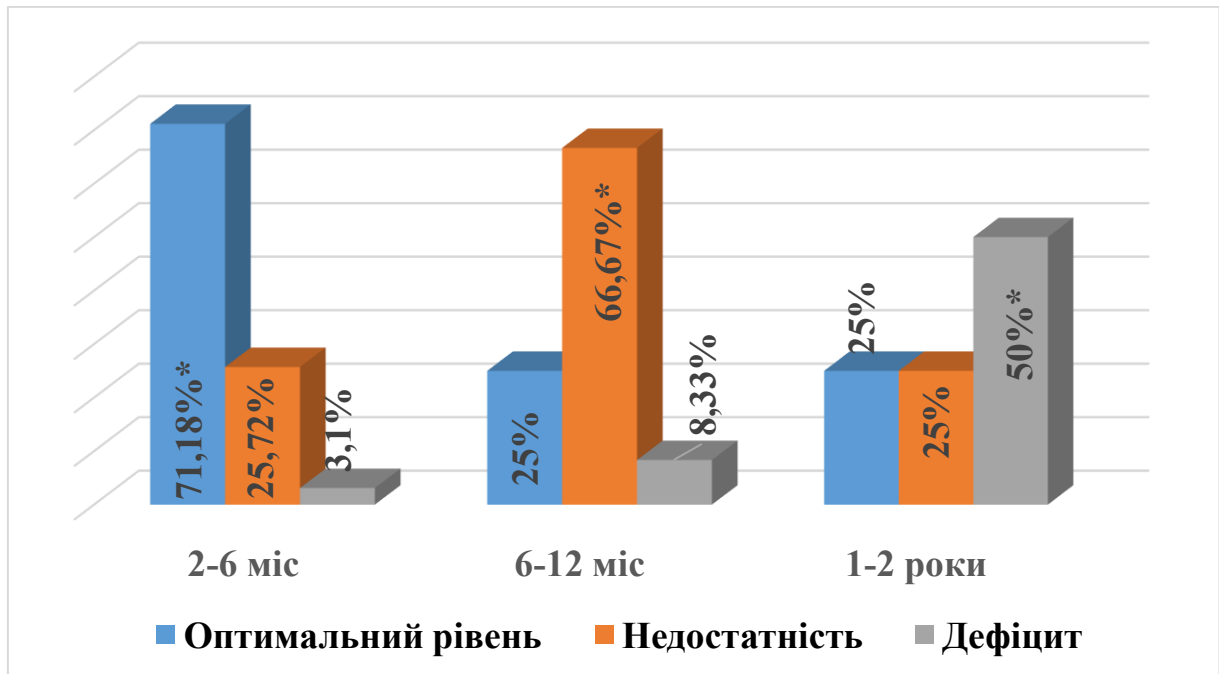


Рис. 3.6. Аналіз статусу вітаміну D у обстежених дітей основної групи залежно від віку $P \pm m$ (%).

Примітка.* вірогідна відмінність по відношенню до інших вікових груп, $p < 0,05$.

Згідно отриманих даних, серед дітей, хворих на бронхіоліт, віком від 1 до 2 років переважав дефіцит вітаміну D, незалежно від групи обстеження, на відміну від вікової категорії 6-12 міс., у яких переважала його недостатність, $OR=2,32$; 95 % CI 1,44 - 5,52; $p < 0,05$. Водночас, серед дітей віком 2-6 міс., незалежно від групи обстеження, переважав оптимальний рівень вітаміну D, $p=0,034$.

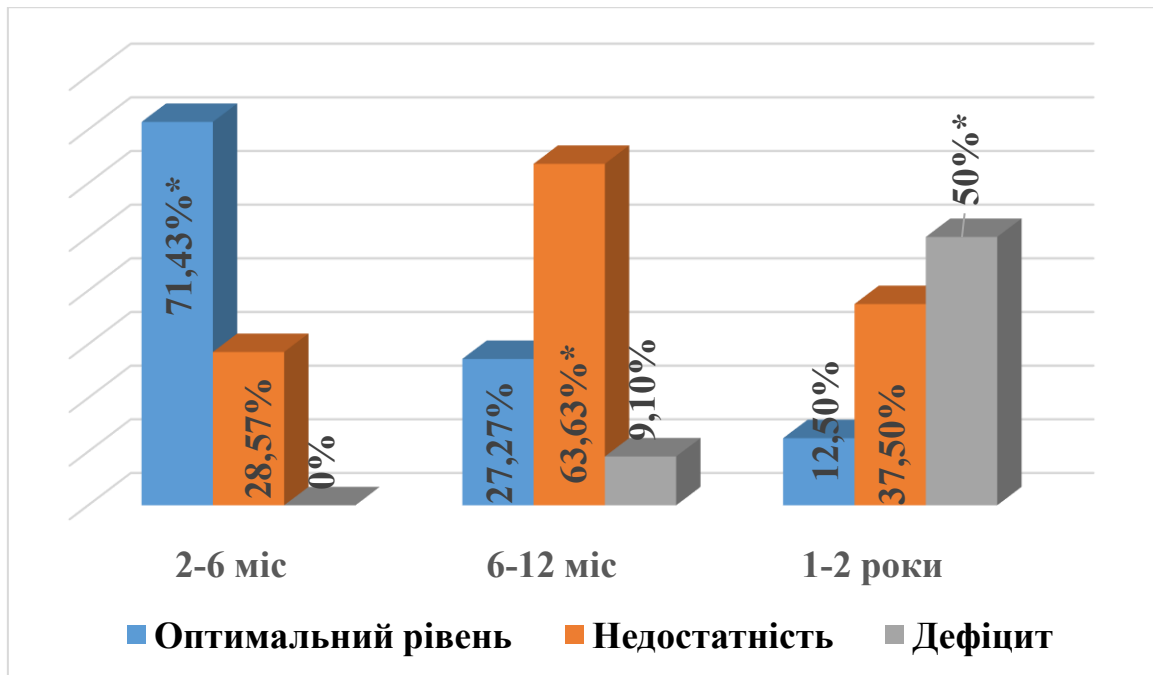


Рис. 3.7. Аналіз статусу вітаміну D у дітей групи порівняння, залежно від віку $P \pm m$ (%).

Примітка.* вірогідна відмінність по відношенню до інших вікових груп, $p < 0,05$.

Таким чином, нами проведений аналіз зв'язку між рівнем вітаміну D і бронхіолітом у дітей малюкового віку. У нашому дослідженні рівень вітаміну D у групі дітей, хворих на бронхіоліт, достовірно відрізнявся від такого в групі дітей контрольної групи. Забезпеченість вітаміном D залежала від віку дітей.

3.2 Аналіз рівня васкулярної молекули клітинної адгезії – 1, сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт

Респіраторний епітелій, вибірково проникний бар'єр, що відокремлює дихальні шляхи від підслизової оболонки, інтерстицію легень та судинної системи, діє як бар'єр для проникнення вірусів, бактерій та алергенів [123].

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. При запаленні

транспорт лейкоцитів регулюється складними та скоординованими діями багатьох молекулярних медіаторів, включаючи молекули клітинної адгезії. Однією із цих молекул адгезії є васкулярна молекула клітинної адгезії -1 (VCAM-1). Згідно даних сучасної літератури, VCAM-1 є регулятором адгезії лейкоцитів і трансендотеліальної міграції, а вплив інфекційного чинника підвищує експресію даної молекули на респіраторному епітелії шляхом підтримки лейкоцитарної інфільтрації [67].

Основними функціями сироваткового клубоподібного білка (CC16) є забезпечення протизапальної та антиоксидантної дії в епітеліальних клітинах респіраторного епітелію. Відомо, що сироватковий клубоподібний білок (CC16) підтримує гомеостаз епітелію дихальних шляхів і має протизапальну дію у бронхіолярному епітелію, який піддається впливу вірусів, бактерій та алергенів [165]. Дефіцит білка CC16 пов'язаний із підвищеною сприйнятливістю до пошкоджень бронхіолярного епітелію через розвиток запалення дихальних шляхів і появою гіперреактивності бронхів у дітей [120].

Саме з цієї причини наступною частиною нашої роботи було визначення рівня VCAM-1 та сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові обстежених дітей з метою комплексної оцінки маркерів пошкодження бронхіолярного епітелію та ендотеліальної дисфункції у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт.

Наразі, ми також прагнули визначити, чи може CC16 бути біомаркером тяжкості пошкодження епітелію при гострому бронхіоліті і рецидивуючих хрипів у майбутньому.

Нами встановлено, що рівень VCAM-1 ($85,8 \pm 1,12$) нг/мл у дітей, хворих на бронхіоліт достовірно перевищував та був у 2,1 рази вищий за такий у дітей контрольної групи, OR= 3,2; 95 % CI, 1,59–6,38, $p < 0,05$.

При проведенні дослідження встановлено, що найвищий рівень VCAM-1 у сироватці крові спостерігався у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом, середнє значення ($164,9 \pm 1,1$) нг/мл, який був у 2,97 рази вищим від такого у

дітей, хворих на бронхіоліт, без обтяженого алергологічного анамнезу ($55,5 \pm 1,12$) нг/мл, OR= 3,5; 95 % CI, 2,11– 8,12, $p < 0,05$, (рис.3.8).

Необхідно зазначити, що нами вперше визначені референтні значення VCAM-1 ($41,6 \pm 1,32$ нг/мл) у сироватці крові здорових дітей малюкового віку, які становили контрольну групу.

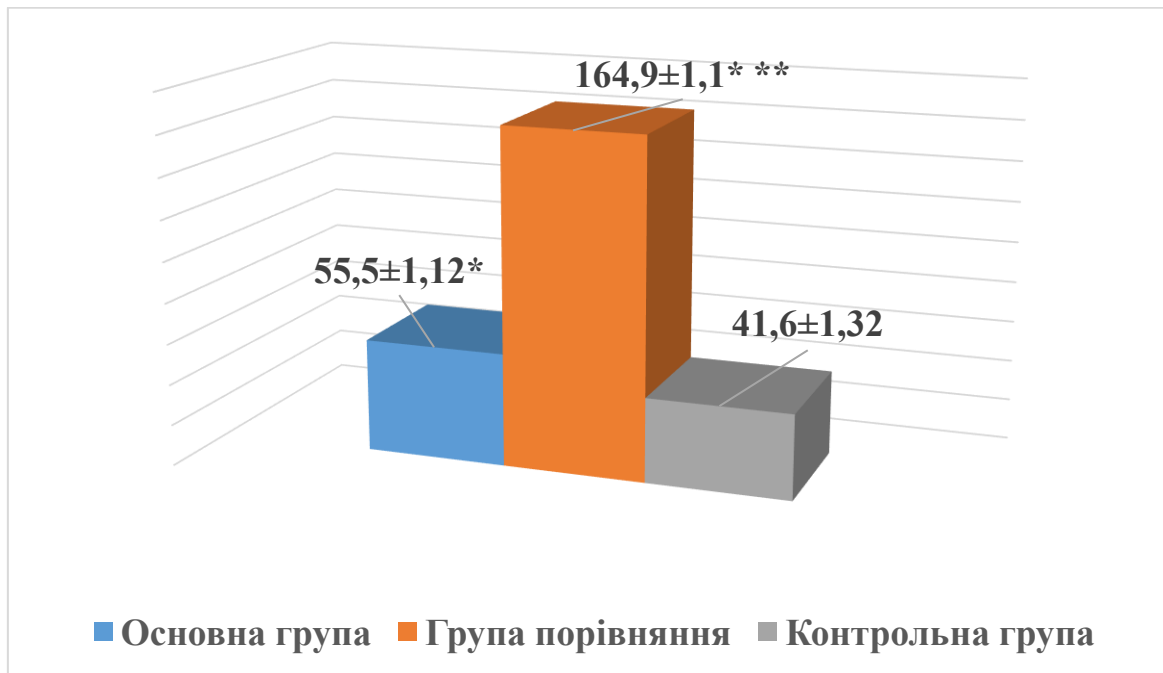


Рис.3.8. Аналіз середнього рівня VCAM-1 у сироватці крові обстежених дітей (нг/мл).

Примітки: *вірогідна відмінність середнього значення VCAM-1 у дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$);

**вірогідна відмінність середнього значення VCAM-1 у дітей групи порівняння щодо інших груп обстеження, ($p < 0,05$).

Необхідно зазначити, що у більшості дітей основної групи 25 ($73,5 \pm 1,68$) % обстежених рівень VCAM-1 був у межах референтних показників із його середнім значенням ($46,2 \pm 2,34$) нг/мл, (табл. 3.3). Тоді як, лише у 9 ($26,5 \pm 3,24$) % дітей визначався підвищений рівень VCAM-1 із його середнім значенням ($76,8 \pm 2,48$) нг/мл та у 1,8 рази перевищував такий показник дітей контрольної групи, (OR=2,6; 95 % CI 1,58 - 6,23; $p < 0,05$).

Щодо дітей групи порівняння, то у більшості 26 ($78,7 \pm 2,73$) % дітей рівень VCAM-1 був підвищений, із його середнім значенням ($247,7 \pm 1,82$) нг/мл та у 3,15 рази перевищував показник дітей основної групи, OR= 4,41; 95 % CI 2,18–7,92, $p < 0,05$, (рис.3.9). Тоді як, лише у 7 ($21,3 \pm 4,46$) % дітей групи порівняння рівень VCAM-1 був у межах референтних значень із його середнім рівнем ($58,2 \pm 2,12$) нг/мл, однак у 1,3 рази перевищував показник дітей основної групи, (OR=4,2; 95 % CI 1,19 - 9,38; $p < 0,05$). Крім того, середній рівень VCAM-1 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, із обтяженим алергологічним анамнезом, який був у межах референтних значень, достовірно перевищував такий у осіб контрольної групи, (OR=2,39; 95 % CI 1,56 - 8,8; $p < 0,05$).

Таблиця 3.3

Характеристика результатів визначення рівня VCAM-1 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, $P \pm m$ (%).

Показник VCAM-1 (нг/мл)	Діти, хворі на бронхіоліт				Контрольна група (n=25)
	Основна група (n=34)		Група порівняння (n=33)		
	% (n)	нг/мл	%	нг/мл	
Референтне значення VCAM-1	73,5±1,68 (n=25)	46,2±2,34	21,3±4,46 (n=7)	58,2±2,12* **	41,6±1,32 (нг/мл)
Підвищений рівень VCAM-1	26,5±3,24 (n=9)	76,8±2,48 *	78,7±2,73 (n=26)	247,7±1,82 * **	

Примітки: * вірогідна відмінність референтного значення VCAM-1 у дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

** вірогідна відмінність рівня VCAM-1 у дітей групи порівняння, щодо інших груп обстеження, ($p < 0,001$).

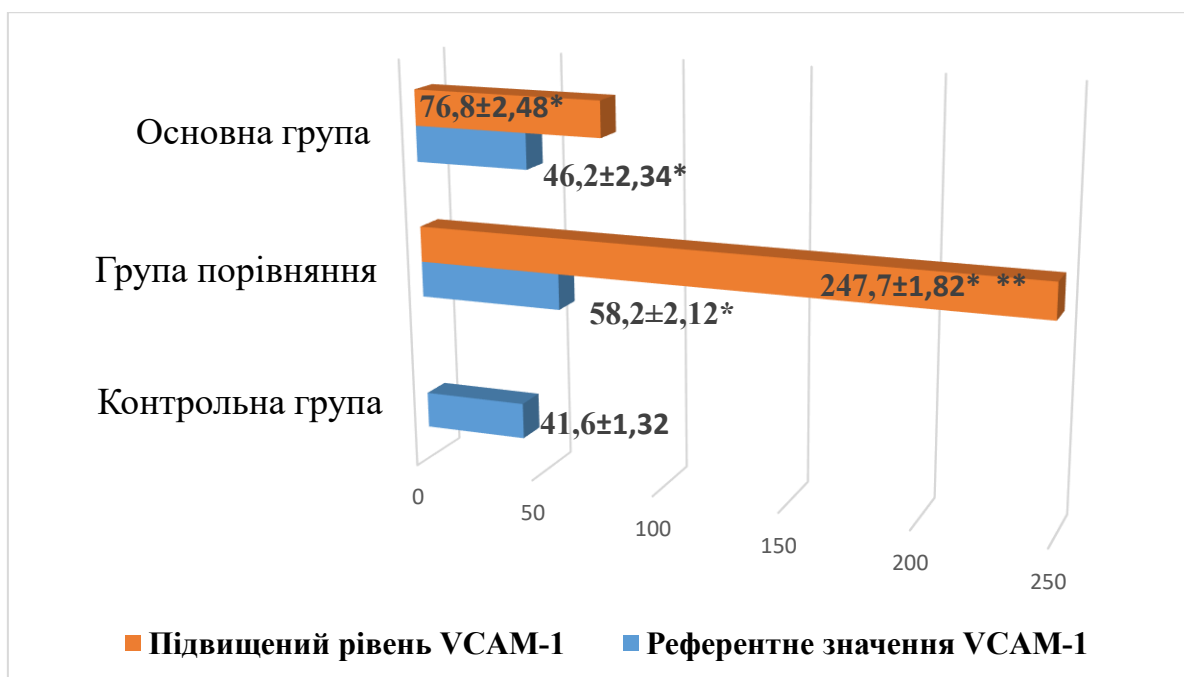


Рис. 3.9. Аналіз рівня VCAM-1 у сироватці крові залежно від групи обстеження (нг/мл).

Примітки: *вірогідна відмінність рівня VCAM-1 у дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$);

**вірогідна відмінність рівня VCAM-1 у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, щодо показника інших груп, ($p < 0,05$).

Наступним кроком нашого дослідження було визначення середнього рівня VCAM-1 у сироватці крові залежно від віку дітей, хворих на бронхіоліт, (рис. 3.10).

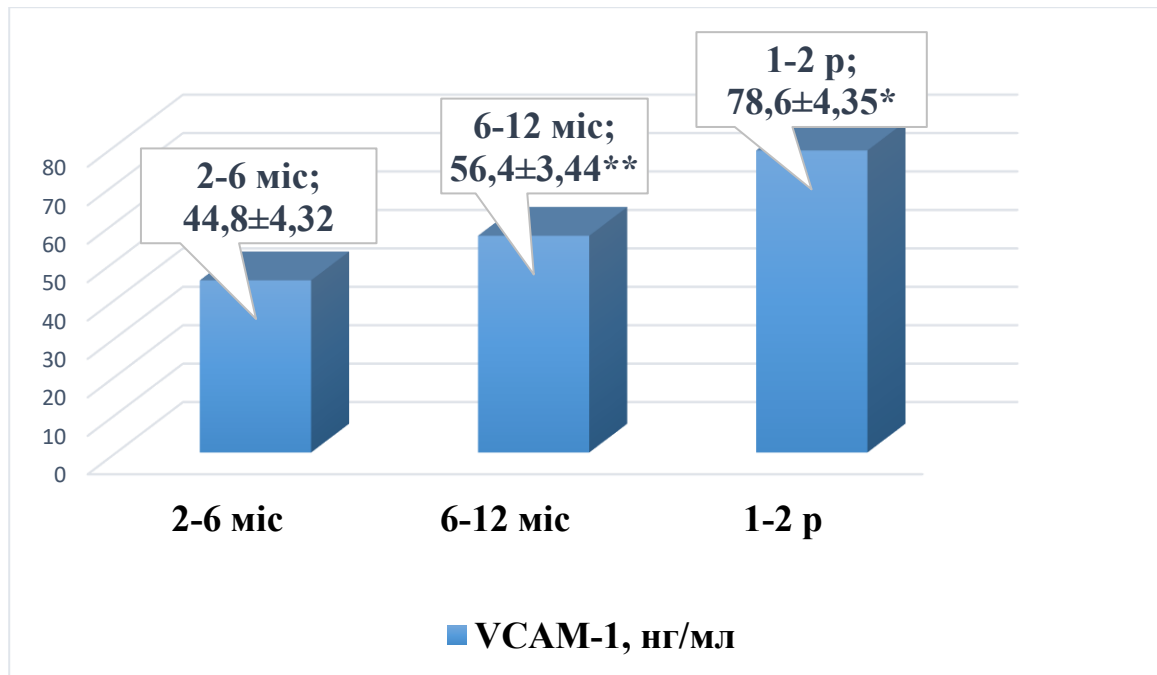


Рис. 3.10. Аналіз рівня VCAM-1 залежно від віку дітей, хворих на бронхіоліт.

Примітки: *вірогідна відмінність середнього рівня VCAM-1 у сироватці крові дітей віком від 1 до 2 років, щодо інших вікових категорій, ($p = 1,321$).

**вірогідна відмінність середнього рівня VCAM-1 у сироватці крові дітей віком 6-12 місяців, щодо вікової категорії 2-6міс., ($p = 0,001$).

Згідно із отриманих результатів обстеження, вікова залежність рівня VCAM-1 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, а саме його рівень достовірно збільшувався із віком обстежених. Так, рівень VCAM-1 у сироватці крові дітей віком 1 – 2 роки був вірогідно вищим ($78,6 \pm 4,35$) нг/мл, ($OR=2,37$; 95 % CI 2,87 - 6,76; $p < 0,05$), ніж у дітей віком 6 – 12 міс. ($56,4 \pm 3,44$) нг/мл, ($OR=1,84$; 95 % CI 1,35 - 5,24; $p < 0,05$) та у дітей, віком 2 – 6 міс. ($44,8 \pm 4,32$) нг/мл, ($OR=2,42$; 95 % CI 1,91 - 5,74; $p < 0,05$).

У подальшому нашого дослідження був проведений аналіз рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові обстежених дітей, (рис.3.11). Встановлено, що середній рівень білка CC16 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт становив $33,2 \pm 1,12$ нг/мл та був у 2 рази вищим відносно показника дітей контрольної групи ($16,2 \pm 2,43$) нг/мл, ($p=0,004$). Нами також встановлено, що у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного

анамнезу, середній рівень білка СС16 становив ($41,2 \pm 1,24$) нг/мл та був у 1,8 рази достовірно вищим, ніж у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, ($22,8 \pm 1,64$) нг/мл, ($OR=2,6$; 95 % CI 2,24 – 6,28, $p < 0,05$).

Нами вперше визначені референтні значення сироваткового клубоподібного білка (СС16) ($16,2 \pm 2,43$) нг/мл у сироватці крові здорових дітей малюкового віку, які становили контрольну групу.

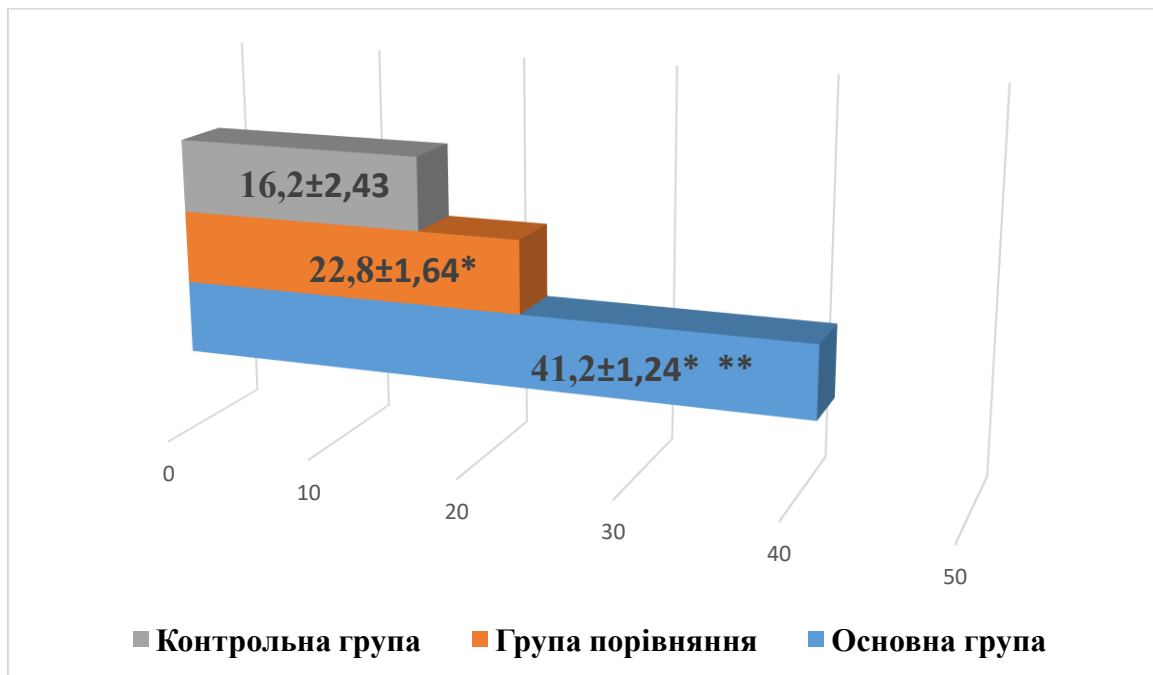


Рис.3.11. Аналіз середнього рівня сироваткового клубоподібного білка (СС16) у сироватці крові обстежених дітей (нг/мл).

Примітки: *вірогідна відмінність середнього значення білка СС16 у дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$);

**вірогідна відмінність середнього значення білка СС16 у дітей основної групи щодо показника дітей групи порівняння, ($p < 0,05$).

Необхідно зазначити, що у більшості дітей основної групи (23 ($67,4 \pm 3,86$) % обстежених) визначався підвищений рівень сироваткового клубоподібного білка (СС16) із його середнім значенням $64,5 \pm 4,48$ нг/мл, (табл.3.4). Тоді як, лише у 11 ($32,6 \pm 4,46$) % дітей основної групи рівень даного білка знаходився у

межах референтних показників із його середнім значенням $18,2 \pm 2,42$ нг/мл, (OR=3,2; 95 % CI 2,4 - 10,8; $p < 0,05$).

Таблиця 3.4

Характеристика результатів визначення рівня сироваткового клубоподібного білка (СС16) у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, нг/мл

Показник Білок СС16 (нг/мл)	Діти, хворі на бронхіоліт				Контрольна група (n=25)
	Основна група (n=34)		Група порівняння (n=33)		
	% (n)	нг/мл	%	нг/мл	
Референтне значення білка СС16	32,6±4,46 (n=11)	18,2±2,42	27,3±4,32 (n=9)	11,6±2,07*	16,2±2,43
Підвищений рівень білка СС16	67,4±3,86 (n=23)	64,5±4,48 * **	-	-	
Знижений рівень білка СС16	-	-	72,7±2,82 (n=24)	9,42±1,54 *	

Примітки: *вірогідна відмінність середнього рівня сироваткового клубоподібного білка (СС16) у дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

** вірогідна відмінність середнього рівня сироваткового клубоподібного білка (СС16) у дітей основної групи щодо групи порівняння, ($p < 0,05$).

Нами також проведений аналіз середнього рівня сироваткового клубоподібного білка (СС16) у дітей групи порівняння, (рис.3.12). Так, встановлено, що у більшості 24 ($72,7 \pm 2,82$) % дітей рівень білка СС16 був зниженим, із його середнім значенням $9,42 \pm 1,54$ нг/мл. Тоді як, лише у 9 ($27,3 \pm 4,32$) % дітей групи порівняння рівень білка СС16 був у межах референтних значень із його середнім значенням $11,6 \pm 2,07$ нг/мл, (OR=2,63; 95 % CI 2,12 - 8,8; $p < 0,05$).

Необхідно звернути увагу, що референтний рівень сироваткового клубоподібного білка (СС16) ($11,6 \pm 2,07$) нг/мл у дітей, хворих на бронхіоліт із

обтяженим алергологічним анамнезом, був вірогідно нижчим у порівнянні із таким дітей контрольної групи, (OR=3,39; 95 % CI 2,44 - 8,86; $p < 0,05$).

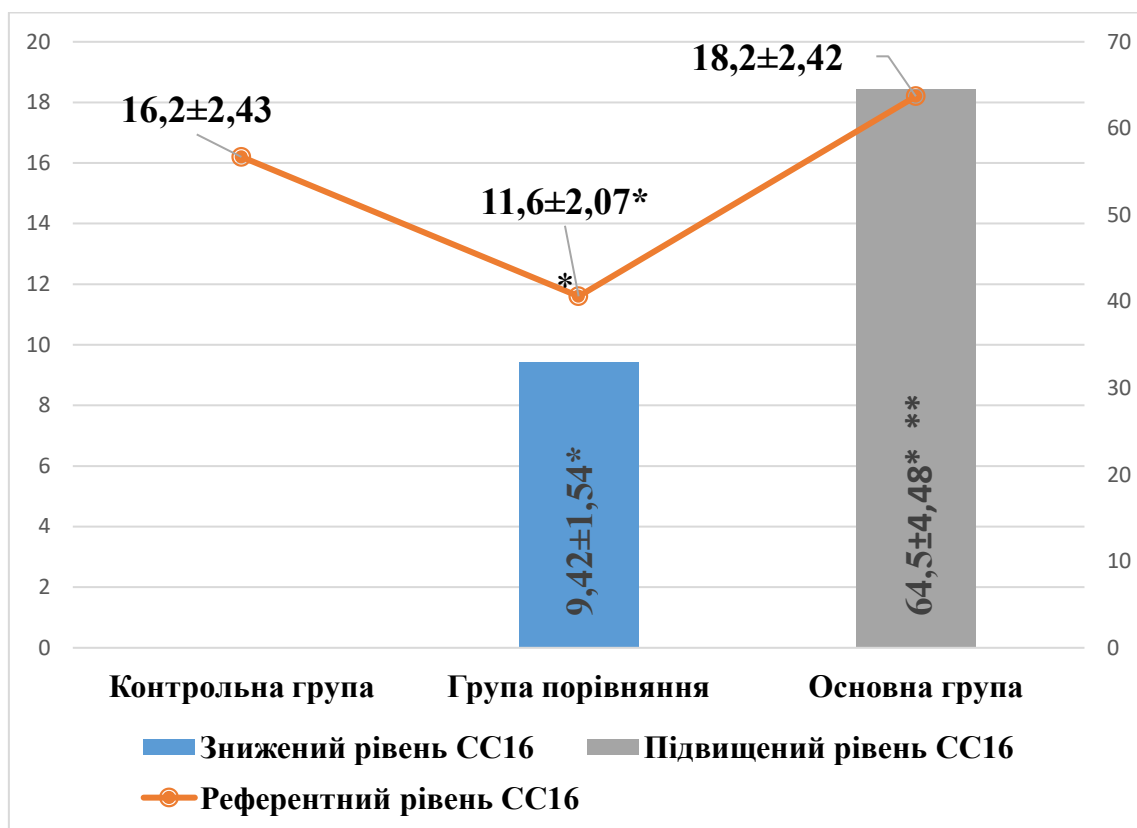


Рис. 3.12. Аналіз рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові залежно від групи обстеження (нг/мл).

Примітки: *вірогідна відмінність рівня білка CC16 у дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

** вірогідна відмінність рівня білка CC16 у дітей основної групи щодо показника дітей інших груп обстеження, ($p < 0,05$).

У ході подальшого дослідження нами був проведений аналіз рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові залежно від віку дітей (рис.3.13). Необхідно зазначити, що середній рівень білка CC16 у сироватці крові зменшувався із віком дітей (OR=3,6; 95 % CI 1,86 - 5,22; $p < 0,05$). Визначено, що у групі дітей, віком 2 – 6 місяців життя, середній рівень білка CC16 ($44,3 \pm 3,51$) нг/мл був достовірно вищим, ніж даний показник у обстежених дітей, віком 1- 2 роки ($24,4 \pm 4,34$) нг/мл, ($p < 0,05$).

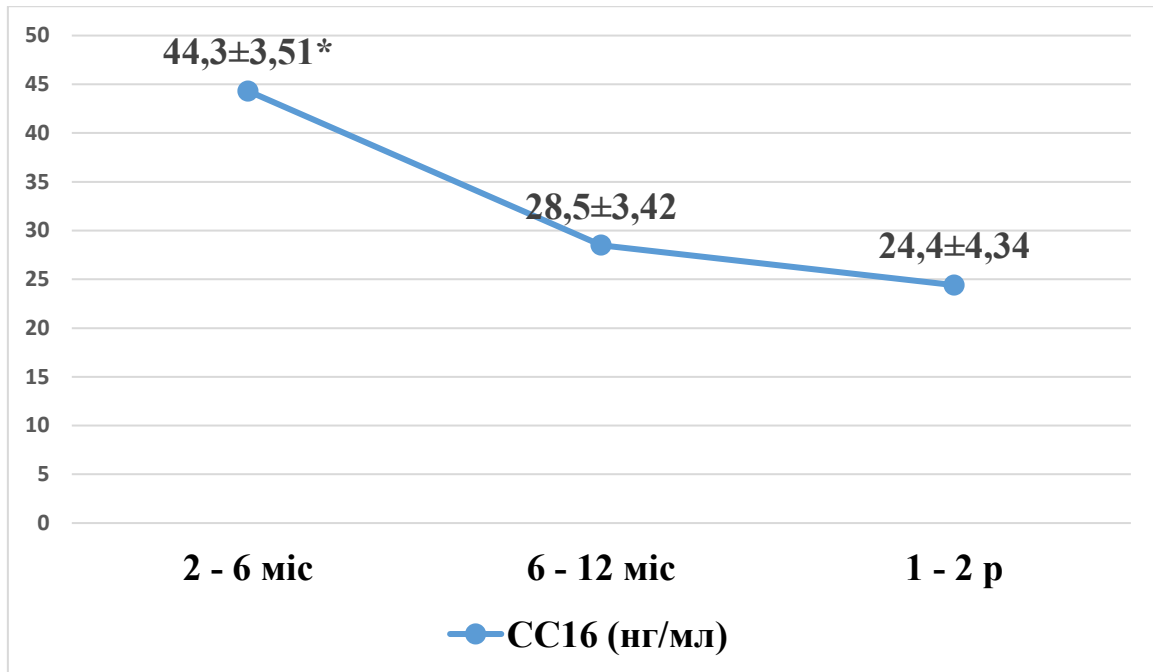


Рис. 3.13. Значення рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові залежно від віку обстежених хворих на бронхіоліт.

Примітка. *вірогідна відмінність у дітей 2 - 6 місяців життя, хворих на бронхіоліт, щодо інших вікових груп, ($p < 0,05$).

Однак, нами не виявлено гендерної вірогідної відмінності середнього рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові обстежених дітей (рис.3.14).

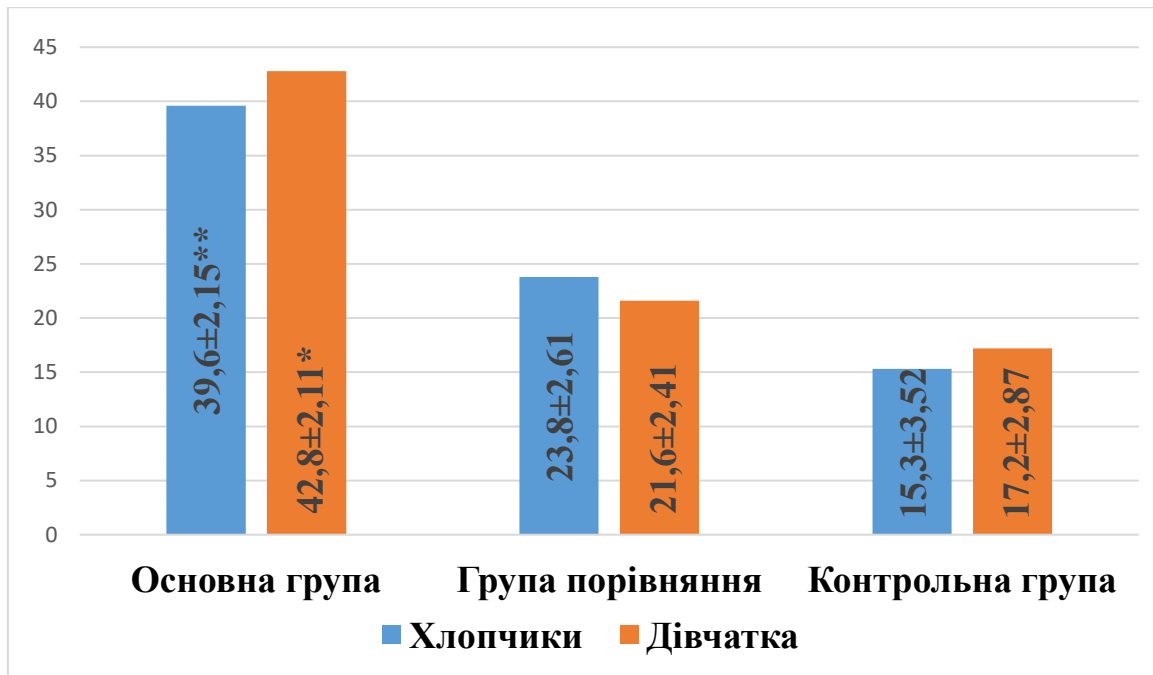


Рис. 3.14. Аналіз рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові обстежених дітей залежно від їх статі.

Примітки: *вірогідна відмінність рівня білка CC16 у дівчаток основної групи по відношенню до показника дівчаток інших груп обстеження, $p=0,034$;

**вірогідна відмінність рівня білка CC16 у хлопчиків основної групи по відношенню до показника хлопчиків інших груп обстеження, $p=0,042$.

У подальшому нами проведений ROC-аналіз діагностичної цінності методу визначення сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт залежно від групи обстеження, (рис.3.15-3.16).

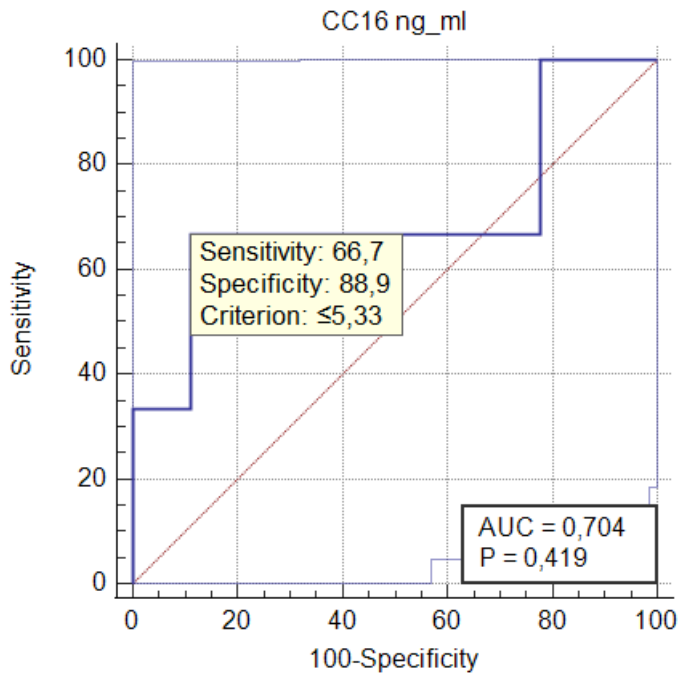


Рис. 3.15. ROC- аналіз діагностичної цінності рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у дітей хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу.

Необхідно зазначити, що у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу чутливість значення білка CC16 становила 66,7 % при специфічності 88,9 %; площа AUC під ROC-кривою склала 0,704 [0,383-0,922 95 % CI], точка відсічки знаходиться на рівні 5,33 нг/мл; діагностична точність (Ac) (69,57 %), прогностичність позитивного результату (PVP) (67,79 %) та прогностичність негативного результату (PVN) (75,00 %).

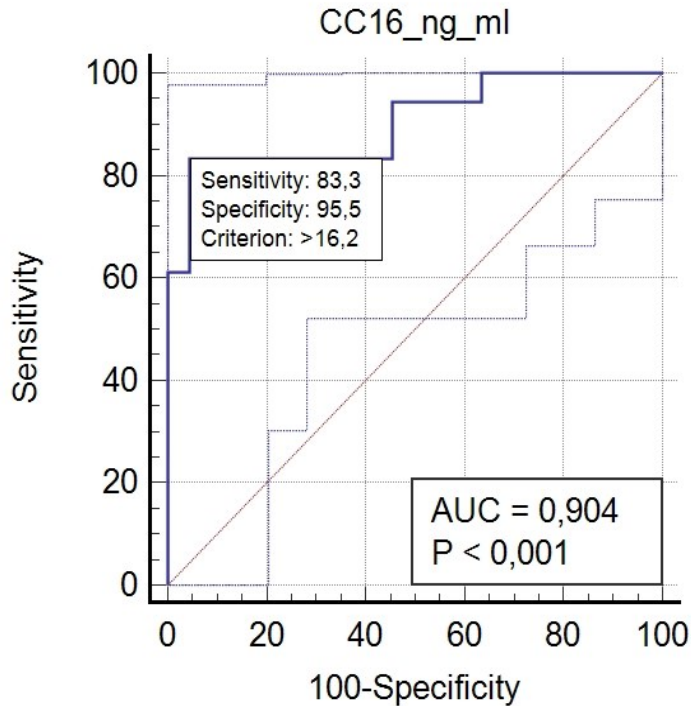


Рис. 3.16. ROC- аналіз діагностичної цінності рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом.

Аналіз оцінки специфічності та чутливості рівня білка CC16 у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом засвідчив, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,904 [0,769-0,974 95 % CI]. Точка відсічки знаходиться на рівні 16,2 нг/мл зі збільшенням чутливості до 83,3 % та специфічності до 95,5 % білка CC16; діагностична точність (Ac) (77,57 %), прогностичність позитивного результату (PVP) (72,51 %) та прогностичність негативного результату (PVN) (83,5 %).

Згідно отриманих даних, визначення рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) є високочутливим та високоспецифічним діагностичним методом, який доцільно використовувати як маркер пошкодження респіраторного епітелію та бронхіальної дисфункції у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, особливо із обтяженим алергологічним анамнезом.

За результатами кореляційного аналізу доведено наявність прямого зв'язку між показником VCAM-1 та білком CC16 у обстежених дітей, хворих на бронхіоліт, (табл.3.5). Достовірно слабкий прямий зв'язок виявлено у дітей основної групи між показником VCAM-1 та білком CC16 ($r_{xy}=0,32$; $p=0,0342$), який посилювався до сильного ($r_{xy}=0,95$; $p=0,0263$) у дітей групи порівняння.

Таблиця 3.5

Характеристика кореляційного аналізу показників VCAM-1 та білка CC16 у дітей, хворих на бронхіоліт

Показник	Основна група (n= 34)	Група порівняння (n= 33)	Контрольна група (n= 25)
VCAM-1 та білок CC16, r_{xy}	0,32*; $p=0,0342$	0,95*; $p=0,0263$	0,09; $p=0,062$

Примітка. * статистично значущі кореляційні зв'язки.

Резюме

Згідно отриманих даних, частота специфічної антенатальної профілактики аліментарного рахіту у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, була достовірно нижчою, ніж у практично здорових дітей, ($p<0,05$).

Нами не виявлено достовірної різниці частоти проведення специфічної постнатальної профілактики аліментарного рахіту залежно від групи обстежених дітей, хворих на бронхіоліт. Аналіз отриманих результатів показав наявність достовірної відмінності середньої тривалості прийому вітаміну D, яка була в 1,5 рази меншою, як у дітей основної групи, так у дітей групи порівняння із терміном прийому профілактичної дози вітаміну D у дітей контрольної групи (OR=2,5; 95 % CI 1,6 - 4,86; $p < 0,05$).

Серед дітей хворих на бронхіоліт зниження забезпеченості вітаміном D, а саме його недостатність, не залежала від групи обстеження дітей, хворих на бронхіоліт ($23,5\pm0,82$ нг/мл та $22,38\pm1,21$ нг/мл відповідно у дітей основної групи та групи порівняння), $p=0,056$. Дефіцит вітаміну D був виявлений у

однакової кількості обстежених як основної групи 4 ($11,76 \pm 2,92$) % дітей, так і групи порівняння 5 ($15,16 \pm 3,14$) % дітей, $p=0,062$.

У нашому дослідженні ми виявили, що вік є фактором ризику низького рівня вітаміну D у дітей малюкового віку. Так, серед дітей, хворих на бронхіоліт, віком від 1 до 2 років, переважав дефіцит вітаміну D ($OR=2,32$; 95 % CI 1,44 - 5,52; $p < 0,05$), незалежно від групи обстеження, на відміну від вікової категорії 6-12 міс., у яких переважала його недостатність, $p<0,05$. Водночас, серед дітей віком 2-6 міс., незалежно від групи обстеження, переважав оптимальний рівень вітаміну D, $p=0,034$.

Своєчасність, повнота профілактики аліментарного рахіту впливала на рівень 25(OH)D у сироватці крові у дітей із бронхіолітом. Таким чином, ця різниця в сироваткових рівнях вітаміну D підкреслює необхідність профілактичних заходів для усунення недостатності, дефіциту вітаміну D у дітей малюкового віку.

Що стосується біохімічного маркера ендотеліальної дисфункції, а саме васкулярної молекули клітинної адгезії-1, то виявлено, що її рівень ($85,8 \pm 1,12$) нг/мл у дітей, хворих на бронхіоліт, достовірно перевищував та був у 2,1 рази вищий за такий у дітей контрольної групи, $OR=3,2$; 95% CI 1,59–6,38, ($p < 0,05$). Окрім того, доведено, що вміст VCAM-1 залежав від групи обстежених дітей. Так, встановлено, що найвищий його рівень у сироватці крові спостерігався у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом ($164,9 \pm 1,1$) нг/мл, середнє значення якого було у 2,97 рази вищим від такого у дітей, хворих на бронхіоліт, без обтяженого алергологічного анамнезу ($55,5 \pm 1,12$) нг/мл, $OR= 3,5$; 95 % CI, 2,11– 8,12, $p < 0,05$.

Середній рівень VCAM-1 у сироватці крові достовірно збільшувався по мірі зростання віку дітей ($p < 0,05$).

Аналіз рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові обстежених дітей, встановив, що середнє його значення ($33,2 \pm 1,12$) нг/мл у дітей, хворих на бронхіоліт, був у 3,7 рази вищим відносно показника дітей контрольної групи ($16,2 \pm 2,43$) нг/мл, ($p=0,004$). Виявлено, що у дітей, хворих на

бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, середній рівень білка CC16 ($41,2 \pm 1,24$) нг/мл був у 1,8 рази достовірно вищим, ніж у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом. ($22,8 \pm 1,64$) нг/мл, (OR=2,6; 95 % CI 2,24 – 6,28, $p < 0,05$).

Підвищений рівень сироваткового клубоподібного білка (CC16) у дітей, хворих на бронхіоліт, може розглядатися як маркер ураження дихальних шляхів. Знижений рівень білка CC16 може свідчити про зниження захисної функції респіраторного епітелію та ендотеліальну дисфункцію.

Визначення рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) є високочутливим та високоспецифічним діагностичним методом, який доцільно використовувати як маркер пошкодження респіраторного епітелію та бронхіальної дисфункції у дітей малюкового віку хворих на бронхіоліт, особливо із обтяженим алергологічним анамнезом (Se 83,3 %; Sp 95,5 %; діагностична точність (Ac) (77,57 %); прогностичність позитивного результату (PVP) (72,51 %); та прогностичність негативного результату (PVN) (83,5 %)).

Визначено, що у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергічним анамнезом наявний сильний прямий зв'язок між рівнем VCAM-1 та білком CC16 у сироватці крові ($r_{xy} = 0,95$; $p = 0,0263$).

Проведений аналіз інтеркореляцій між рівнем VCAM-1 та білком CC16 у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, може свідчити про пошкодження респіраторного епітелію та ендотеліальну дисфункцію, що обґрунтовує доцільність їх визначення.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:

[2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 206].

РОЗДІЛ 4

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ БРОНХІОЛІТІ У ДІТЕЙ МАЛЮКОВОГО ВІКУ

Бронхіоліт залишається клінічним діагнозом, який базується на вивченні анамнестичних даних, встановленні провідних клінічних симптомів та виключенні інших запальних захворювань бронхо-легеневої системи. Актуальним завданням залишається продовження вивчення патогенезу бронхіоліту та пошук діагностичних лабораторних біомаркерів для комплексної оцінки захворювання та його прогнозу. У патогенезі запалення при бронхіоліті вагоме значення відіграють опасисті клітини, нейтрофіли та еозинофіли, які й визначають тяжкість перебігу захворювання [202]. Як наслідок, активація вищевказаних клітин призводить до вивільнення медіаторів, здатних викликати алергічну реакцію негайного або сповільненого типу. Враховуючи ключову роль загального IgE у механізмі розвитку IgE-опосередкованих алергічних реакцій, нас зацікавила його діагностична та прогностична значимість у дітей, хворих на бронхіоліт [114, 197, 271].

Відомо, що 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 [28, 215].

Саме тому, нами поставлено завдання комплексної оцінки маркерів алергічного запалення при бронхіоліті, пошук діагностичних критеріїв ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі. Враховуючи складність оцінки активності алергічного запалення у дітей малюкового віку, на нашу думку, є актуальним дослідження діагностичної та прогностичної значимості рівня загального IgE, еозинофільного катіонного білка (ECP Eosinophil Cationic Protein) та еозинофільного нейротоксину (EDN Eosinophil-Derived Neurotoxin) при бронхіоліті.

4.1 Варіабельність рівня загального IgE, еозинофілів у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт

Враховуючи, що імуноглобулін Е, зв'язуючись з рецепторами, які знаходяться на поверхні опасистих клітин, є тригером вивільнення еозинофілами ECP та EDN, таким чином ініціюючи алергічну реакцію, [108], нами було проведено визначення та аналіз його рівня у сироватці крові обстежених дітей.

У ході дослідження було встановлено достовірну різницю між середніми показниками рівня загального IgE у сироватці крові, який був у 4,8 рази вищим у дітей, хворих на бронхіоліт із його середнім значенням $44,64 \pm 1,12$ МО/мл, ніж у практично здорових дітей контрольної групи ($9,34 \pm 2,31$) МО/мл, (OR=4,67; 95 % CI 2,46 - 9,62; $p < 0,05$).

Варто відмітити, що у переважної більшості дітей 50 (74,63%) хворих на бронхіоліт, рівень загального IgE у сироватці крові знаходився у межах референтних значень ($46,4 \pm 1,28$) МО/мл. Тоді як лише 17 (25,37%) дітей мали підвищений рівень загального IgE у сироватці крові ($68,2 \pm 2,41$) МО/мл (OR=2,68; 95 % CI 1,23 – 4,92; $p < 0,05$).

У подальшому нами проведений аналіз рівня загального IgE у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, залежно від групи дослідження. Так, встановлено, що у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, середній рівень загального IgE ($42,4 \pm 2,12$) МО/мл був достовірно нижчим, у порівнянні із таким показником дітей хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, ($63,8 \pm 1,91$) МО/мл, (OR= 5,24; 95 % CI 2,83 - 6,32, $p < 0,05$), (рис. 4.1). Разом із тим, рівень загального IgE у сироватці крові дітей основної групи мав достовірну відмінність із даним показником дітей контрольної групи, ($p < 0,05$). Наразі, також виявлено, що рівень загального IgE у сироватці крові дітей групи порівняння був у 6,8 разів вищим, ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,05$).

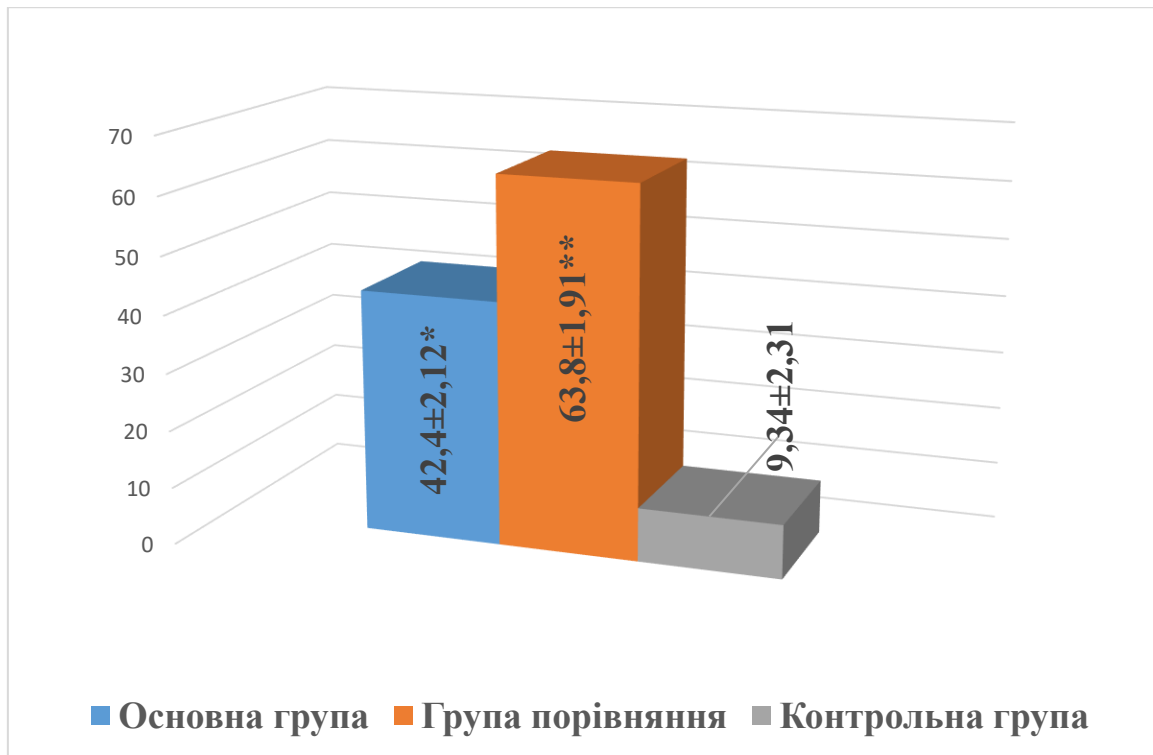


Рис. 4.1. Аналіз середнього рівня загального IgE у сироватці крові обстежених дітей (МО/мл).

Примітки: * вірогідна відмінність середнього значення загального IgE у дітей основної групи щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

** вірогідна відмінність середнього значення загального IgE у дітей групи порівняння щодо показника дітей інших груп обстеження, ($p < 0,05$).

У ході дослідження було також встановлено, що у більшості 27 ($79,4 \pm 3,66$) % дітей, хворих на бронхіліт без обтяженого алергічного анамнезу, визначався референтний рівень загального IgE у сироватці крові із його середнім значенням $32,8 \pm 1,61$ МО/мл. Тоді як, лише у 7 ($20,6 \pm 4,26$) % дітей основної групи рівень даного показника був у 6,5 разів вищим із його середнім значенням $61,2 \pm 2,24$ МО/мл ($OR=3,58$; 95 % CI 1,42 - 5,74; $p < 0,05$), ніж у дітей контрольної групи, (рис. 4.2), (табл 4.1).

Щодо дітей, хворих на бронхіліт із обтяженим алергічним анамнезом, то у 10 ($30,3 \pm 4,2$) % обстежених визначався підвищений рівень загального IgE із його середнім значенням $76,4 \pm 1,63$ МО/мл та був у 7,7 разів вищим, ніж у дітей

контрольної групи. Необхідно зазначити, що даний показник також достовірно перевищував такий у дітей основної групи ($OR=4,83$; 95 % CI 2,61 - 7,64; $p < 0,05$).

Разом із тим, у решти 23 ($69,7 \pm 4,82$) % дітей групи порівняння рівень загального IgE у сироватці крові був у межах референтних значень ($54,2 \pm 2,41$) МО/мл, однак достовірно вищий, ніж у дітей основної групи, ($OR=4,82$; 95 % CI 2,24 - 5,82; $p < 0,05$).

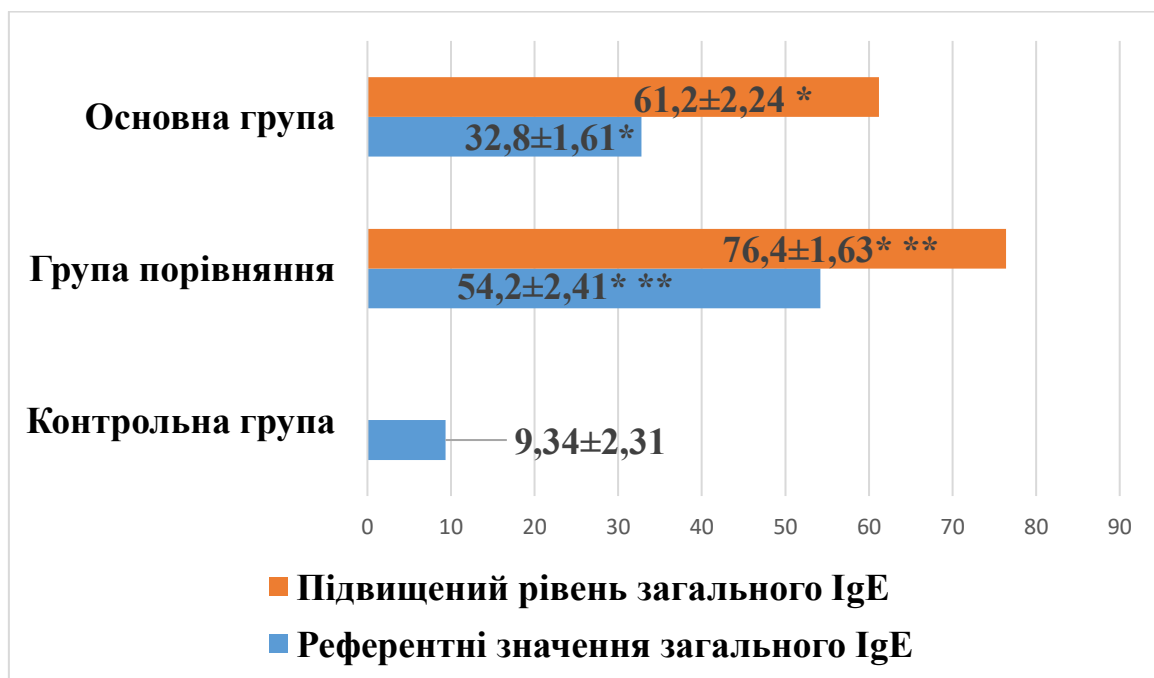


Рис. 4.2. Аналіз показників загального IgE у сироватці крові обстежених дітей (МО/мл).

Примітки: * вірогідна відмінність рівня загального IgE у дітей основної групи, щодо контрольної групи, ($p < 0,05$).

**вірогідна відмінність рівня загального IgE у дітей групи порівняння, щодо основної групи та контрольної групи, ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1

**Характеристика результатів визначення рівня загального IgE
у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт**

Показник IgE (МО/мл)	Діти, хворі на бронхіоліт				Контрольна група (n=25)
	Основна група (n=34)		Група порівняння (n=33)		
	% (n)	МО/мл	%	МО/мл	9,34±2,31 (МО/мл)
Загальний IgE	(n=34)	42,4±2,12	(n=33)	63,8 ± 1,91	
Референтне значення IgE	79,4±3,66 (n=27)	32,8±1,61#	69,7±4,82 (n=23)	54,2±2,41*	
Підвищений рівень IgE	20,6± 4,26 (n=7)	61,2±2,24#	30,3 ± 4,2 (n=10)	76,4±1,63**	

Примітки: * вірогідна відмінність референтного значення загального IgE у дітей групи порівняння, щодо інших груп обстеження, ($p < 0,05$).

** вірогідна відмінність підвищеного рівня загального IgE у дітей групи порівняння, щодо інших груп обстеження, ($p < 0,05$)

вірогідна відмінність рівня загального IgE у дітей основної групи щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

Наступним кроком нашого дослідження було визначення середнього рівня загального IgE у сироватці крові залежно від віку дітей, хворих на бронхіоліт (рис. 4.3).

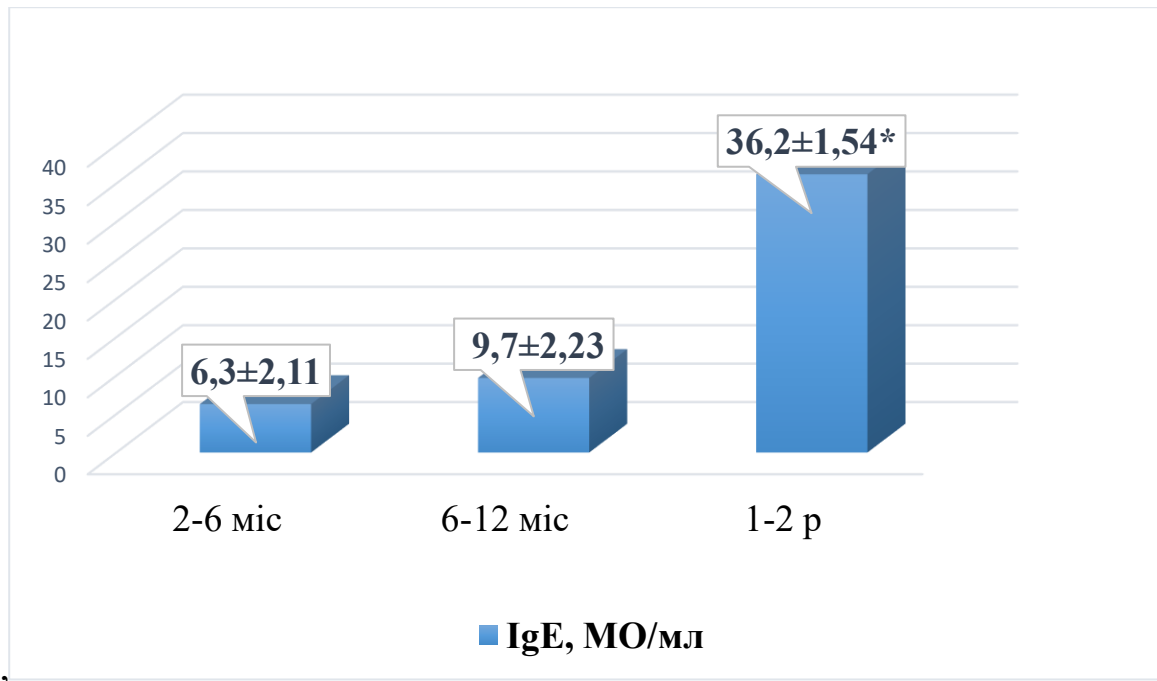


Рис. 4.3. Аналіз рівня загального IgE залежно від віку дітей, хворих на бронхіоліт.

Примітка. *вірогідна відмінність середнього рівня загального IgE у дітей віком від 1 до 2 років, щодо інших вікових категорій, ($p < 0,05$).

У ході дослідження нами виявлено достовірну різницю значення загального IgE у сироватці крові, залежно від віку дітей, хворих на бронхіоліт. Так, у дітей віком від 1 до 2 років життя середнє значення загального IgE у сироватці крові ($36,2 \pm 1,23$) МО/мл було в 3,7 рази вищим, у порівнянні із таким показником дітей віком 6-12 місяців життя та в 5,7 разів вищим, ніж у дітей віком 2-6 місяців життя, ($OR=2,83$; 95 % CI 1,34 - 5,72; $p < 0,05$). Однак, нами не було встановлено гендерної відмінності даного показника в обстежених дітей.

Враховуючи, що в патогенезі алергічного запалення при бронхіоліті вагоме значення відіграють еозинофіли, нами визначено їх рівень у периферичній крові обстежених дітей (рис. 4.4).

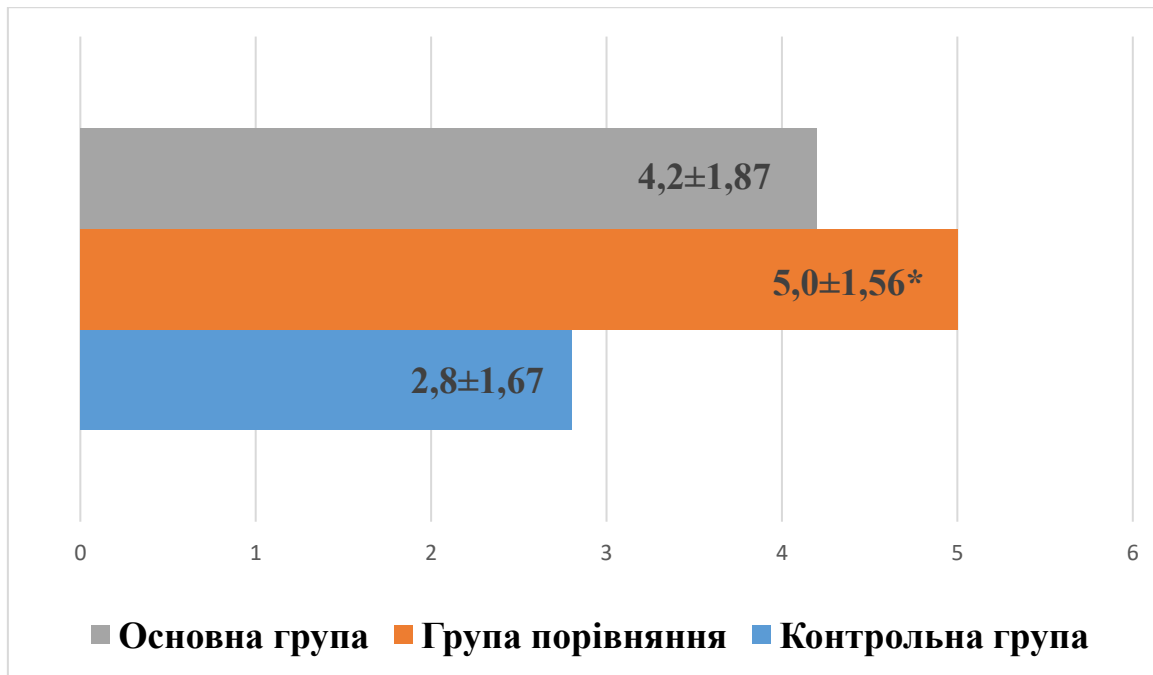


Рис. 4.4. Показники рівня еозинофілів у дітей залежно від групи обстеження.

Примітка. *вірогідна відмінність між показниками у дітей групи порівняння та контрольної групи ($p=0,042$).

Під час проведеного аналізу рівня еозинофілів у периферичній крові встановлено, що у дітей, хворих на бронхіоліт даний показник мав значно ширший діапазон значень Ме (Q1-Q3) (3,46 – 5,75), ($p=0,042$) порівняно із контрольною групою але не виходив за межі референтних значень. Хоча, варто зазначити, що середнє значення еозинофілів у периферичній крові дітей, хворих на бронхіоліт ($4,62 \pm 1,12 \times 10^9/\text{л}$) було достовірно вищим у порівнянні із даним показником дітей контрольної групи, (OR=1,64; 95 % CI 1,23 - 4,28, $p < 0,05$).

Разом із тим, необхідно зазначити, що лише у 12 (17,9 %) обстежених дітей, хворих на бронхіоліт, був підвищений середній вміст еозинофілів ($6,8 \pm 1,73 \times 10^9/\text{л}$) у периферичній крові. Серед дітей із підвищеним вмістом еозинофілів у периферичній крові була майже однакова кількість як і з обтяженим алергологічним анамнезом (6 (8,95 %) обстежених), так і без обтяженого алергологічного анамнезу (5 (7,46 %) хворих).

Неоднозначність отриманих результатів дослідження щодо вмісту загального IgE у сироватці крові та вмісту еозинофілів у периферичній крові обстежених дітей, сприяло пошуку можливих біомаркерів алергічного запалення при бронхіоліті.

4.2 Характеристика еозинофільного катіонного білка при бронхіоліті у дітей малюкового віку

Згідно даних літератури, еозинофільний катіонний білок (ЕСР) стимулює секрецію слизу залозами дихальних шляхів, шляхом вивільнення гістаміну базофілами, тучними клітинами, володіє вираженим прозапальним ефектом та відіграє роль маркера у розвитку алергічного запалення [215]. Вивчення вмісту ЕСР має вагомe значення для розуміння ступеня активації основних прозапальних клітин алергічного запалення, а отже, про тяжкість запального процесу [203].

Саме тому, наступним завданням у дослідженні було визначення та проведення аналізу рівня ЕСР у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт. У ході дослідження встановлено, що середній рівень ЕСР у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, становив $32,3 \pm 1,24$ нг/мл та був у 4 рази вищим відносно показника у дітей контрольної групи ($8,2 \pm 2,32$) нг/мл, ($p=0,042$), ($OR=2,12$; 95 % CI 1,4 - 8,44, $p < 0,05$).

Аналіз середнього рівня ЕСР у сироватці крові залежно від групи дослідження виявив, що у дітей, хворих на бронхіоліт основної групи середній рівень білка ЕСР ($16,5 \pm 1,34$) нг/мл був у 2,9 рази достовірно нижчим, у порівнянні із таким показником, у дітей, хворих на бронхіоліт групи порівняння ($47,2 \pm 1,23$) нг/мл, ($OR=2,32$; 95 % CI 1,68 – 6,93, $p < 0,05$), (рис.4.5).

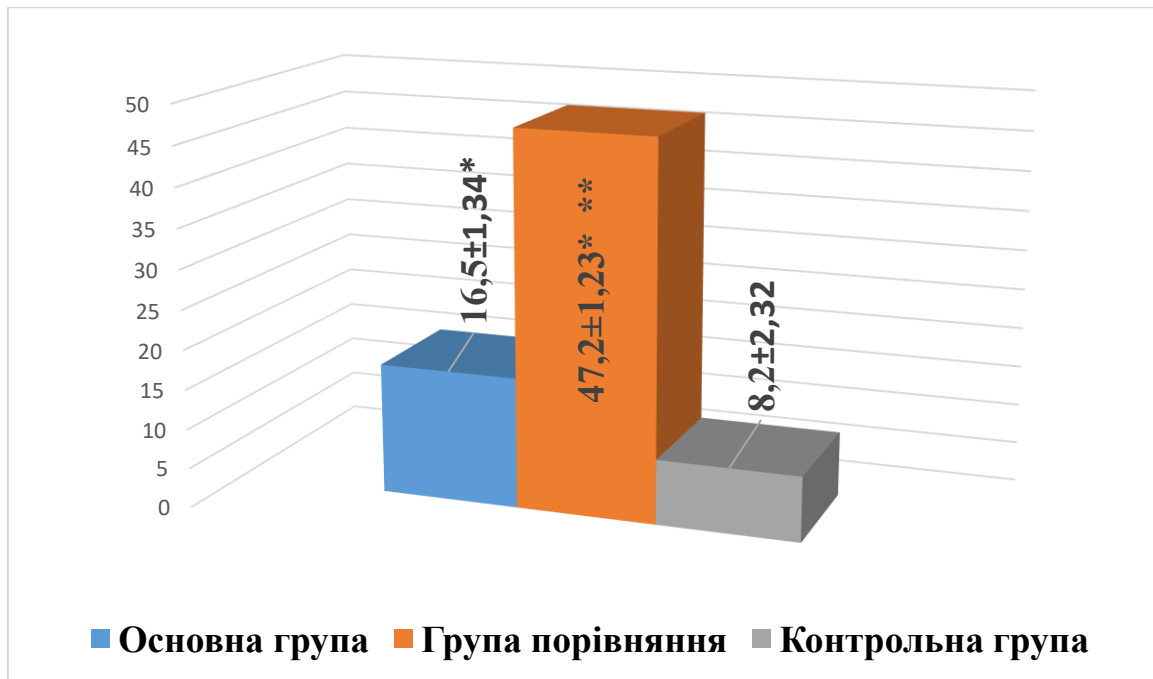


Рис. 4.5. Аналіз середнього рівня ЕСР у сироватці крові обстежених дітей (нг/мл).

Примітки: *вірогідна відмінність середнього значення ЕСР у дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника у дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

** вірогідна відмінність середнього значення ЕСР у дітей групи порівняння щодо основної групи обстеження, ($p < 0,05$).

Необхідно зазначити, що у більшості дітей основної групи 25 ($73,53 \pm 3,66$) % визначався референтний рівень ЕСР із його середнім значенням $9,64 \pm 2,48$ нг/мл, (табл. 4.2). Тоді як, лише у 9 ($26,47 \pm 4,26$) % дітей основної групи рівень даного показника був підвищений із його середнім значенням $28,6 \pm 2,42$ нг/мл, (OR=1,58; 95 % CI 1,21 - 3,65; $p < 0,05$).

Щодо дітей групи порівняння, то у більшості 22 ($66,72 \pm 4,2$) % дітей рівень ЕСР був підвищеним, із його середнім значенням $64,6 \pm 1,34$ нг/мл. У решти 11 ($33,3 \pm 4,82$) % дітей групи порівняння рівень ЕСР був у межах референтних значень із його середнім рівнем $14,4 \pm 2,41$ нг/мл, (OR=2,6; 95 % CI 2,3 - 6,8; $p < 0,05$).

Таблиця 4.2

**Характеристика результатів визначення рівня ЕСР у сироватці крові
дітей, хворих на бронхіоліт, нг/мл**

Показник ЕСР (нг/мл)	Діти, хворі на бронхіоліт				Контрольна група (n=25)
	Основна група (n=34)		Група порівняння (n=33)		
	% (n)	нг/мл	%	нг/мл	8,2±2,32
Загальний рівень ЕСР	(n=34)	16,5±1,34 *	(n=33)	47,2 ±1,23*	
Референтне значення ЕСР	73,53±3,66 (n=25)	9,64± 2,48	33,3±4,82 (n=11)	14,4 ± 2,41 *	
Підвищений рівень ЕСР	26,47±4,26 (n=9)	28,6±2,42 *	66,72±4,2 (n=22)	64,6±1,34* **	

Примітки: * вірогідна відмінність рівня ЕСР у дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

** вірогідна відмінність підвищеного рівня ЕСР у дітей групи порівняння, щодо інших груп обстеження, ($p < 0,05$).

Необхідно звернути увагу, що референтний рівень ЕСР у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, був достовірно вищим у порівнянні із таким дітей контрольної групи ($8,2 \pm 2,32$) нг /мл, (OR=3,12; 95 % CI 2,04 - 5,81; $p < 0,05$), (рис.4.6).

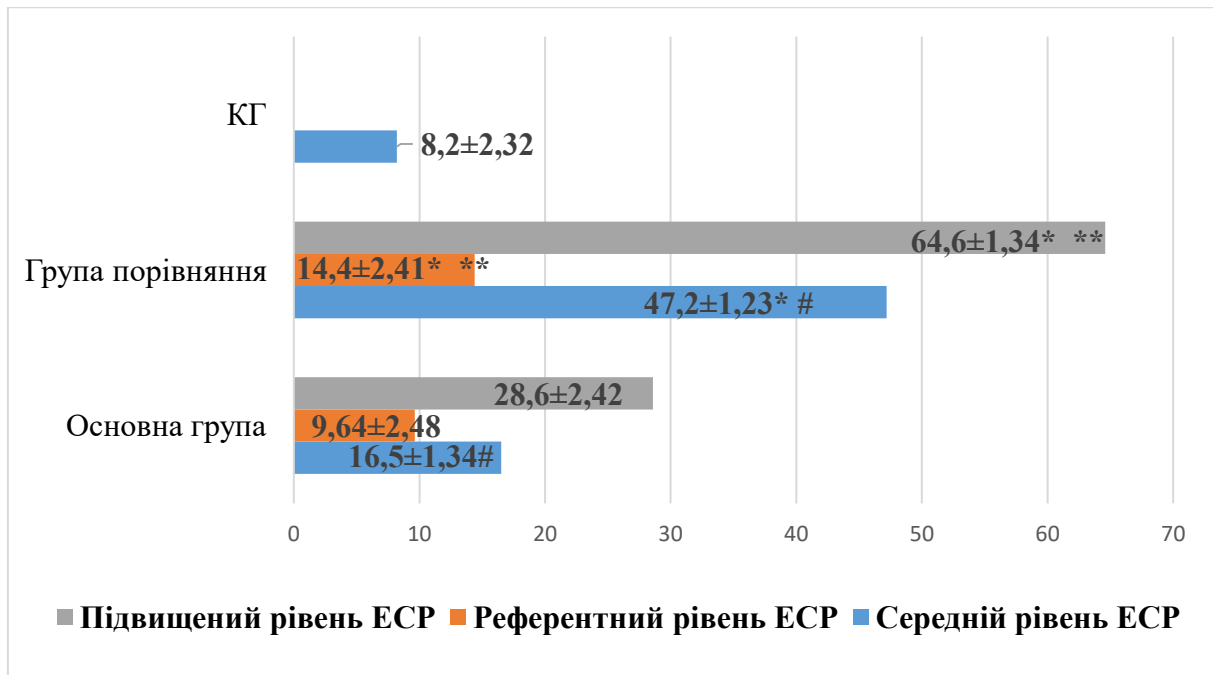


Рис. 4.6. Аналіз середнього рівня ЕСР у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт залежно від групи обстеження (нг/мл).

Примітки: *вірогідна відмінність рівня ЕСР у дітей групи порівняння, щодо показника дітей основної групи, ($p < 0,05$).

** вірогідна відмінність референтного значення ЕСР у дітей групи порівняння щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

вірогідна відмінність середнього рівня ЕСР у дітей, хворих на бронхіоліт, щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

Наступним кроком нашого дослідження було визначення середнього рівня ЕСР у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт залежно від їх віку (рис. 4.7).

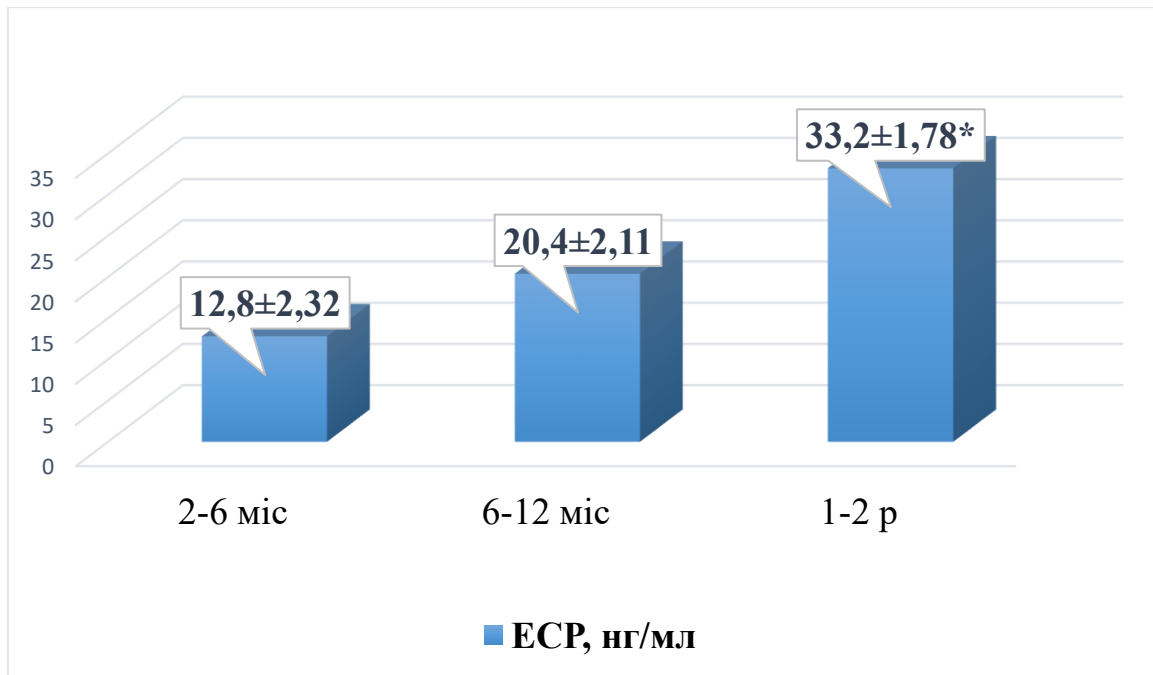
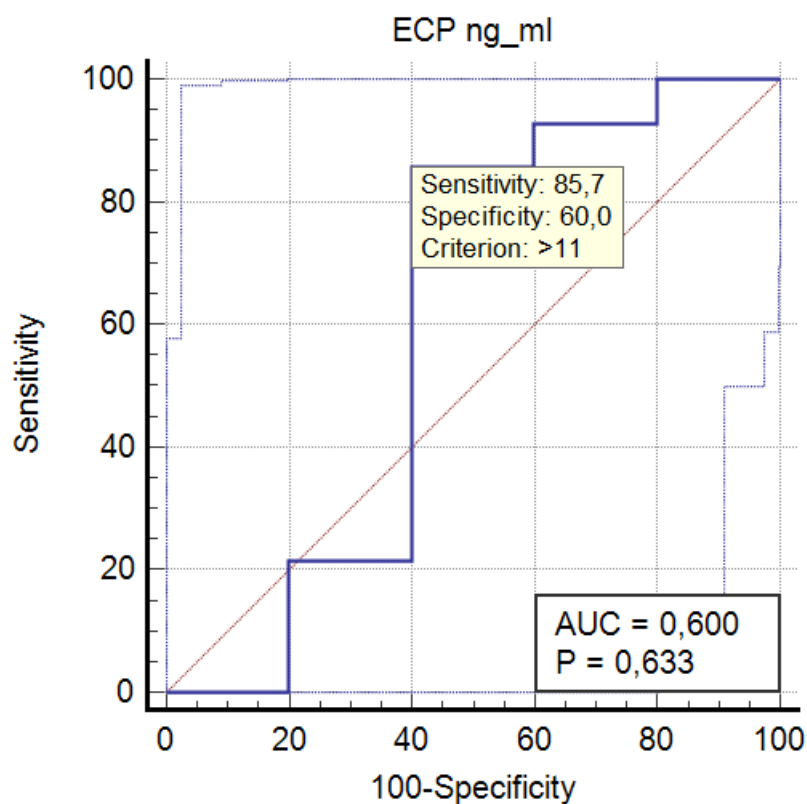


Рис. 4.7. Аналіз рівня ЕСР дітей, хворих на бронхіоліт залежно від віку.

Примітка. *вірогідна відмінність середнього рівня ЕСР у дітей віком від 1 до 2 років, щодо інших вікових груп, ($p < 0,05$).

У ході дослідження нами виявлено достовірну різницю значення ЕСР у сироватці крові, залежно від віку дітей, хворих на бронхіоліт. Так, у дітей віком від 1 до 2 років, середнє значення ЕСР ($33,2 \pm 1,78$) нг/мл було в 1,6 разів вищим, у порівнянні із таким показником дітей вікової групи 6-12 місяців та в 2,6 разів перевищувало такий показник дітей віком 2-6 місяців, ($OR=3,1$; 95 % CI 2,46 - 9,32; $p < 0,05$). Разом із тим, нами не було встановлено гендерної відмінності рівня ЕСР у сироватці крові в обстежених дітей.

У подальшому нами проведений аналіз специфічності та чутливості показника ЕСР у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, (рис.4.8).



Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,600
Standard Error ^a	0,210
95% Confidence interval ^b	0,354 to 0,814
z statistic	0,477
Significance level P (Area=0.5)	0,6332

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Youden index

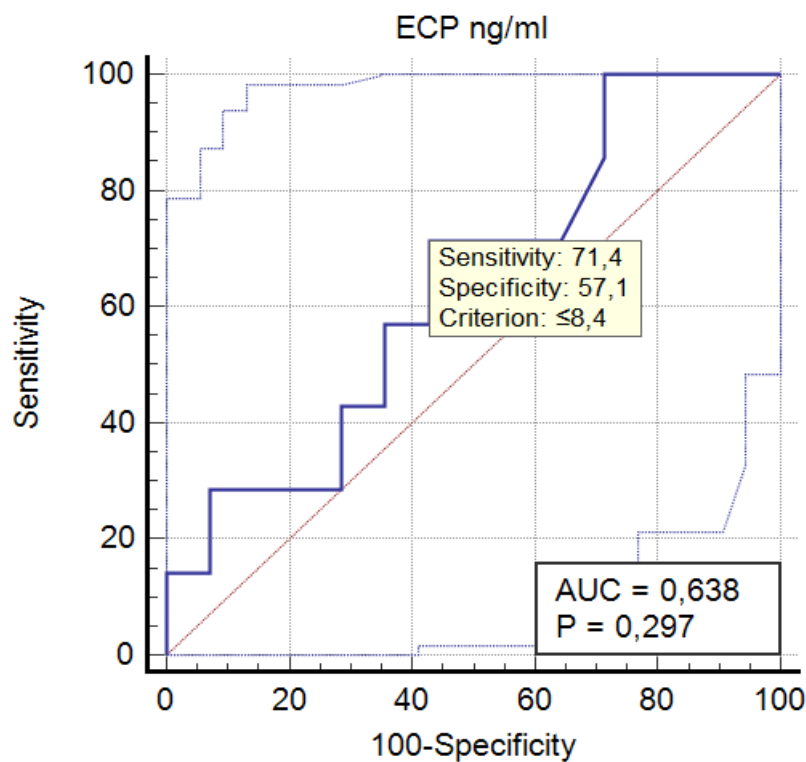
Youden index J	0,4571
Associated criterion	>11
Sensitivity	85,71
Specificity	60,00

Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hide]

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
≥4,6	100,00	76,8 - 100,0	0,00	0,0 - 52,2	1,00	1,00 - 1,00		
>4,6	100,00	76,8 - 100,0	20,00	0,5 - 71,6	1,25	0,81 - 1,94	0,00	
>6,3	92,86	66,1 - 99,8	20,00	0,5 - 71,6	1,16	0,73 - 1,84	0,36	0,027 - 4,70
>6,98	92,86	66,1 - 99,8	40,00	5,3 - 85,3	1,55	0,75 - 3,21	0,18	0,020 - 1,57

Рис. 4.8. ROC-аналіз діагностичної цінності ЕСР у дітей, хворих на бронхіоліт.

Згідно проведеного аналізу оцінки специфічності та чутливості показника вмісту ЕСР в сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,600 [0,354 - 0,814 95 % CI]. Точка відсічки знаходиться на рівні 11 нг/мл (чутливість 85,7 %, специфічність 60 %). Діагностична точність визначення показника становить 72 %; прогностичність позитивного результату (PVP) (71,4 %) та прогностичність негативного результату (PVN) (84,5 %). Результати ROC-аналізу діагностичної цінності методу визначення ЕСР у сироватці крові у дітей, хворих на бронхіоліт залежно від групи дослідження представлено на рис. 4.9 – 4.10.



Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,638
Standard Error ^a	0,132
95% Confidence interval ^b	0,402 to 0,833
z statistic	1,042
Significance level P (Area=0.5)	0,2973

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Youden index

Youden index J	0,2857
Associated criterion	≤8,4
Sensitivity	71,43
Specificity	57,14

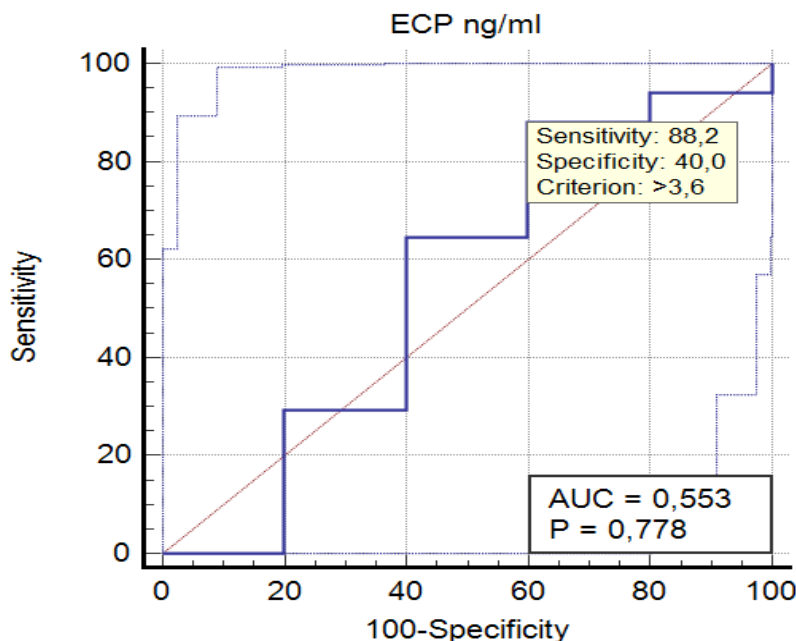
Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hide]

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
<3,7	0,00	0,0 - 41,0	100,00	76,8 - 100,0			1,00	1,00 - 1,00
≤3,7	14,29	0,4 - 57,9	100,00	76,8 - 100,0			0,86	0,63 - 1,16
≤4,4	14,29	0,4 - 57,9	92,86	66,1 - 99,8	2,00	0,15 - 27,45	0,92	0,66 - 1,29
≤5	28,57	3,7 - 71,0	92,86	66,1 - 99,8	4,00	0,43 - 36,92	0,77	0,47 - 1,26

Рис. 4.9 ROC-аналіз діагностичної цінності ЕСР у дітей основної групи.

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту ЕСР в сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, показав що площа AUC під ROC-кривою склала 0,638 [0,402-0,833 95 % CI]. Точка відсічки знаходиться на рівні 8,4 нг/мл (чутливість 71,4 %, специфічність 57,1 %). Однак, діагностична точність показника ЕСР у дітей основної групи знижувалася до 64 %; прогностичність позитивного результату (PVP) (73,08 %) та прогностичність негативного результату (PVN) (75,01 %).

Тоді як у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом зростає чутливість (88,2 %) методу визначення ЕСР зі зниженням його специфічності (40,0%); площа AUC під ROC-кривою склала 0,553 [0,329-0,762 95 % CI], точка відсічки знаходиться на рівні 3,6 нг/мл, (рис.4.10). Наразі, діагностична точність показника ЕСР у дітей групи порівняння становила 77%; прогностичність позитивного результату (PVP) (77,21 %) та прогностичність негативного результату (PVN) (82,21 %).



Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,553
Standard Error ^a	0,187
95% Confidence interval ^b	0,329 to 0,762
z statistic	0,282
Significance level P (Area=0.5)	0,7776

^a DeLong et al., 1988^b Binomial exact**Youden index**

Youden index J	0,2824
Associated criterion	>3,6
Sensitivity	88,24
Specificity	40,00

Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hide]

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
≥2,4	100,00	80,5 - 100,0	0,00	0,0 - 52,2	1,00	1,00 - 1,00		
>2,4	94,12	71,3 - 99,9	0,00	0,0 - 52,2	0,94	0,84 - 1,06		
>3,2	94,12	71,3 - 99,9	20,00	0,5 - 71,6	1,18	0,75 - 1,85	0,29	0,022 - 3,91
>3,4	88,24	63,6 - 98,5	20,00	0,5 - 71,6	1,10	0,69 - 1,77	0,59	0,066 - 5,22

Рис. 4.10 ROC-аналіз діагностичної цінності ЕСР у дітей групи порівняння.

Проведений аналіз діагностичної цінності методу визначення ЕСР у сироватці крові дітей хворих на бронхіоліт показав, що показники AUC у діапазоні 0,8 – 1,0, що відповідає «високій та відмінній якості моделі».

4.3 Аналіз рівня еозинофільного нейротоксину у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт

Відповідно до наукових досліджень, для оцінки алергічного запалення найбільш достовірним та активним біомаркером являється EDN у сироватці крові [142]. Отже, одним із завдань нашого дослідження був аналіз рівня еозинофільного нейротоксину (EDN) у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт.

Виявлено, що загальний рівень EDN у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт був у 2,3 рази вищим ($14,8 \pm 1,12$) нг/мл у порівнянні із таким показником ($6,3 \pm 2,31$) нг/мл у дітей контрольної групи OR=2,3; 95 % CI 1,21–5,34, $p < 0,05$). Необхідно відмітити, що під час проведення дослідження, нами визначені референтні значення EDN ($6,3 \pm 2,31$) нг/мл у сироватці крові здорових дітей малюкового віку, які склали контрольну групу.

Наступним кроком нашого дослідження був аналіз рівня EDN залежно від групи дослідження. Встановлено, що середній рівень EDN у сироватці крові

дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, у 2 рази був нищим із його середнім значенням $6,4 \pm 1,1$ нг/мл, у порівнянні із таким показником у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, $(12,8 \pm 2,3)$ нг/мл, (OR=3,5; 95 % CI 1,62–7,12, $p < 0,05$). Однак, середній рівень EDN у сироватці крові дітей основної групи не мав достовірної різниці від такого у дітей контрольної групи, $p > 0,05$.

Варто зазначити, що у обстежених основної групи майже однаково виявлявся як референтний рівень EDN у 19 ($55,9 \pm 2,24$) % дітей із його середнім значенням $5,6 \pm 2,48$ нг/мл, так і підвищений його рівень у 15 ($44,1 \pm 4,96$) % дітей із середнім значенням $12,6 \pm 2,42$ нг/мл у сироватці крові, (OR=2,1; 95 % CI 1,98 - 4,3; $p < 0,05$), (табл.4.3).

Таблиця 4.3

**Характеристика результатів визначення рівня EDN
у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, нг/мл**

Показник EDN (нг/мл)	Діти, хворі на бронхіоліт				Контрольна група (n=25)
	Основна група (n=34)		Група порівняння (n=33)		
	% (n)	нг/мл	%	нг/мл	6,3 ± 2,31
Загальний EDN	(n=34)	6,4± 1,1	(n=33)	12,8 ± 2,3* **	
Референтне значення EDN	55,9±2,24 (n=19)	5,6±2,48	18,4±4,86 (n=5)	5,8±2,41	
Підвищений рівень EDN	44,11±4,96 (n=15)	12,6±2,42*	84,8 ± 3,6 (n=28)	16,4±1,34* **	

Примітки: * вірогідна відмінність рівня загального EDN у дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

** вірогідна відмінність рівня EDN у дітей групи порівняння щодо показника дітей основної групи, ($p < 0,05$).

Щодо дітей групи порівняння, то у переважної більшості 28 ($84,8 \pm 3,6$) % дітей рівень EDN був підвищеним, із його середнім значенням $16,4 \pm 1,34$ нг/мл. У решти 5 ($18,4 \pm 4,86$) % дітей групи порівняння рівень EDN був у межах референтних значень із його середнім рівнем $5,8 \pm 2,41$ нг/мл, (OR=2,82; 95 % CI 1,3 - 5,6; $p < 0,05$), (рис. 4.11).

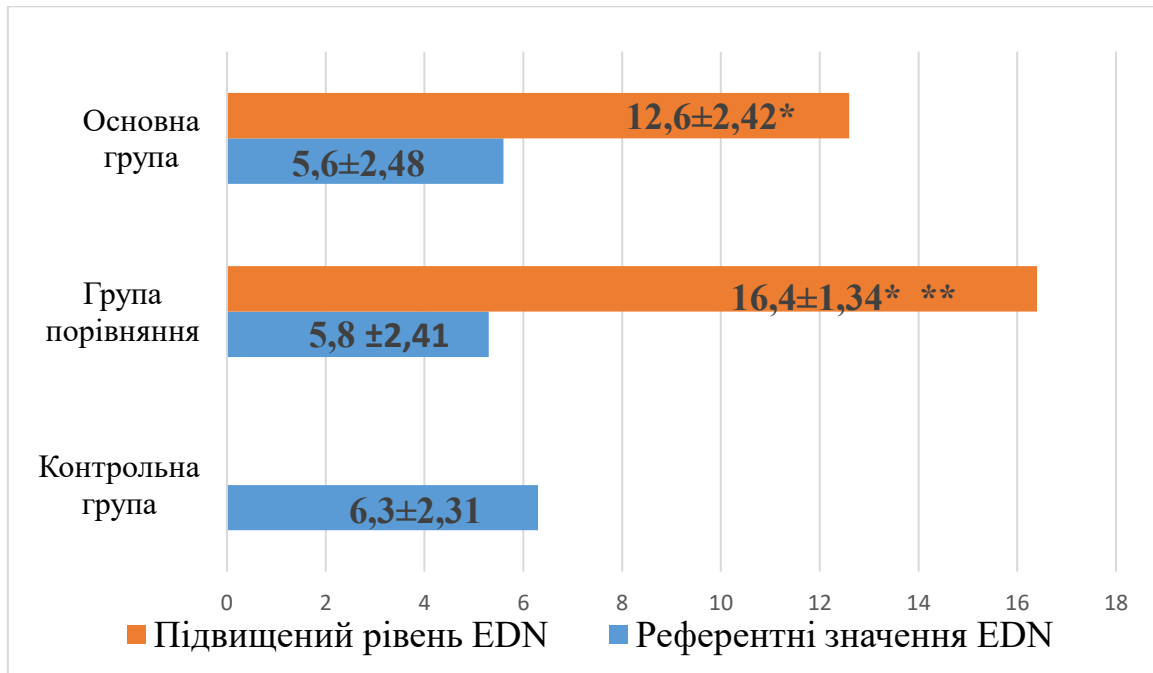


Рис. 4.11. Аналіз рівня EDN у сироватці крові дітей залежно від групи їх обстеження (нг/мл).

Примітки: * вірогідна відмінність рівня EDN у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, ($p < 0,05$).

** вірогідна відмінність рівня EDN у сироватці крові дітей групи порівняння щодо показника дітей основної групи, ($p < 0,05$).

У подальшому нами проведений аналіз рівня EDN у сироватці крові обстежених дітей залежно від їх віку та статі, (рис. 4.12, рис.4.13). Так, було виявлено, що середній рівень EDN у сироватці крові хворих на бронхіоліт дівчаток дещо перевищував такий показник у хлопчиків. Однак, не було встановлено ні гендерної, ні вікової вірогідної різниці даного показника в обстежених дітей залежно від групи дослідження.

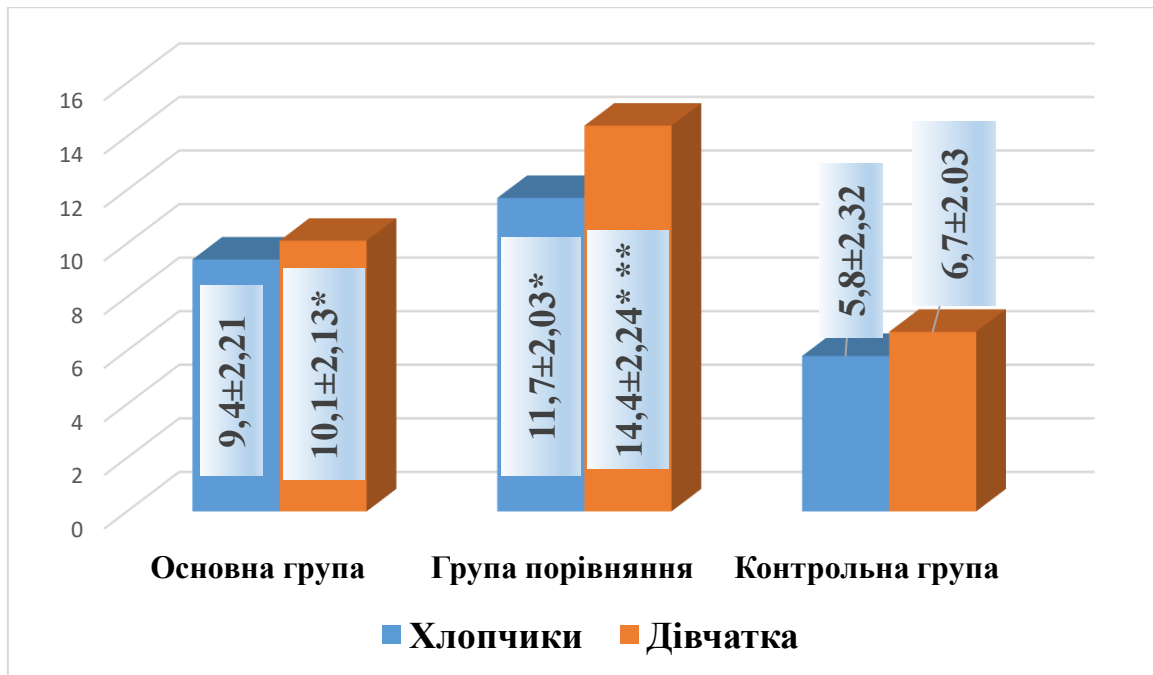


Рис. 4.12. Аналіз середнього рівня EDN у сироватці крові обстежених дітей, хворих на бронхіоліт залежно від гендерної приналежності (нг/мл).

Примітки: * вірогідна відмінність рівня EDN у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт щодо показника дітей контрольної групи, $p=0,043$.

** вірогідна відмінність рівня EDN у сироватці крові дівчаток групи порівняння щодо показника дітей основної групи, $p=0,047$.

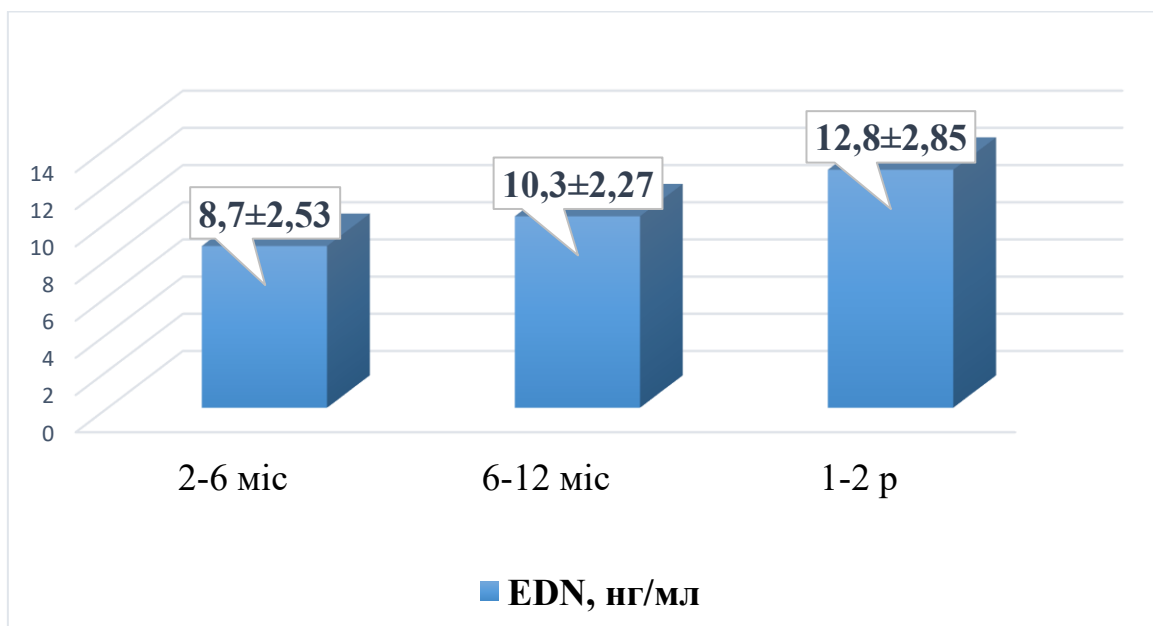
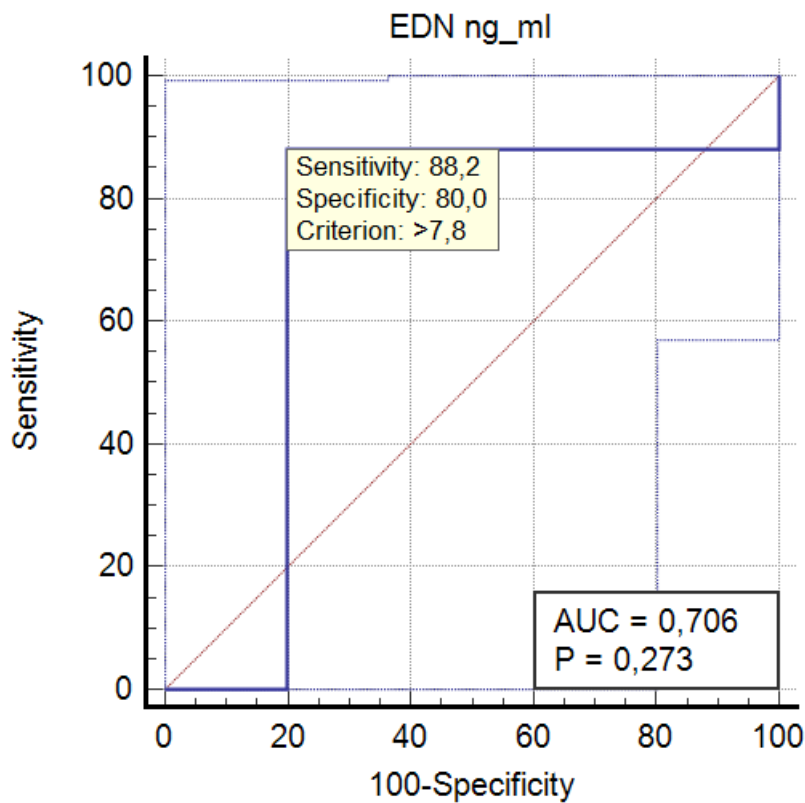


Рис. 4.13. Аналіз середнього рівня EDN у сироватці крові обстежених дітей, хворих на бронхіоліт залежно від вікової приналежності (нг/мл).

З метою вивчення прогностичної цінності методу визначення EDN у сироватці крові для оцінки алергічного запалення у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, нами використано ROC-аналіз (рис. 4.14 – 4.16). Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту EDN в сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,706 [0,476 - 0,878 95 % CI]. Точка відсічки знаходиться на рівні 3.6 нг/мл (чутливість 88,2 %, специфічність 80 %). Діагностична точність показника вмісту EDN в сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт становила 84 %; прогностичність позитивного результату (PVP) (82,01 %) та прогностичність негативного результату (PVN) (78,42 %).



Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,706
Standard Error ^a	0,188
95% Confidence interval ^b	0,476 to 0,878
z statistic	1,096
Significance level P (Area=0.5)	0,2731

^a DeLong et al., 1988^b Binomial exact**Youden index**

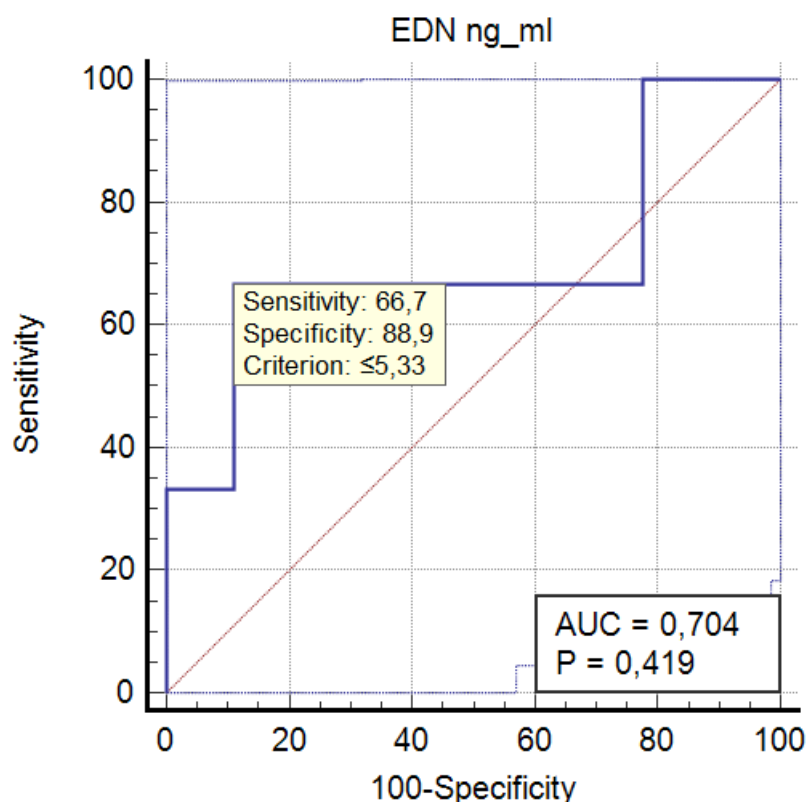
Youden index J	0,6824
Associated criterion	>7,8
Sensitivity	88,24
Specificity	80,00

Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hide]

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
≥0	100,00	80,5 - 100,0	0,00	0,0 - 52,2	1,00	1,00 - 1,00		
>2,8	88,24	63,6 - 98,5	0,00	0,0 - 52,2	0,88	0,74 - 1,05		
>7,8	88,24	63,6 - 98,5	80,00	28,4 - 99,5	4,41	0,76 - 25,69	0,15	0,037 - 0,58
>200	0,00	0,0 - 19,5	80,00	28,4 - 99,5	0,00		1,25	0,81 - 1,94

Рис. 4.14 ROC-аналіз діагностичної цінності EDN у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт.

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника рівня EDN у сироватці крові дітей малюкового віку хворих на бронхіоліт залежала від групи дослідження. Так, у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, показав що площа AUC під ROC-кривою склала 0,704 [0,383 - 0,922 95 % CI]. Точка відсічки знаходиться на рівні 5.33 нг/мл (чутливість 66,7 %, специфічність 88,9 %), (рис. 4.15). Діагностична точність показника вмісту EDN в сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу становила 78 %; прогностичність позитивного результату (PVP) (62,75 %) та прогностичність негативного результату (PVN) (76, 41 %).



Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,704
Standard Error ^a	0,252
95% Confidence interval ^b	0,383 to 0,922
z statistic	0,809
Significance level P (Area=0.5)	0,4187

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Youden index

Youden index J	0,5556
Associated criterion	≤5,33
Sensitivity	66,67
Specificity	88,89

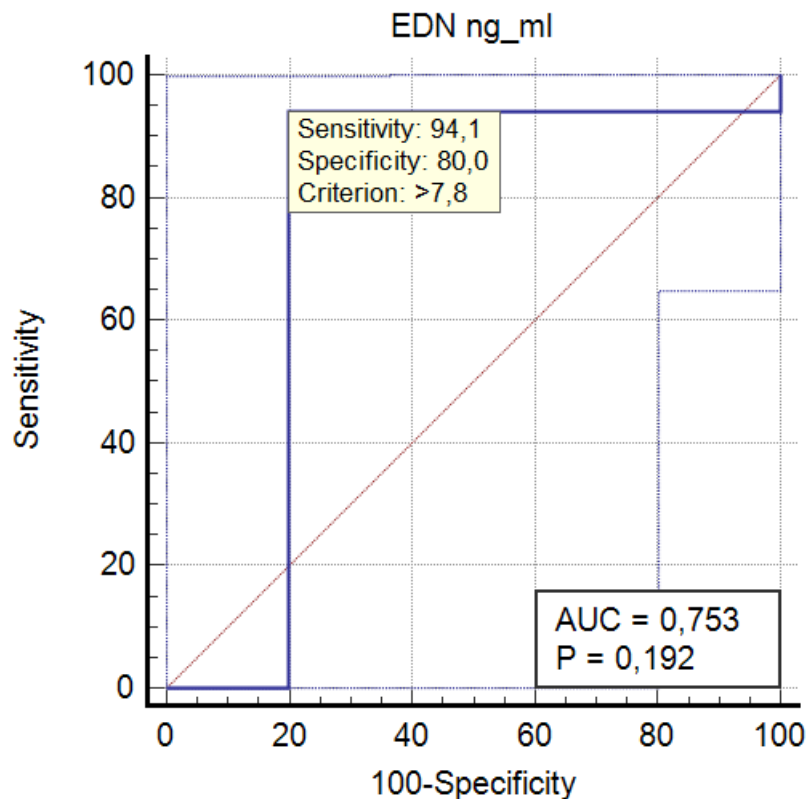
Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hide]

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
<2,64	0,00	0,0 - 70,8	100,00	66,4 - 100,0			1,00	1,00 - 1,00
≤2,64	33,33	0,8 - 90,6	100,00	66,4 - 100,0			0,67	0,30 - 1,48
≤3,81	33,33	0,8 - 90,6	88,89	51,8 - 99,7	3,00	0,26 - 34,58	0,75	0,33 - 1,72
≤5,33	66,67	9,4 - 99,2	88,89	51,8 - 99,7	6,00	0,80 - 44,95	0,38	0,074 - 1,89

Рис. 4.15. ROC-аналіз діагностичної цінності EDN у дітей основної групи.

Тоді як у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом площа AUC під ROC-кривою склала 0,753 [0,525 - 0,909 95 % CI]. Точка відсічки знаходиться на рівні 3.6 нг/мл (чутливість 94,1 %, специфічність 80 %), (рис.4.16). Наразі, діагностична точність показника вмісту EDN у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, підвищувалася та становила 87 %; прогностичність

позитивного результату (PVP) (83,215 %) та прогностичність негативного результату (PVN) (88,57 %).



Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,753
Standard Error ^a	0,194
95% Confidence interval ^b	0,525 to 0,909
z statistic	1,304
Significance level P (Area=0.5)	0,1924

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Youden index

Youden index J	0,7412
Associated criterion	>7,8
Sensitivity	94,12
Specificity	80,00

Criterion values and coordinates of the ROC curve [Hide]

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
≥2,8	100,00	80,5 - 100,0	0,00	0,0 - 52,2	1,00	1,00 - 1,00		
>2,8	94,12	71,3 - 99,9	0,00	0,0 - 52,2	0,94	0,84 - 1,06		
>7,8	94,12	71,3 - 99,9	80,00	28,4 - 99,5	4,71	0,81 - 27,27	0,074	0,010 - 0,52
>554	0,00	0,0 - 19,5	80,00	28,4 - 99,5	0,00		1,25	0,81 - 1,94

Рис. 4.16. ROC-аналіз діагностичної цінності EDN у дітей групи порівняння.

Як показано на рисунках 4.14 – 4.16, діагностична цінність виявилася максимальною щодо визначення EDN у сироватці крові дітей хворих на бронхіоліт (значення величин площі під ROC-кривою знаходилися в діапазоні 0,5 – 1,0). Однак, у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергічним анамнезом, посилювалася чутливість та діагностична точність даного показника.

Під час виконання дослідження, нами проведений аналіз кореляційних зв'язків між показниками алергологічного запалення у дітей основної групи та групи порівняння (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Кореляційні зв'язки між вмістом EDN та іншими показниками
алергічного запалення у дітей, хворих на бронхіоліт**

Показник	Основна група		Група порівняння	
	Коефіцієнт кореляції Пірсона	p	Коефіцієнт кореляції Пірсона	p
IgE	0,504*	0,001	0,666*	0,001
еозинофіли	0,026	0,237	0,12	0,681
ЕСР	0,037	0,480	0,865*	0,001

Примітка. * - кореляції значущі, $p < 0,01$

Проведений аналіз кореляційних взаємозв'язків між EDN та показниками алергологічного запалення у дітей, хворих на бронхіоліт, незалежно від групи дослідження виявив значення коефіцієнта кореляції для IgE, що відповідав середньої сили кореляційному зв'язку із рівнем статистичної значущості кореляцій ($p < 0,01$). Натомість, лише у дітей групи порівняння значення коефіцієнта кореляції для ЕСР відповідав сильному кореляційному зв'язку, із рівнем статистичної значущості кореляцій ($p < 0,01$).

Отримані нами дані можуть свідчити про вагому роль показників алергологічного запалення при бронхіоліті, особливо у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом за рахунок маркерів ЕСР та EDN.

Згідно даних літератури, васкулярна молекула клітинної адгезії-1 може бути ключовим фактором у етіології алергічного компонента при бронхіоліті у дітей завдяки підвищеній адгезії клітин алергічного запалення до VCAM-1 у респіраторному ендотелії [24].

З огляду на вище наведене, нами проведений кореляційний аналіз між рівнем VCAM-1 та рівнем ECP, EDN у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт (табл. 4.5, рис. 4.17).

Таблиця 4.5

Кореляційні зв'язки між вмістом VCAM-1 та маркерами алергічного запалення (ECP, EDN) у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт

Показник	Основна група		Група порівняння		Загальна	
	Коефіцієнт кореляції Пірсона	P	Коефіцієнт кореляції Пірсона	p	Коефіцієнт кореляції Пірсона	p
ECP	0,015	0,001	0,061	0,001	0,071	0,013
EDN	0,099	0,282	0,301	0,043	0,181	0,082

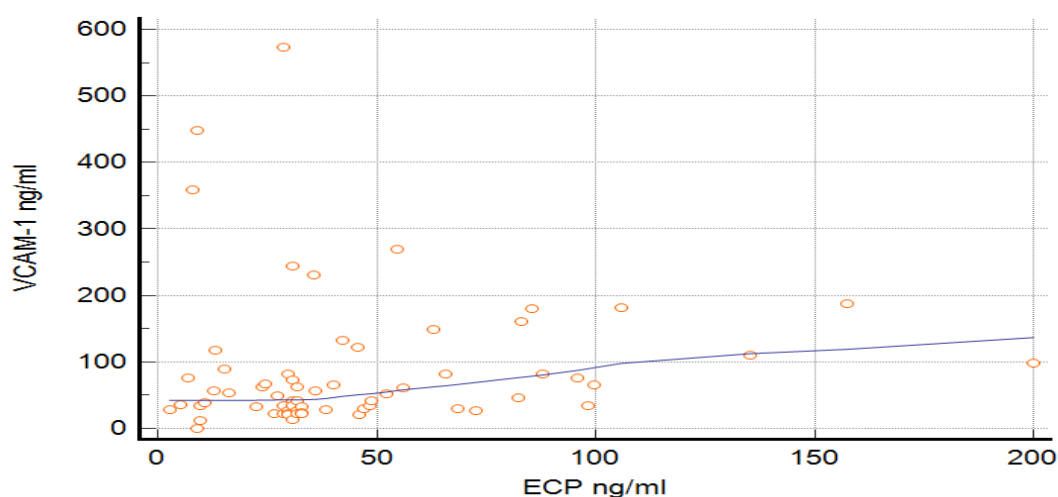


Рис.17. Кореляційний зв'язок між рівнем VCAM-1 та ECP у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт

Як свідчить таблиця 4.5, рис. 17, нами не виявлено кореляційного зв'язку між маркером алергічного запалення ECP та васкулярною молекулою адгезії-1 у дітей, хворих на бронхіоліт незалежно від групи обстеження. Щодо кореляційного зв'язку між маркером алергічного запалення EDN та васкулярною молекулою адгезії-1, то нами виявлена слабка пряма кореляція у дітей групи порівняння ($r_{xy}=0,401$; $p=0,043$), (рис.4.18).

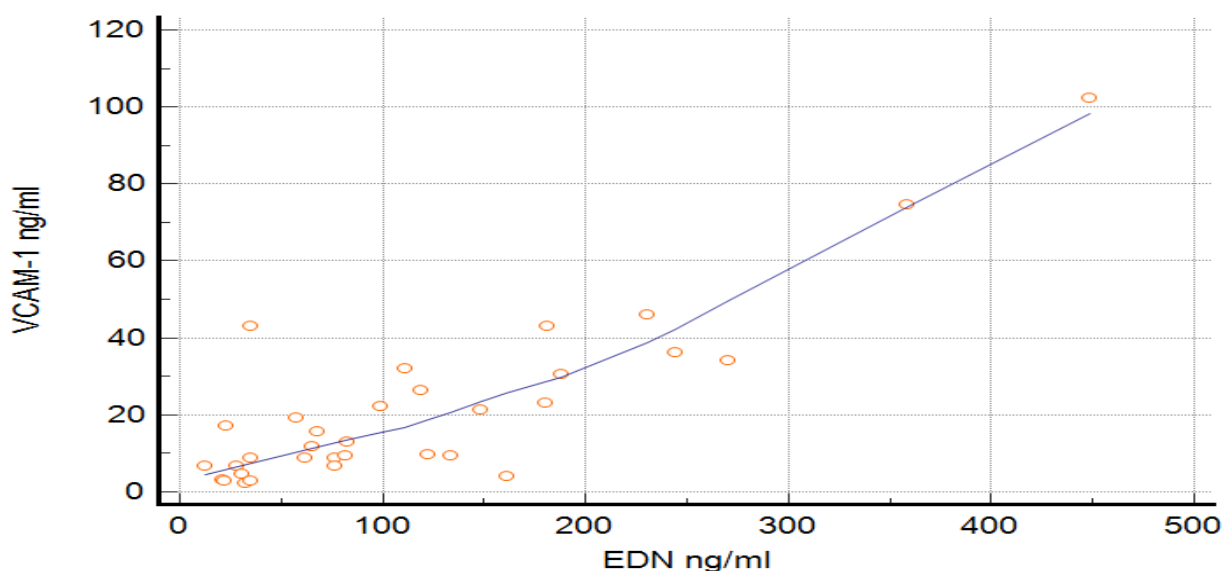


Рис. 4.18. Кореляційний зв'язок між рівнем VCAM-1 та EDN у сироватці крові дітей групи порівняння

Нами проведений також аналіз інтеркореляційних зв'язків між сироватковим клубоподібним білком (CC16) та маркерами алергічного запалення (ЕСР та EDN) у обстежених дітей (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Кореляційні зв'язки між вмістом сироваткового клубоподібного білка (CC16) та маркерами алергічного запалення (ЕСР, EDN) у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт

Показник	Основна група		Група порівняння		Загальна	
	Коефіцієнт кореляції Пірсона	Р	Коефіцієнт кореляції Пірсона	р	Коефіцієнт кореляції Пірсона	р
ЕСР	0,106	0,412	0,096	0,001	0,028	0,014
EDN	0,115	0,563	0,531	0,001	0,120	0,604

Нами також не було виявлено кореляційного зв'язку між маркером алергічного запалення ЕСР та білком CC16 у дітей, хворих на бронхіоліт, незалежно від групи обстеження. Однак, у групі порівняння нами виявлений

слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем білка CC16 та EDN ($r_{xy}=0,531$; $p=0,001$), (рис.4.19).

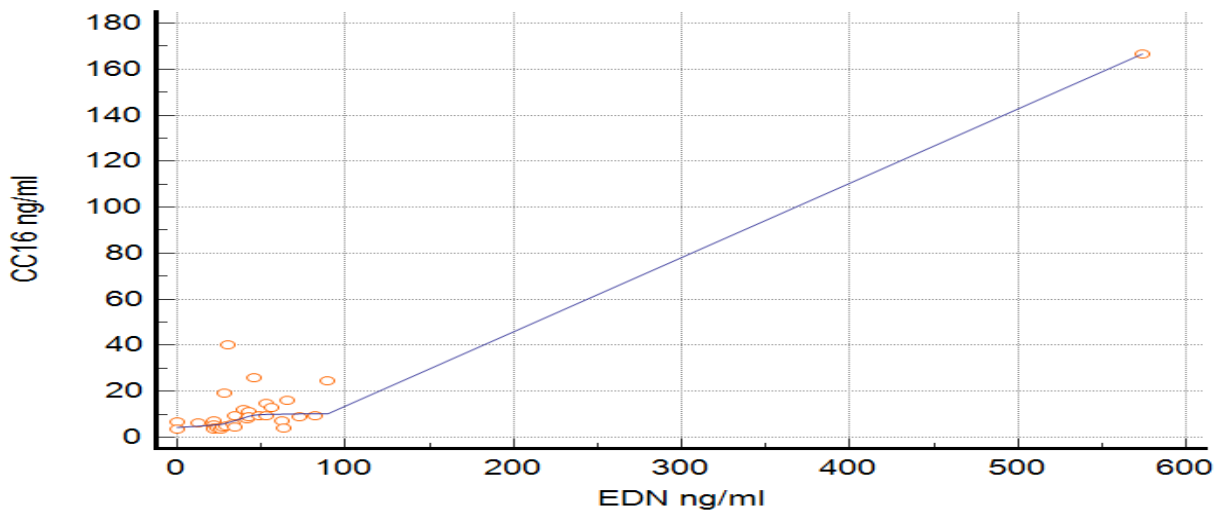


Рис. 4.19. Кореляційний зв'язок між вмістом CC16 та EDN у дітей групи порівняння

Отримані нами дані можуть свідчити про вагому роль ураження бронхіолярного епітелію за рахунок зниження протизапальної відповіді (знижений вміст білка CC16) та алергічною сенсibiliзацією (підвищений рівень EDN) у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергічним анамнезом.

Резюме.

У розділі проведено аналіз отриманих результатів визначення маркерів алергічного запалення у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, відносно наявності обтяженого алергічного анамнезу, віку та у дітей контрольної групи.

Отримані результати в основній групі та групі порівняння обстежених дітей достовірно відрізняються між собою та показниками дітей контрольної групи.

Встановлено достовірну різницю між середніми показниками рівня загального IgE у сироватці крові, який був у 4,8 рази вищим у дітей, хворих на бронхіоліт, із його середнім значенням $44,64 \pm 1,12$ МО/мл, ніж у практично здорових дітей контрольної групи ($9,34 \pm 2,31$ МО/мл), ($OR=4,67$; 95 % CI 2,46 - 9,62; $p < 0,05$).

Серед обстежених дітей, хворих на бронхіоліт, переважна більшість 50 (74,63 %) хворих, мали референтні значення ($46,4 \pm 1,28$) МО/мл загального IgE у сироватці крові. Тоді як, лише 17 (25,37 %) дітей мали підвищений рівень загального IgE у сироватці крові ($68,2 \pm 2,41$) МО/мл (OR=2,68; 95 % CI 1,23 – 4,92; $p < 0,05$).

Встановлено, що у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, середній рівень загального IgE ($42,4 \pm 2,12$) МО/мл був достовірно нижчим, у порівнянні із таким показником дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, ($63,8 \pm 1,91$) МО/мл, (OR=5,24; 95 % CI 2,83 - 6,32, $p < 0,05$).

Виявлено достовірну різницю значення загального IgE у сироватці крові залежно від віку обстежених дітей. Так, у дітей віком від 1 до 2 років середнє значення загального IgE ($36,2 \pm 1,23$) МО/мл було достовірно вищим у порівнянні з таким показником інших вікових груп, (OR=2,83; 95 % CI 1,34 - 5,72; $p < 0,05$).

Отримані результати визначення еозинофілів у периферичній крові не мали достовірної різниці між показниками дітей, хворих на бронхіоліт та контрольної групи.

У групі дітей, хворих на бронхіоліт рівень ЕСР у сироватці крові становив $32,3 \pm 1,24$ МО/мл, що у 4 рази вище за показник у дітей контрольної групи ($8,2 \pm 2,32$) нг/мл, ($p=0,042$).

У групі дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергічного анамнезу, середній рівень білка ЕСР складав $16,5 \pm 1,34$ нг/мл, що у 2,9 рази нижче, ніж у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, ($47,2 \pm 1,23$) нг/мл, (OR=2,32; 95 % CI 1,68 – 6,93, $p < 0,05$).

Встановлено, що у більшості дітей основної групи 25 ($73,53 \pm 3,66$) % рівень ЕСР мав референтні значення ($9,64 \pm 2,48$) нг/мл на відміну від показника дітей групи порівняння, у яких у більшості (22 ($66,72 \pm 4,2$) % дітей) він був підвищеним (OR=1,58; 95 % CI 1,21 - 3,65; $p < 0,05$).

Аналіз за віком показав, що найвищий рівень ECP у сироватці крові був у дітей віком від 1 до 2 років, (OR=3,1; 95 % CI 2,46 - 9,32; $p < 0,05$).

У дітей, хворих на бронхіоліт діагностична точність визначення ECP у сироватці крові була 72 % із чутливістю методу ($Se=85,7\%$), яка збільшувалася у дітей із обтяженим алергічним анамнезом ($Se=88,2\%$).

У дітей, хворих на бронхіоліт загальний рівень EDN у сироватці крові становив $14,8 \pm 1,12$ нг/мл, що у 2,3 рази вище, ніж у дітей контрольної групи ($6,3 \pm 2,31$) нг/мл, OR=2,3; 95 % CI 1,21–5,34, $p < 0,05$).

Встановлені референтні значення EDN у сироватці крові здорових дітей малюкового віку ($6,3 \pm 2,31$) нг/мл.

У дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, рівень EDN у сироватці крові становив $6,4 \pm 1,1$ нг/мл, що у 2 рази нижче ніж у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом ($12,8 \pm 2,3$) нг/мл, (OR=3,5; 95 % CI 1,62–7,12, $p < 0,05$). У переважної більшості 28 ($84,8 \pm 3,6$) % дітей із обтяженим алергічним анамнезом його рівень був підвищений, (OR=2,82; 95 % CI 1,3 - 5,6; $p < 0,05$).

Не виявлено гендерної та вікової відмінності середнього рівня EDN у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт.

Діагностична точність визначення EDN у сироватці крові була 87 % із чутливістю методу ($Se=88,2\%$), яка збільшувалася у дітей із обтяженим алергічним анамнезом ($Se=94,1\%$).

Нами виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок у дітей групи порівняння між рівнем васкулярної молекули адгезії-1 та маркером алергічного запалення EDN ($r_{xy}=0,401$; $p=0,043$); сироватковим клубоподібним білком (CC16) та EDN ($r_{xy}=0,531$; $p=0,001$).

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях:

[4, 6, 7, 8, 10, 12, 207]

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВУЮЧИХ СВИСТЯЧИХ
ХРИПІВ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІОЛІТОМ В АНАМНЕЗІ НА ОСНОВІ
МОДЕЛЕЙ ВИЖИВАННЯ.
ПРОГНОЗ РИЗИКУ ТА ОЧІКУВАНОГО ЧАСУ

Атопія у дітей визначається як певна закономірність імунної відповіді, що викликає ураження нижніх дихальних шляхів при вірусних респіраторних інфекціях.

Лонгітюдне спостереження за дітьми, включеними у дослідження, дозволило відстежити та проаналізувати стан здоров'я 48 ($71,64 \pm 2,54$) % дітей упродовж 3 років життя, стан здоров'я 19 ($28,36 \pm 2,43$) % дітей встановити не вдалось.

У ході спостереження було виявлено 29 ($60,42 \pm 2,72$) % дітей із повторними епізодами свистячих хрипів, а також 19 ($39,58 \pm 2,16$) % дітей «умовно здорові діти».

Після виписки зі стаціонару повторні епізоди свистячих хрипів, які маніфестували на першому році життя склали один - два рази, на другому та третьому роках життя кількість епізодів свистячих хрипів збільшилась до 3 – 4 разів.

Протягом першого року життя 7 ($24,14 \pm 2,83$) % дітей мали епізоди свистячих хрипів. Протягом другого року життя 12 ($41,38 \pm 2,58$) % дітей та на третьому році життя 10 ($34,48 \pm 2,47$) % дітей мали повторні епізоди свистячих хрипів.

У процесі аналізу ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі тестувались гіпотези, які базуються на невирішених моментах патогенезу обструкції у дітей із перенесеним бронхіолітом, які сигналізовані маркерами, а також факторами, які потенційно впливають на ланки патогенезу.

Як наслідок використаний не сам факт виникнення обструкції, а саме час виникнення, як набагато інформативніший індикатор.

Таким чином, основними гіпотезами були :

1. Білок CC16, VCAM-1, ECP, EDN є важливими прогностичними маркерами ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом.
2. Рівень VCAM-1 у сироватці крові є важливим індикатором ланки патогенетичного процесу, що стимулює продукцію маркерів алергічного запалення, а саме ECP та EDN у сироватці крові.
3. Білок CC16 є важливим індикатором ланки патогенетичного процесу, що підвищує сприйнятливість до пошкоджень бронхіолярного епітелію через розвиток запалення дихальних шляхів і появою гіперреактивності бронхів у дітей.
4. Пригнічення захисної функції алергологічним анамнезом суттєво підвищує ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом.
5. Штучне вигодовування суттєво підвищує ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом.
6. Пасивне тютюнопаління суттєво підвищує ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом.

Окрім тестування вказаних гіпотез розроблені моделі прогнозу ризику та очікуваного часу розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом.

Дані

Залежна змінна виражена в місяцях до виникнення симптоматики обструкції (змінна T) після виписки зі стаціонару з діагнозом бронхіоліт. Часові проміжки цензуровані справа (змінна Wheezing). Значення змінної 1 свідчать про виникнення обструкції, нульові значення свідчать про статус цензурації, тобто на момент T дитина не мала симптоматики обструкції.

Незалежні змінні, склад яких обумовлений гіпотезами:

Вік дитини (змінна Age) вказаний в місяцях (від 2 до 24)

Місце проживання (змінна Resid: місто=1, село=2)

Наявність алергічних проявів в анамнезі (змінна Anamnesis: є=1, немає=0)

Наявність пасивного тютюнопаління (змінна Tobacco: є=1, немає=0)

Характер вигодовування (змінна Feeding: штучне=3, змішане=2, грудне=1)

Рівень вмісту вітаміну D у сироватці крові кодована змінною D: 3=дефіцит (менше 21 нг/мл); 2= недостатність (21-29 нг/мл); 1= оптимальний рівень (30 нг/мл і більше).

Рівень ESR у сироватці крові кодований змінною ESR: 0=нормальний рівень (до 24нг/мл), вищі за норму рівні переведені у відносні одиниці перевищення верхньої межі норми 24, а саме $(ESR-24)/ESR$.

Рівень IgE у сироватці крові кодований змінною IgE: 0=нормальний рівень (у віці до року до 15 МО/мл, старше року до 60 МО/мл), вищі за норму рівні переведені у відносні одиниці перевищення верхньої межі норми, а саме $(IgE - 15||60)/IgE$.

Рівень (нг/мл) у сироватці крові сироваткового клубоподібного білка (CC16) кодований змінною CC16.

Рівень (нг/мл) у сироватці крові EDN кодований змінною EDN.

Рівень (нг/мл) у сироватці крові VCAM-1 кодований змінною VCAM.

Вибір форми моделі

Перш за все вибір моделі виживання залежить від видів цензурування. При правому цензуруванні доречно використовувати класичні моделі пропорційного ризику. Якщо вдасться встановити вид розподілу емпіричної функції ризику чи виживання, це визначить вид параметричної моделі, остання має переваги над семи-параметричними моделями, оскільки описує динаміку базового ризику за меншої кількості параметрів. Крім того, часто можливим є пряма ідентифікація очікуваного часу настання події наряду з визначенням ризику та його модулювання рядом факторів.

Розгляд розподілу часу до виникнення обструкції вказує на скошений нормальний розподіл (рис. 1), логарифмування варіант якого (для ліквідації скошеності) найкраще описується лог-логістичним (log-logit) розподілом, а також розподілом Вейбулла (Weibull). Відповідними є лог-логістична та Вейбулла параметричні моделі виживання. Для уточнення параметричної форми ми проаналізували ці два варіанти.

Функція виживання Вейбулла має вигляд:

$S(t|\lambda, k) = \exp[-\lambda t^k]$, з параметрами шкалювання λ і форми k

Можна пересвідчитись, що

$$\log(-\log(S(t|\lambda, k))) \propto \log \lambda + k \log t$$

тобто cloglog трансформація емпіричної функції виживання утворює з $\log$ часу

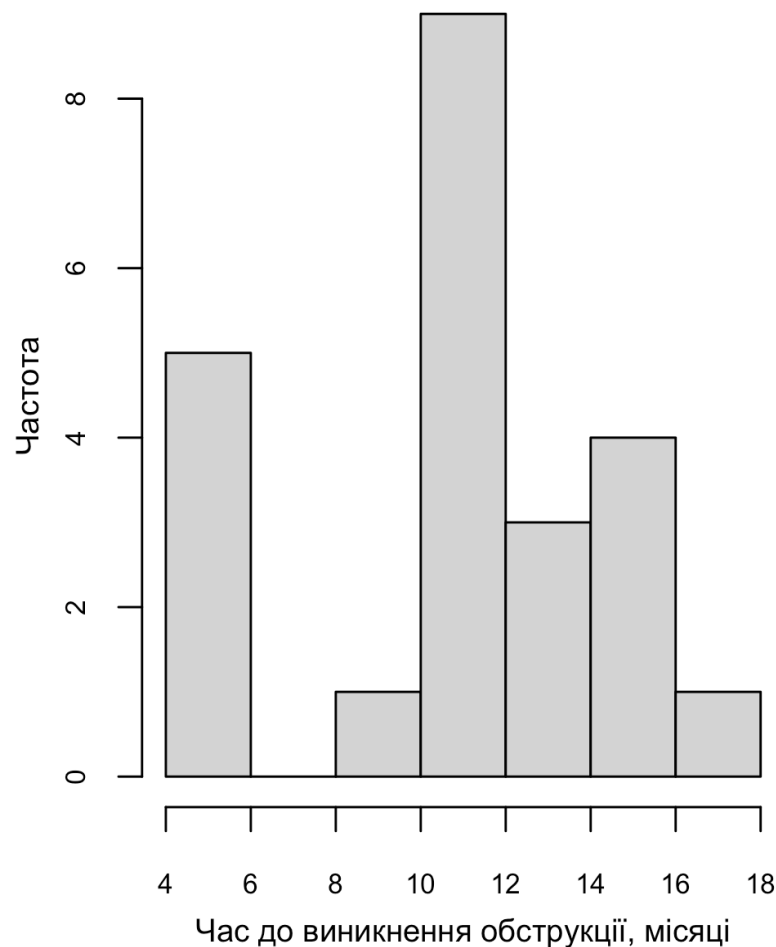


Рис. 1. Розподіл часу до виникнення обструкції, місяці

лінійну регресію, тобто пряму лінію у відповідних координатах. Ми побудували

графічне зображення емпіричних даних в заданих осях (Рис. 2). Очевидна близькість емпіричних даних до виконання прямої лінійної залежності.

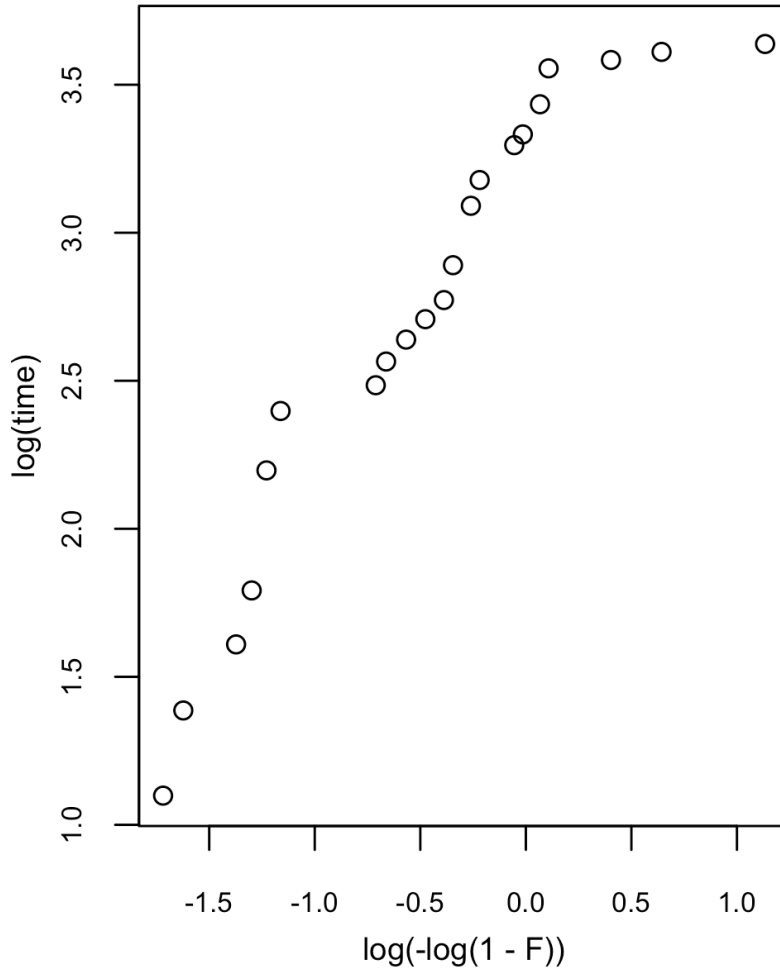


Рис. 2. Залежність cloglog трансформації емпіричної функції виживання від log часу

Лог-логістична модель виживання має вигляд:

$$S(t|\lambda, \kappa) = [1 + \lambda t^\kappa]^{-1}$$

з параметрами шкалювання λ і форми κ

Застосувавши розклад Маклорина (Maclaurin's theorem) можна пересвідчитись, що

$$-\log(S(t|\lambda, \kappa)) = \log[1 + \lambda t^\kappa] \approx \lambda t^\kappa - \frac{\lambda^2 t^{2\kappa}}{2} + \frac{\lambda^3 t^{3\kappa}}{6}$$

відповідає поліноміальній залежності між $-\log(S(t|\lambda, \kappa))$ та часом t . Відповідно при спрощенні шляхом прирівняння параметрів шкалювання λ і форми κ до одиниці ми очікуємо лінійну залежність між $-\log(S(t|\lambda, \kappa))$ та $t - t^2 + t^3$. (Рис. 3)

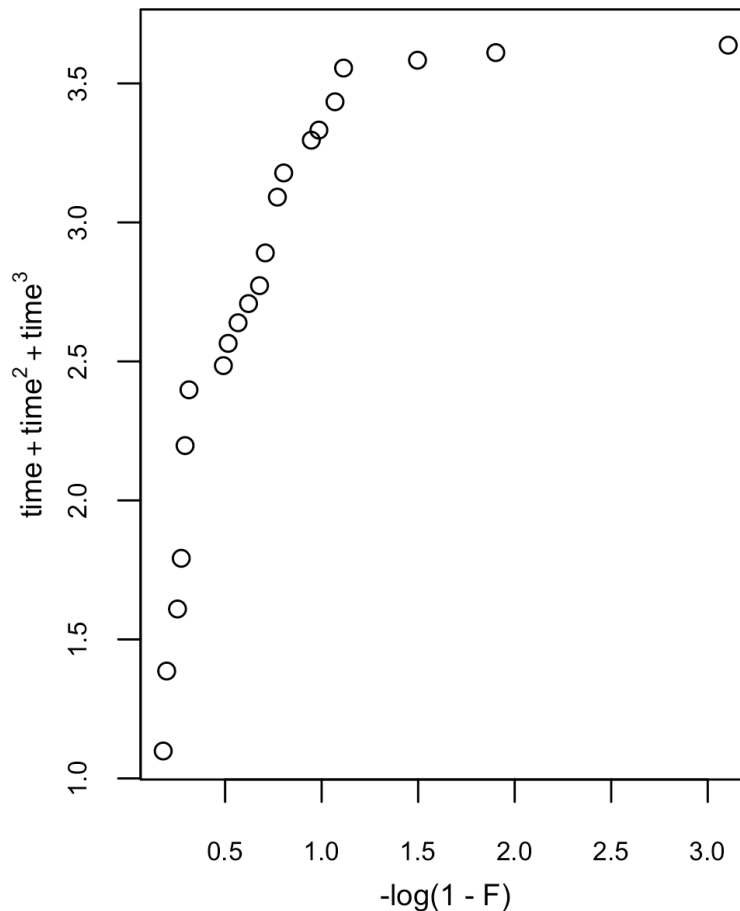


Рис. 3. Залежність $-\log$ трансформації емпіричної функції виживання від часового поліному

Звичайно, що коригування параметра форми може покращити лінійність, проте з рис.2-3 можна сказати про однакову спроможність двох моделей виживання до відтворення емпіричних функцій розподілу та виживання. Ми обрали більш поширену модель Вейбулла, зокрема через функціональний зв'язок її параметрів з моделлю акселерації часу виникнення подій (AFT), потрібною для прогнозу очікуваного часу виникнення обструкції, а також можливість узагальнення моделі Вейбулла до генералізованої Гамма моделі з додатковим параметром підгонки до емпіричних даних.

Таким чином, ми застосовуємо для аналізу класичну модель виживання Вейбулла, AFT модель Вейбулла, генералізовану Гамма AFT модель. Тестування гіпотез здійснювалось за регресійними ефектами в складі лінійного предиктора

(LP) моделі, який визначає параметр шкалювання λ через $\log$ лінк, тобто $\log(\lambda)=LP$.

До лінійного предиктора включені ефекти:

Вік дитини (змінна Age)

Місце проживання (змінна Resid)

Наявність алергічних проявів в анамнезі (змінна Anamnesis)

Наявність пасивного тютюнопаління (змінна Tobacco)

Змішаний характер вигодовування (змінна Feeding2)

Штучний характер вигодовування (змінна Feeding2)

Рівень вітаміну D у сироватці крові (змінна D)

Рівень ECP у сироватці (змінна ECP)

Рівень IgE у сироватці крові (змінна IgE)

Рівень у сироватці крові сироваткового клубоподібного білка (CC16) (змінна CC16)

Рівень у сироватці крові EDN (змінна EDN)

Рівень у сироватці крові VCAM-1 (змінна VCAM)

Потенціювання VCAM-1 ECP (VCAM_ECP)

Потенціювання CC16 EDN (CC16_EDN)

Програмний алгоритм створений на основі бібліотеки *rstan* міжнародної аналітичної системи **R**. Для оцінки параметрів моделі обраний семплер гамільтонівської динаміки (Hamiltonian Dynamic Sampler), ефективний семплер MCMC. Використані 2 ланцюги по 10500 ітерацій кожний, 500 адапційних ітерацій burn-in, seed=12345. Повний текст програмного модулю наведений в додатку Б (секція «Weibull PH»).

Тестування гіпотез на основі результатів обговорюються нижче. При вивченні описання моделлю даних розглянуті залишки Мартингейла (Martingale residuals, $M_i(t)$), а також залишків девіантних (Deviance residuals, r_i), збудовані в тексті програмного модулю за формулами (Y - статус ризику, H_0 -кумулятивна функція базового ризику, $N(t)$ – кількість випадків обструкцій на момент часу t ,

для пацієнта співпадає зі значенням змінної 1-censored, див. текст скрипту програмного модуля)

$$M_i(t) = N(t_i) - \Lambda_0(t_i | Z_i) = N(t_i) - \int_0^{t_i} Y_i(u) \exp(Z_i \beta) dH_0(u).$$

і позначені в тексті скрипту як вектори pm.MR і qn.pm.S в блоці «generated

$$r_i = \text{sgn}(M_i) \sqrt{2 \left[M_i - N_i(\infty) \log \left(\frac{N_i(\infty) - M_i}{N_i(\infty)} \right) \right]}$$

quantities»

Гістограми розподілу обох типів залишків наведені на Рис. 4-5.

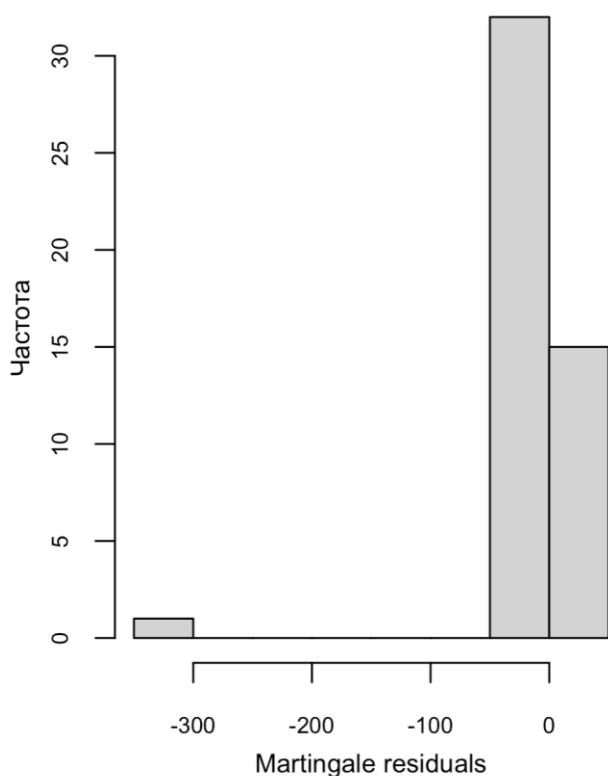


Рис. 4. Розподіл залишків Мартингейла

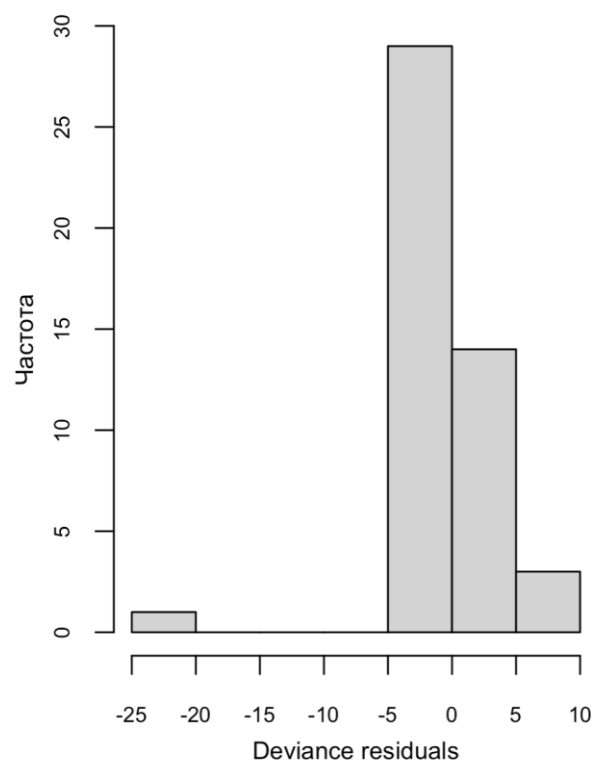


Рис. 5. Розподіл девіантних залишків моделі

Очевидна наявність певної кількості пацієнтів, які неточно описуються моделлю. Для визначення особливостей цього контингенту ми порівняли середні характеристики з такими контингенту, що гарно описується моделлю (див. підсекцію «TWO POPULATIONS DIVISION» програмного скрипту).

Середні характеристики помітно відрізняються лише на змінній рівня у сироватці крові VCAM-1 (табл.5.1).

**Середні характеристики пацієнтів серед контингентів, які неточно (1) і
точно (2) описуються моделлю**

Характеристики	(1)	(2)
Вік дитини (змінна Age)	9.5	8.851064
Місце проживання (змінна Resid)	1.75	1.446809
Наявність алергічних проявів в анамнезі (змінна Anamnesis)	0.5	0.5106383
Наявність пасивного тютюнопаління (змінна Tobacco)	0.3	0.3617021
Характер вигодовування (змінна Feeding)	1.75	1.893617
Рівень вітаміну D у сироватці крові (змінна D)	1.25	1.574468
Рівень ECP у сироватці крові (змінна ECP)	0.196032	0.2516
Рівень IgE у сироватці крові (змінна IgE)	0.2363176	0.3889549
Рівень у сироватці крові сироваткового клубоподібного білка (CC16) (змінна CC16)	32.155	22.82234
Рівень у сироватці крові EDN (змінна EDN)	4.44	20.88723
Рівень у сироватці крові VCAM-1 (змінна VCAM)	99.94	80.99362

Зі співставного аналізу очевидно, що особливо велика відмінність простежується для середніх значень рівня EDN у сироватці крові. Для детальнішого вивчення ми розглянули розподіли EDN за групами (рис. 6-7).

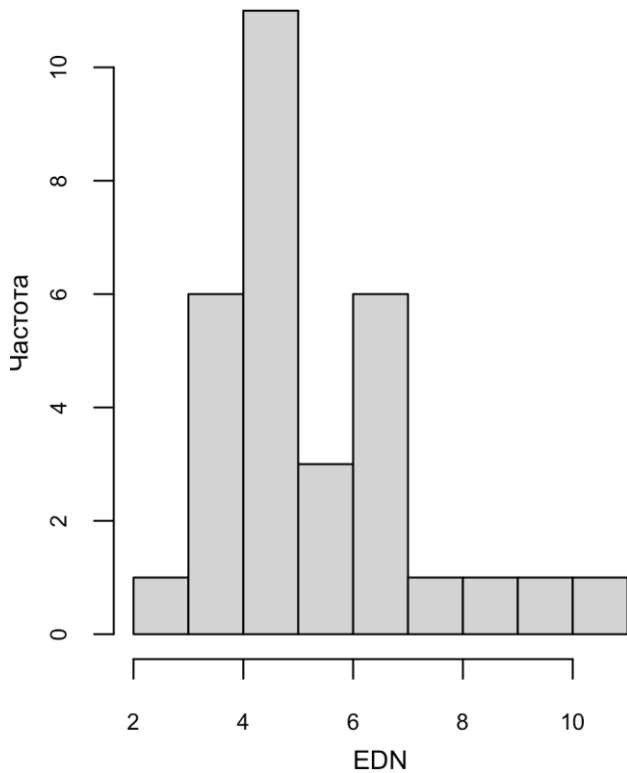


Рис. 6. Розподіл значень EDN в першій групі

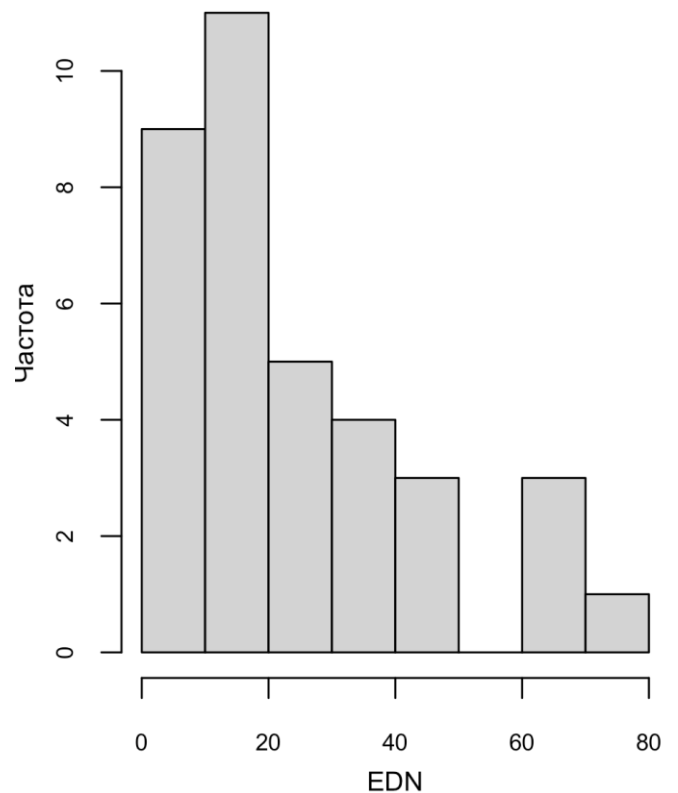


Рис. 7. Розподіл значень EDN в другій групі

Очевидно, що значення рівня 7 нг/мл у сироватці крові є пороговим для вирізнєння пацієнтів першої групи ($EDN \leq 7$ нг/мл) кількістю 28 дітей. Так як саме цей контингент погано описується моделлю, ми застосували двопопуляційну мікст модель Вейбулла з окремими лінійним предиктором і параметром шкалювання, проте об'єднані однією функцією правдоподібності, що значно підвищує надійність оцінщика. Повний текст програмного модулю наведений у додатку Б (секція «Weibull PH 2 Population Split»).

Для оцінки якості описання даних нами побудовані гістограми розподілу обох типів (Мартингейла та девіантних) залишків (рис. 8-9).

Порівнюючи з відповідними розподілами залишків однопопуляційної моделі (рис. 4-5), маємо значно кращі розподіли, які вказують на гарне відтворення закономірностей в даних, отриманих на дуже гетерогенній популяції пацієнтів. Таким чином, основа гетерогенності полягала у патогенетичних механізмах, які представляє змінна EDN. Важливість цього маркеру пояснюється.

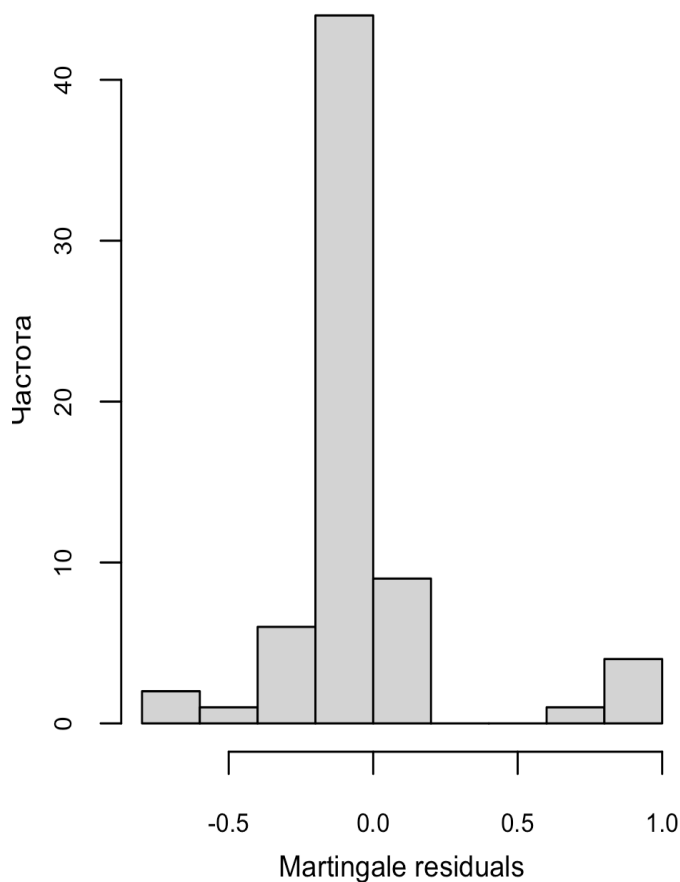


Рис. 8. Розподіл залишків Мартингейла двопопуляційної моделі

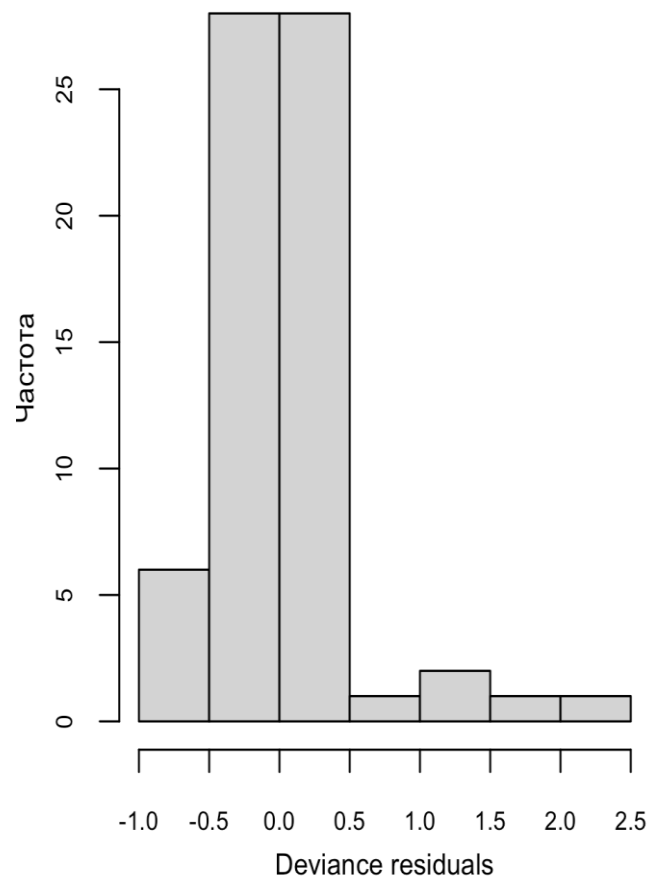


Рис. 9. Розподіл девіантних залишків двопопуляційної моделі

Тестування гіпотез

Тестування гіпотез здійснено на основі оцінок регресійних ефектів за двома моделями. Однопопуляційна модель Вейбулла дає менш валідні оцінки, так як не всі дані гармоніюють із нею. Напротивагу двопопуляційна мікст модель Вейбулла набагато точніше описує весь спектр пацієнтів.

Результати однопопуляційної моделі Вейбулла наведені в Таблиці 5.2. 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 центилями 2.5 % і 97.5 % апостеріорного розподілу оцінок МСМС семплінгу. Достовірними є регресійні

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

Таблиця 5.2

Результати однопопуляційної моделі Вейбулла оцінки ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі

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
Рівень вітаміну D	beta[8]	-0,1463	0,3724	-0,5186	0,2261
Рівень ECP	beta[9]	0,5441	1,2135	-0,6694	1,7576
Рівень IgE	beta[10]	-0,4133	1,5431	-1,9564	1,1298
Рівень білка CC16	beta[11]	-0,1080	0,1576	-0,2655	0,0496
Рівень EDN	beta[12]	-0,4033	1,5884	-1,9918	1,1851
Рівень VCAM-1	beta[13]	1,0969	0,0872	1,0097	1,1841
VCAM ECP	beta[15]	-0,2683	0,4136	-0,6819	0,1454
CC16 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

Таким чином, достовірним впливом на ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі за моделлю Вейбулла здійснювали:

Проживання в сільській місцевості, $RR = \exp(1,017) = 2.76$

Алергологічний анамнез, $RR = \exp(0,691) = 2.0$

Рівень VCAM-1, $RR = \exp(1,097) = 3.0$

Рівень білка CC16, $RR = \exp(1,433) = 4.2$

Оцінки бустерного ефекту CC16 на модифікацію ризику спричиненою EDN, а також ефекту EDN не спроможні в рамках однопопуляційної моделі Вейбулла, про що йшлося вище внаслідок присутності гетерогенних за EDN популяцій пацієнтів. Саме тому, набагато коректніше тестування гіпотез за регресійними ефектами двопопуляційної моделі, яка реалізує гетерогенність через композитну функцію правдоподібності.

Важливо відмітити, що параметр форми $\text{kapra} = 6,624$ вказує на малу відстроченість виникнення рецидивуючих свистячих хрипів, зменшуючи позитивну часову залежність, тобто погано відтворює відстрочені випадки правого хвоста розподілу, зображеного на рис.1.

Результати двопопуляційної моделі Вейбулла наведені в таблицях 5.3 – 5.4 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 3 представлені результати двопопуляційної моделі Вейбулла оцінки ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі для популяції дітей із високим рівнем EDN у сироватці крові, що перевищують 7 нг/мл (39 дітей). Регресійні коефіцієнти в таблиці та тексті програмного модулю позначені як β .

Отже, для дітей із рівнем $EDN > 7$ нг/мл у сироватці крові достовірним впливом на ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі здійснювали:

проживання у сільській місцевості ($\beta = -5,8$) значно зменшує ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей з бронхіолітом в анамнезі;

алергологічний анамнез ($\beta = 1,996$) достовірно збільшує ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів;

Результати двопопуляційної моделі Вейбулла оцінки ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі, діти з рівнем EDN >7 нг/мл у сироватці крові

Ефект	Параметр	Оцінка	М	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
Рівень вітаміну D	beta[8]	2,8105	0,0444	1,1899	4,8500
Рівень ECP	beta[9]	-8,6840	0,3830	-23,7479	4,9894
Рівень IgE	beta[10]	5,0301	0,1079	1,0511	10,4180
Рівень білка CC16	beta[11]	0,2577	0,0030	0,2768	0,0609
Рівень EDN	beta[12]	0,1815	0,0045	0,0323	0,3763
Рівень VCAM-1	beta[13]	0,0154	0,0010	0,0117	0,0674
VCAM_ECP	beta[15]	0,0490	0,0016	-0,0228	0,1284
CC16_EDN	beta[16]	0,0023	0,0000	0,0043	0,0007
Форма	kappa1	4,3067	0,0553	2,5291	6,5371

Таблиця 5.4

Результати двопопуляційної моделі Вейбулла оцінки ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі, діти із рівнем EDN ≤ 7 нг/мл у сироватці крові

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
Рівень вітаміну D	b[8]	448,31	44,56	110,58	592,67
Рівень ECP	b[9]	-1544,18	152,56	-2054,95	447,95
Рівень IgE	b[10]	264,73	61,80	-155,63	518,19
Рівень білка CC16	b[11]	17,7805	0,7412	9,9228	1,9798
Рівень EDN	b[12]	32,8938	21,5136	-20,8711	85,0387
Рівень VCAM-1	b[13]	16,8356	1,5776	4,9701	22,5995
VCAM_ECP	b[15]	1,1121	0,1650	-0,0755	2,2583
CC16_EDN	b[16]	-3,0951	0,2694	-4,0230	0,8986
Форма	каппа2	159,20	19,18	47,01	262,99

змішане вигодовування, і в ще більшій мірі штучне вигодовування ($\beta = 7,832$ та $\beta = 8,337$) значно підвищують ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів;

дефіцит і недостатність вітаміну D ($\beta = 2,81$) значно збільшує ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі;

високий рівень IgE у сироватці крові ($\beta = 5,03$) є достовірним маркером підвищеного ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі;

рівень EDN у сироватці крові ($\beta = 0,182$) є достовірним маркером підвищеного ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі;

підвищений рівень CC16 у сироватці крові ($\beta = 0,2577$) також виявляється достовірним маркером підвищеного ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі.

Таблиця 5.4 описує дітей із бронхіолітом в анамнезі, у яких дуже низький ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів (кількість таких дітей у вибірці 28), що видно з константи $b[1] = -2405$, яка значно менше константи першої популяції, $\beta[1] = -7,85$. Також параметр форми другої популяції $\kappa_2 = 159,2$ значно перевищує такий першої, $\kappa_1 = 4,31$. Ці параметри вказують на значну відстроченість рецидивуючих свистячих хрипів, що виникають в другій популяції дітей порівняно з першою. На рисунку 1 друга популяція «резистентних» дітей розміщується у 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 рецидивуючих свистячих хрипів наступних факторів і маркерів:

проживання у сільській місцевості ($\beta = 517,8$) значно збільшує ризик рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі;

алергологічний анамнез ($\beta = 679,57$) значно збільшує ризик рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі;

пасивне тютюнопаління ($\beta = 1114,77$) значно збільшує ризик рецидивуючих свистячих хрипів у дітей з бронхіолітом в анамнезі.

штучне вигодовування ($\beta = 767,3$) значно збільшує ризик рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі;

дефіцит і недостатність вітаміну D ($\beta = 448,3$) значно збільшує ризик рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі;

знижений рівень CC16 у сироватці крові ($\beta = 17,78$) значно збільшує ризик рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі.

Таким чином, тестування гіпотез за двопопуляційною мікст моделлю виживання Вейбулла вказує на підтвердження першої гіпотези, проте лише рівень CC16 та EDN у сироватці крові виявились суттєвими маркерами прогнозу. Роль EDN є виключно важливою для створення прогнозу, так як саме за його рівнем у сироватці крові визначається гетерогенність двох популяцій.

Нами не підтверджена друга гіпотеза, що рівень VCAM-1 у сироватці крові є важливим індикатором ланки патогенетичного процесу, що стимулює продукцію маркерів алергічного запалення, а саме ECP та EDN у сироватці крові.

Третя гіпотеза, що білок CC16 є важливим індикатором ланки патогенетичного процесу, що підвищує сприйнятливості до пошкоджень бронхіолярного епітелію через розвиток запалення дихальних шляхів і появою гіперреактивності бронхів у дітей, підтверджена для обох популяцій.

Четверта гіпотеза, а саме значення обтяженого алергологічного анамнезу для ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом, підтверджена для обох популяцій.

П'ята гіпотеза, а саме штучне вигодовування суттєво підвищує ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом, підтверджена для обох популяцій.

Шоста гіпотеза, а саме пасивне тютюнопаління суттєво підвищує ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом, підтверджена лише для дітей із рівнями EDN, що не перевищують 7 нг/мл у сироватці крові. За вищих рівнів це вже не є суттєвим фактором.

ПРОГНОЗ РИЗИКУ ТА ОЧІКУВАНОГО ЧАСУ

Перш за все слід відмітити, що в модель прогнозу краще включати усі змінні, навіть якщо вони не суттєві, все ж таки їх ефекти можуть уточнити прогноз зважаючи на малий розмір вибірки і інформаційну цінність предикторів. Інший важливий момент це необхідність використовувати різну формуляцію прогнозу для двох популяцій. Для дітей із рівнем EDN >7 нг/мл у сироватці крові слід застосовувати отримані оцінки моделі наведені в таблиці 5.3, для інших дітей оцінки таблиці 5.4.

Нами наведений приклад використання моделі для:
оцінки індивідуального ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів в певний момент часу t ;

оцінки виживаності, тобто вірогідності дожити без рецидивуючих свистячих хрипів до моменту t ;

оцінки очікуваного проміжку часу t до виникнення рецидивуючих свистячих хрипів.

Кожна з цих оцінок є важливим клінічним наслідком.

Оцінка індивідуального ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів в певний момент часу t

Розрахунки слід здійснювати за формулою :

$$h(t | \lambda_i, \kappa) = \frac{\kappa}{\lambda_i} \left(\frac{t_i}{\lambda_i} \right)^{\kappa-1}$$

де $h(t|\lambda_i, \kappa)$ – ризик в момент t

λ_i , - параметр шкалювання для конкретної дитини № i , $\lambda_i = \exp(-LP_i/\kappa)$

LP_i – значення лінійного предиктору для конкретної дитини № i ,

κ - значення параметра форми (карра)

Алгоритм легко написати в будь-якій програмі обробки та збереження даних, наприклад, Excell. Дуже зручно в R так як є можливість лаконічної роботи з масивами, векторами, матрицями. Секція «PROGNOSIS» дозволяє розрахувати ризик (h в тексті програми) одночасно для великої кількості дітей.

Розглянемо перші 2 дитини з даних, які мають значення рівня EDN 16.8 нг/мл і 13.2 нг/мл у сироватці крові відповідно, тобто належать до першої популяції.

Значення змінних (Age Resid Anamnesis Tobacco Feeding2 Feeding3 D ECP IgE CC16 EDN VCAM-1 HS VCAM-1_ECP CC16_EDN) відповідно:

1	2	0	0	1	0	0	3	0	0	2.64	16.8	28.4	7	0	477.12
2	4	0	0	0	0	0	1	0	0	12.90	13.2	56.2	6	0	741.84

LP1[1]= -12.04884

LP1[2]= -17.40838

lambda1[1]= 16.37172

lambda1[2]= 56.77339

Час ми розглянули в проміжку від 3 місяців до 36 місяців.

Таким чином, для першої дитини прогнозований ризик впродовж часу становить:

$h[1,] = 0.0009571988, 0.0024805580, 0.0051918427, 0.0094931741, 0.0158126741, 0.0246013344, 0.0363306789, 0.0514909385, 0.0705895796, 0.0941500884, 0.1227109459, 0.1568247507, 0.1970574575, 0.2439877096, 0.2982062472, 0.3603153794, 0.4309285091, 0.5106697036, 0.6001733031, 0.7000835631, 0.8110543256, 0.9337487162, 1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 1.0, \dots$

тобто наростає і з 23 місяця = 1, насправді рецидивуючі свистячі хрипи повторно були на 11 місяці після перенесеного бронхіоліту.

Для другої дитини прогнозований ризик впродовж часу становить:

h[2,]= 4.501781e-06, 1.166626e-05, 2.441764e-05, 4.464714e-05, 7.436825e-05, 1.157020e-04, 1.708660e-04, 2.421659e-04, 3.319883e-04, 4.427952e-04, 5.771192e-04, 7.375591e-04, 9.267767e-04, 1.147493e-03, 1.402487e-03, 1.694591e-03, 2.026691e-03, 2.401720e-03, 2.822662e-03, 3.292548e-03, 3.814452e-03, 4.391493e-03, 5.026833e-03, 5.723673e-03, 6.485255e-03, 7.314862e-03, 8.215810e-03, 9.191457e-03, 1.024520e-02, 1.138045e-02, 1.260069e-02, 1.390940e-02, 1.531011e-02, 1.680638e-02, 1.840182e-02, 2.010003e-02, 2.190468e-02, 2.381944e-02

тобто значно менший на всіх проміжках, насправді рецидивуючих свистячих хрипів не було до 36 місяців після перенесеного бронхіоліту і невідомо про подальші події (право-цензурований випадок).

Перші діти в вибірці, що відносяться до другої популяції, були пацієнти з № 5,6, які мають значення EDN 5.2 нг/мл і 5.0 нг/мл у сироватці крові відповідно. Значення змінних (Age Resid Anamnesis Tobacco Feeding₂ Feeding₃ D ECP IgE CC16 EDN VCAM-1 HS VCAM-1_ECP CC16_EDN) відповідно:

5	17	0	0	0	0	1	3	0.01639	0	15.1	5.2	89.5	6	1.467	465.4
6	5	1	0	0	0	0	1	0.00000	0	28.8	5.0	22.2	5	0.000	111.0

LP2[1]= -280.5

LP2[2]= -1513

lambda2[1]= 5.823359

lambda2[2]= 13482

Таким чином, для третьої дитини (№5) прогнозований ризик впродовж часу становить:

h[3,]= 7.360192e-45, 4.287432e-25, 9.190969e-10, 1.00, 1.00, 1.00, ...

тобто вказує на невідворотність рецидивуючих свистячих хрипів уже через 6 місяців, насправді обструкція виникла через 5 місяців після перенесеного бронхіоліту.

Для четвертого прогнозу (дитина №6) ризик впродовж часу становить:

$h[4,]=0,0,0,0,0,0,0,\dots,0$

тобто ризик відсутній на всіх моментах часу, насправді рецидивуючих свистячих хрипів не було до 27 місяців після перенесеного бронхіоліту і невідомо про подальші події (право-цензурований випадок).

Оцінки виживаності, тобто вірогідності дожити без рецидивуючих свистячих хрипів до моменту t

Розрахунки слід здійснювати за формулою:

$$S(t|\lambda_i, \kappa) = \exp(-(t/\lambda_i)^\kappa)$$

Час ми розглянули в проміжку від 3 місяців до 36 місяців.

Таким чином, для першої дитини прогнозована вірогідність виживання впродовж часу 3-36 місяців помісячно становить:

$S[1,] = 9.993340\text{e-}01, 9.977005\text{e-}01, 9.939951\text{e-}01, 9.868714\text{e-}01, 9.746451\text{e-}01, 9.553632\text{e-}01, 9.269418\text{e-}01, 8.873919\text{e-}01, 8.351374\text{e-}01, 7.694073\text{e-}01, 6.906474\text{e-}01, 6.008515\text{e-}01, 5.036797\text{e-}01, 4.042366\text{e-}01, 3.084426\text{e-}01, 2.220623\text{e-}01, 1.496158\text{e-}01, 9.350906\text{e-}02, 5.370344\text{e-}02, 2.805713\text{e-}02, 1.319217\text{e-}02, 5.519164\text{e-}03, 2.029915\text{e-}03, 6.480353\text{e-}04, 1.771770\text{e-}04, 4.090480\text{e-}05, 7.857145\text{e-}06, 1.236336\text{e-}06, 1.567960\text{e-}07, 1.575765\text{e-}08, 1.232874\text{e-}09, 7.372386\text{e-}11, 3.305425\text{e-}12, 1.089222\text{e-}13, 2.583953\text{e-}15, 4.319259\text{e-}17, 4.975427\text{e-}19, 3.859668\text{e-}21$

для другої дитини прогнозована вірогідність виживання впродовж часу 3-36 місяців помісячно становить:

$S[2,] = 0.9999969, 0.9999892, 0.9999717, 0.9999378, 0.9998792, 0.9997853, 0.9996433, 0.9994383, 0.9991531, 0.9987679, 0.9982608, 0.9976071, 0.9967798, 0.9957492, 0.9944834, 0.9929478, 0.9911054, 0.9889170, 0.9863410, 0.9833339, 0.9798502, 0.9758428, 0.9712630, 0.9660613, 0.9601873, 0.9535903, 0.9462198, 0.9380260, 0.9289602, 0.9189760, 0.9080294, 0.8960795, 0.8830901, 0.8690295, 0.8538721, 0.8375988, 0.8201981, 0.8016669$

для третьої дитини прогнозована вірогідність виживання впродовж часу 3-36 місяців помісячно становить:

$S[3,] = 1.000000\text{e}+00, 1.000000\text{e}+00, 1.000000\text{e}+00, 2.739588\text{e-}51, 0.00, 0.00, 0.00$ і решта нулі

для четвертої прогнозована вірогідність виживання впродовж часу 3-36 місяців помісячно становить:

$$S[4,] = 1.00, \text{ і решта нулі}$$

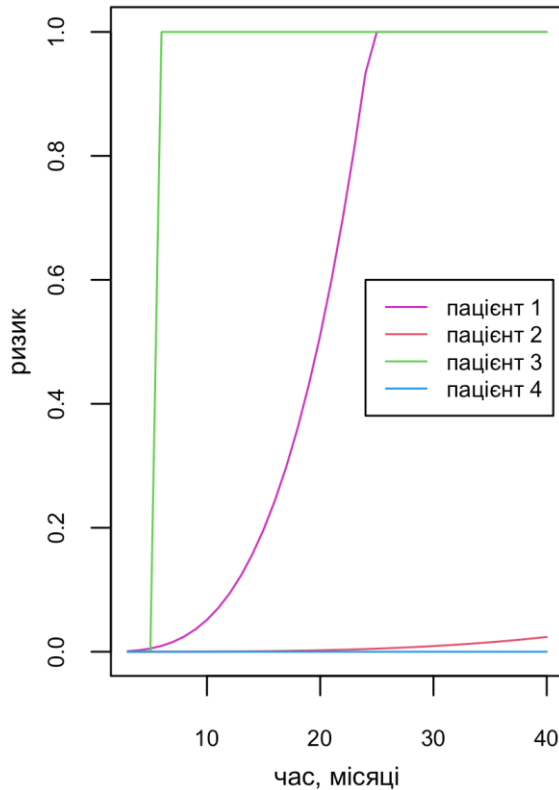


Рис. 10. Динаміка прогнозованих індивідуальних ризиків

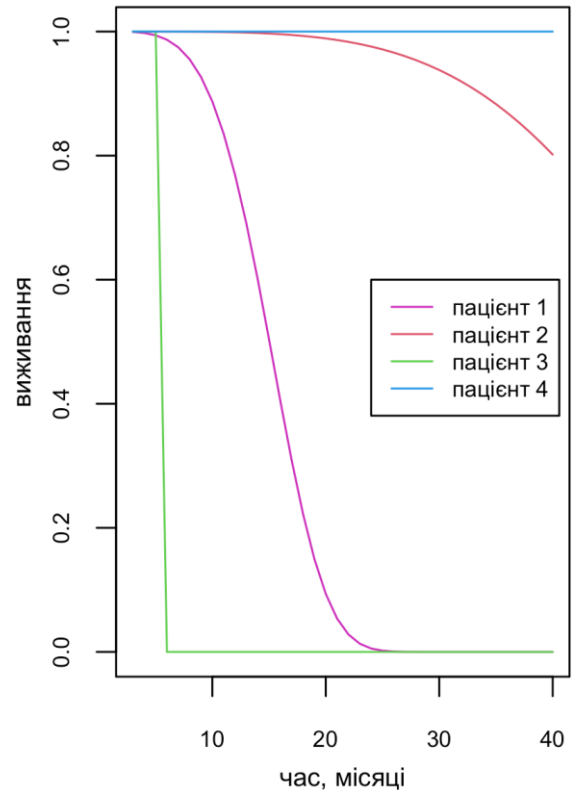


Рис. 11. Динаміка прогнозованого індивідуального виживання

На рисунках 10-11 графічно представлені прогнози ризику і виживаності для вказаних чотирьох дітей. Діти крім того, що представляють кожну з двох популяцій, також дають уявлення про широкий спектр практичних ситуацій, з моментальним підйомом ризику (пацієнт 3), експоненційним швидким (пацієнт 1), експоненційним повільним (пацієнт 2), а також «резистентний» випадок (пацієнт 4). Відповідні і отримані криві виживання (рис. 11).

Насправді у першого пацієнта рецидивуючі свистячі хрипи виникли на 11 місяці, у другого обструкції не відбулося до 36 місяця і невідомо про подальші події (право-цензурований випадок), у третього - на 5 місяці, а у четвертого рецидивуючих свистячих хрипів не було до 27 місяців і невідомо про подальші події (право-цензурований випадок). Очевидна повна відповідність прогнозу і

реально спостереженим часовим проміжкам розвитку рецидивуючих свистячих хрипів.

Нами також розроблені однопопуляційна AFT модель Вейбулла і генералізована Гамма. Їх висновки співпадають з такими за однопопуляційною моделлю Вейбулла. Програмні скрипти і результати наведені в Додатку Б (Секції «AFT Weibull model», «Generalized Gamma model»)

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях:

[16, 17]

АНАЛІЗ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Анатомо-фізіологічні особливості та функціональні характеристики дихальних шляхів у немовлят і дітей малюкового віку роблять їх схильними до високої частоти рецидивуючого свистячого дихання, що не тільки впливає на розвиток і здоров'я дітей, але також є глобальною проблемою громадського здоров'я, спричиняючи тягар на державні медичні витрати [22, 93].

Наразі, близько 33–50 % дітей мають свистяче дихання принаймні один раз у віці до 3 років, і близько до 26 % мають рецидивуючі хрипи (≥ 3 епізодів) до 6 років [267].

Бронхіоліт є поширеною патологією нижніх дихальних шляхів і основною причиною свистячого дихання у немовлят віком до 12 місяців та їх госпіталізації [181].

Крім того, гострий бронхіоліт є не лише причиною свистячого дихання у немовлят, а й спричиняє їх рецидиви у дітей дошкільного віку [93, 252].

Згідно даних літератури, бронхіоліт у немовлят віком до 12 місяців в основному зумовлений респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), який пов'язують із розвитком астми у дітей [37]. Тоді, як RV асоційований бронхіоліт переважає у дітей старшого віку та потенційно може сприяти розвитку у них рецидивуючого свистячого дихання [201].

Таким чином, необхідно виявляти немовлят із симптомами свистячого дихання, у яких у майбутньому можуть повторюватися свистячі хрипи або навіть розвиватися бронхіальна астма.

Завдяки новітнім діагностичним методам, вагомо розширились уявлення про етіологію, фактори ризику, патогенетичні механізми бронхіоліту. Проте, досі не вистачає чітких і уніфікованих діагностичних маркерів ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у немовлят і дітей малюкового віку. На сьогоднішній день наукові дослідження розглядають значення алергічного запалення на ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку [93].

Отже, розширення знань допоможе впоратися зі свистячими хрипами у дітей та зменшити частоту довгострокових респіраторних ускладнень. Вивчення факторів ризику та патогенетичних ефектів при бронхіоліті у дітей не тільки допоможе покращити рівень діагностики інфантильних свистячих хрипів, але й принесе важливу теоретичну та практичну цінність для прийняття рішень щодо клінічного спостереження.

Діти із бронхіолітом є гетерогенною групою пацієнтів із значною варіабельністю перебігу захворювання [26]. Незважаючи на велику кількість досліджень щодо даного захворювання у дітей малюкового віку, обмежені дані, які могли б оцінити як фенотипові особливості, так і біомаркери розвитку рецидивуючих свистячих хрипів.

У нашому когортному дослідженні ми намагалися розширити уявлення про патогенетичні механізми при бронхіоліті і, що більш важливо, нами комплексно досліджувався вплив алергічного запалення, ендотеліальної дисфункції, значення вітаміну D та їх причино-наслідкові зв'язки як у розвитку захворювання, так і для визначення їх прогностичної значимості щодо рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку.

З огляду на вищенаведене, **метою нашого дослідження** було удосконалення діагностики бронхіоліта та його прогноз у дітей малюкового віку на підставі дослідження патогенетичних механізмів його розвитку шляхом визначення показників сироваткового клубоподібного білка (CC16), васкулярної молекули клітинної адгезії – 1, маркерів алергічного запалення (IgE, ECP, EDN), вітаміну D.

З цією метою нами обстежено 92 дітей малюкового віку, серед них 67 хворих на бронхіоліт, які були госпіталізовані у інфекційно-боксоване відділення № 2 КНП «ВОДКЛ» ВОР із грудня 2019 року по січень 2023 року та 25 осіб контрольної групи, в яку ввійшли практично здорові діти за статеві-віковою характеристикою подібних до хворих на бронхіоліт.

У українській медичній літературі вікова періодизація дитячого віку здебільшого ґрунтується на класифікаційних принципах, сформованих у

радянський період. Це зумовлено відсутністю чинної національної нормативної бази: зокрема, пункт 4 Закону України від 11.07.2001 р. № 2628-III, який регламентував вікову періодизацію, втратив чинність. У вітчизняній медичній термінології вживання терміна «*малюковий вік*» є обмеженим і зазвичай позначає вік дитини від одного до трьох років. Водночас у міжнародній, зокрема англомовній, медичній літературі прийнято дещо відмінну вікову стратифікацію. Наприклад, за класифікацією, яку використовують Американська академія педіатрії (AAP) та Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO), віковий період від 1 до 3 років відповідає етапу "*toddlerhood*", Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

<https://www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/positiveparenting/toddlers.html>

термін «*toddlers*» визначає вік 1-2 роки життя дитини, що частково співвідноситься із поняттям «малюковий вік» в українському контексті. Проте варто зауважити, що в англомовній медичній практиці термінологія є більш уніфікованою та чітко розмежованою, що сприяє кращій стандартизації надання медичної допомоги дітям на різних етапах розвитку.

У процесі виконання роботи нами було проведено також ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз 238 карт стаціонарних хворих за період 2017-2019 рр., які знаходилися на лікуванні у КНП «ВОДКЛ» ВОР. Відповідно до дослідження «випадок-контроль», відстежувалася тенденція до збільшення частоти госпіталізації дітей, хворих на бронхіоліт за період 2017 – 2019 рр. Вік хворих на бронхіоліт коливався від 2 міс. до 2-х років із середнім значенням ($7,8 \pm 1,2$) міс. із переважанням серед госпіталізованих дітей хлопчиків.

Наразі, проаналізовані результати узгоджуються із літературними даними щодо збільшення захворюваності на бронхіоліт серед дітей малюкового віку із переважанням малюків до 12 місячного віку [248,303]. Натомість досить різнобічні дані щодо гендерної характеристики хворих на бронхіоліт [61, 95].

Вивчення анамнестичних даних дітей із бронхіолітом, засвідчило збільшення кількості хворих із обтяженим алергологічним анамнезом. Оскільки за даними літератури алергологічний анамнез є фактором ризику розвитку

рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку [76], нами були сформовані групи дослідження залежно від його обтяженості.

Отже, завдяки поєднанню системних записів про клінічні випадки та структурованої анкети, обстежені діти були розділені на дві групи: група дітей (34 обстежених), хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, та група дітей (33 обстежених), хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом.

Порівнюючи клінічну характеристику, було визначено, що вік дітей від 2-х до 6-х місяців життя 149 ($62,6 \pm 1,2$) %, обтяжений алергологічний анамнез, стать (хлопчики мали вищі шанси на виникнення захворювання порівняно із дівчатками тієї ж вікової групи ($OR=4,7$; 95 % CI 2,31–8,58), $p=0,048$; вплив пасивного тютюнопаління ($OR= 2,75$; 95 % CI 1,34–5,8, $p=0,046$), місце проживання дітей (у 2,6 рази частіше зустрічається серед мешканців міста у порівнянні із мешканцями сільської місцевості ($OR= 2,1$; 95 % CI 1,4–5,8, $p=0,0032$)) були факторами ризику розвитку бронхіоліту у дітей.

Згідно даних літератури, стать, обтяжений алергологічний анамнез, пасивне тютюнопаління тісно пов'язані не лише із розвитком бронхіоліту у немовлят, а й з рецидивуючими свистячими хрипами у дошкільному віці [100].

Значення вітаміну D було оцінено не тільки для здоров'я кісток і метаболізму кальцію. Важливість вітаміну D для здоров'я органів дихання була визнана завдяки його імуномодуючим і антимікробним властивостям. Гіпотеза полягає у тому, що вітамін D може відігравати значну роль у патогенезі респіраторних захворювань і представляти нову профілактичну та терапевтичну стратегію. Проведені дослідження встановили зв'язок дефіциту вітаміну D із респіраторними захворюваннями, такими як астма, бронхіоліт, пневмонія, туберкульоз тощо. Однак експериментальні дослідження не показали обнадійливих результатів [90].

Отже, потенційна роль вітаміну D у профілактиці та лікуванні інфекційних захворювань, зокрема респіраторних інфекцій, набула все більшої зацікавленості в науковому співтоваристві. Все більше доказів свідчить про те, що вітамін D має

імуномодулюючу та протизапальну дію, яка може впливати на сприйнятливість до респіраторних інфекцій та/або їх тяжкість [129].

Пропоновані механізми включають індукцію антимікробних пептидів, модуляцію Т-клітинних відповідей і пригнічення надмірних запальних реакцій [125, 260].

Численні обсерваційні дослідження виявили зв'язок між низьким рівнем 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у крові та підвищеним ризиком тяжкого перебігу бронхіоліту [19, 21, 190, 273]. Однак, коли цей зв'язок досліджували за допомогою рандомізованих контрольованих досліджень, особливо зосереджуючись на впливі добавок вітаміну D на інфекції дихальних шляхів у дітей, результати виявилися суперечливими. Деякі дослідження підтверджують ідею про те, що додаткове призначення вітаміну D може знизити ризик інфекцій респіраторного тракту у дітей, тоді як інші заперечують таку можливість [98, 151, 282].

Хоча попередні дослідження та систематичні огляди розглядали цю тему з непереконливими результатами [19, 73]. Однак, у проведених дослідженнях не було акценту на певному типі інфекції або віковому діапазоні в дитинстві [210].

Респіраторні інфекції є найпоширенішими захворюваннями серед дітей, а дошкільний вік відіграє ключову роль у формуванні рівня захворюваності серед населення. Таким чином, доказова база, що швидко розвивається, вимагає оновленої та ретельної оцінки дослідження.

Наразі, дискусійність питання вказує на те, що необхідні подальші дослідження для з'ясування ролі вітаміну D при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Враховуючи значні наслідки інфекцій респіраторного тракту для здоров'я дітей малюкового віку та потенційні переваги вітаміну D як доступного, безпечного втручання, важливо критично оцінити та узагальнити наявні докази. Адже, повне розуміння взаємозв'язку між статусом вітаміну D і інфекцією респіраторного тракту може стати основою для клінічної практики та політики охорони здоров'я, спрямованої на зменшення тягаря цих інфекцій у дітей.

Роль вітаміну D у регуляції імунної системи та його внесок у захист організму від респіраторних інфекцій має значення для патофізіології бронхіоліту [190].

Однак, проведено недостатньо досліджень щодо зв'язку між вмістом вітаміну D та бронхіолітом та його значення у ризику виникнення рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку.

Гіпотеза нашого дослідження полягала в тому, що достатній рівень вітаміну D буде асоційований зі зниженим ризиком бронхіоліту у дітей. Отже, одним із завдань дослідження було провести аналіз зв'язку між рівнем вітаміну D у сироватці крові та його можливим впливом на розвиток бронхіоліту та визначити його значення у ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку. Тоді як другорядним завданням було вивчити потенційні модифікатори ефекту, такі як вік, початковий рівень вітаміну D у сироватці крові.

Аналіз отриманих результатів показав наявність достовірної відмінності щодо тривалості прийому профілактичної дози вітаміну D, яка була в 1,5 рази меншою як у дітей основної групи, так і у дітей групи порівняння на відміну від терміну прийому серед дітей контрольної групи (OR=2,5; 95 % CI 1,6 - 4,86; $p < 0,05$).

Згідно отриманих результатів дослідження, нами не було виявлено вірогідної відмінності щодо статусу та рівня забезпеченості вітаміну D залежно від групи обстеження дітей хворих на бронхіоліт. Так, зниження рівня вітаміну D у сироватці крові майже з однаковою частотою відмічалось як у дітей основної групи 12 ($35,3 \pm 2,23$) % осіб, так і у дітей групи порівняння 13 ($39,4 \pm 2,16$) % осіб. Проте, серед дітей контрольної групи зниження рівня вітаміну D у сироватці крові було виявлено лише у 2 ($8,1 \pm 4,12$) % обстежених.

Отже отримані нами результати дослідження узгоджуються із літературними даними, які свідчать, що недостатність вітаміну D в ранньому віці тісно пов'язана з розвитком респіраторних захворювань [190].

Водночас, хоча наше дослідження виявило позитивний зв'язок між рівнями вітаміну D і бронхіолітом, воно обмежене невеликим розміром вибірки. Таким

чином, багатоцентрове вивчення взаємозв'язку між вітаміном D та бронхіолітом відкриває перспективи для подальших ґрунтовних досліджень у цьому напрямку.

За даними літератури, окрім значної гострої захворюваності дітей малюкового віку на бронхіоліт, епідеміологічні дослідження також продемонстрували значну кількість немовлят із рецидивуючими свистячими хрипами в катамнезі. Так, наприклад, приблизно у 30% немовлят госпіталізованих з приводу бронхіоліту, згодом розвивається дитяча астма [33, 69, 263]. Тоді як принаймні 60 % дітей, які хворіли на бронхіоліт, мали один епізод свистячого дихання до 6 років, і у 40 % тих, хто мав свистяче дихання до 3 років, все ще продовжувалися епізоди рецидивуючих свистячих хрипів до 6 річного віку [93]. У той же час, серед дітей, які хворіли на бронхіоліт, зросла частота амбулаторних звернень у дошкільному віці з епізодами хрипів на 50%, частота екстрених звернень в 2 рази, а частота госпіталізації – в 3 рази [252].

Результати аналізу двопопуляційної моделі Вейбулла засвідчили, що дефіцит і недостатність вітаміну D значно збільшує ймовірність виникнення рецидивуючих свистячих хрипів у дітей як із високим, так і з низьким ризиком їх розвитку (відповідно $\beta = 2,81$, $\beta = 448,3$).

Однак механізми, що лежать в основі рецидивуючих свистячих хрипів, залишаються в певній мірі нез'ясованими, що перешкоджає зусиллям із запобігання їх розвитку серед дітей високого ризику.

Одним із патогенетичних механізмів появи свистячих хрипів при бронхіоліті є цитопатична дія RSV, що сприяє деструкції епітеліальних клітин дихальних шляхів [119]. Епітелій дихальних шляхів є основною мішенню інфекції RSV при бронхіоліті у дітей, і він вважається найпершою системою захисту від респіраторних вірусів [290].

Тоді як, на відміну від RSV - інфекції, RV змінює функції епітеліального бар'єру, відокремлюючи *zonula occludens-1* від комплексу щільного з'єднання через вивільнення активних форм кисню під час реплікації вірусу [268]. Ця зміна може сприяти поглинанню більшої кількості аероалергенів, що пов'язують із розвитком свистячих хрипів та астми в майбутньому [270]. Крім того, різні типи

RV використовують кілька специфічних носіїв для проникнення в епітелій дихальних шляхів, один із них – VCAM-1.

Індукція запальних сигнальних молекул при бронхіоліті може сприяти ендотеліальній проникності. У цьому відношенні молекула клітинної адгезії VCAM-1 вивільняється та модулює проникність судин. Цікаво, що після ендотеліальної активації вірусом посилена регуляція VCAM-1 спостерігалася в моноцитах периферичної крові [245].

Однак рівень VCAM-1 у сироватці крові та його прогностична користь при бронхіоліті у дітей малюкового віку недостатньо вивчені. Молекула адгезії судинних клітин 1 (VCAM-1) є молекулою клітинної адгезії (CAM) із сімейства імуноглобінів, які відіграють основну роль у регуляції надмірного прилипання лейкоцитів до ендотеліальних клітин при різних гострих або хронічних запальних захворювання [147, 244].

Глікопротеїн VCAM-1 (CD106), масою 90 кДа, є індукованим та в основному експресується в ендотеліальних клітинах. Крім того, VCAM-1 є рецептором ендотеліальної адгезії, з яким можуть зв'язуватися еозинофіли. Дисфункція ендотелію є основною сполучною ланкою між запаленням і ризиком виникнення бронхолегеневої патології. Збільшення адгезії еозинофілів до VCAM-1 підкреслює можливість бути ключовим фактором у етіології алергічного компонента при бронхіоліті у дітей [24]. Завдяки вивільненню хемокінів і експресії молекул адгезії, тобто VCAM-1, епітеліальні клітини слизової оболонки дихальних шляхів сприяють ранній гострій запальній відповіді, що розвивається відразу після вірусного інфікування [237, 297].

Отже, наступним завданням нашого дослідження було дослідити рівень VCAM-1 у сироватці крові хворих на бронхіоліт та його значення як маркера ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей. Нами встановлено, що рівень VCAM-1 у дітей, хворих на бронхіоліт достовірно перевищував такий у дітей контрольної групи. Однак, у більшості 25 ($73,5 \pm 1,68$) % дітей основної групи рівень VCAM-1 був у межах референтних показників із його середнім

значенням ($46,2 \pm 2,34$) нг/мл та лише у 9 ($26,5 \pm 3,24$) % дітей визначався підвищений його рівень ($76,8 \pm 2,48$) нг/мл, (OR=2,6; 95 % CI 1,58 - 6,23; $p < 0,05$).

Разом з тим, рівень VCAM-1 був позитивним предиктором бронхіоліту у дітей із обтяженим алергічним анамнезом. Так, його рівень був у 3 рази вищим ($164,9 \pm 1,1$) нг/мл у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом на відміну від такого у хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу ($55,5 \pm 1,12$) нг/мл, (OR= 3,5; 95 % CI, 2,11– 8,12, $p < 0,05$).

Наші результати дослідження узгоджуються із літературними даними, які свідчать про підвищення рівня VCAM-1 у дітей із патологією органів дихання, особливо у хворих із обтяженим алергічним анамнезом [133, 238].

Відповідно до проведеного тестування гіпотези за двопопуляційною мікст моделлю виживання Вейбулла, збільшений рівень VCAM-1 у сироватці крові ($\beta = 17,84$) збільшує ризик рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі. Отже, рівень молекули адгезії судинних клітин – 1 (VCAM-1) у сироватці крові може бути перспективним маркером для визначення дітей із ризиком рецидивуючих свистячих хрипів та заслуговує на подальше вивчення.

Науковцями докладено багато зусиль для виявлення біологічних маркерів, які дозволяють ефективно прогнозувати розвиток рецидивуючих свистячих хрипів під час перебігу гострого бронхіоліту [70]. Згідно даних літератури, дисфункція епітелію дихальних шляхів також пов'язана із віддаленим прогнозом респіраторних захворювань [91].

Одним із таких маркерів є сироватковий клубоподібний білок (CC16) (SCGB1A1 (член сімейства секретоглобінів 1A), що продукується клубовими клітинами у кінцевому бронхіолярному епітелії та володіє протизапальною, антиоксидантною та імунорегуляторною властивостями, які важливі при інфекціях і алергічних реакціях [49, 171].

Однак, його роль при бронхіоліті у дітей малюкового віку до кінця не вивчена. Отже, наступним завданням нашого дослідження було оцінка значення сироваткового клубоподібного білка (CC16) при бронхіоліті у дітей малюкового віку та його вплив на розвиток рецидивуючих свистячих хрипів.

Нами виявлено, що середній рівень білка CC16 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, у 4 рази перевищував даний показник у дітей контрольної групи ($16,2 \pm 2,43$) нг/мл, ($p=0,0044$). Крім того, у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, середній рівень білка CC16 ($41,2 \pm 1,24$) нг/мл був достовірно вищим, ніж у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом ($22,8 \pm 1,64$) нг/мл, ($OR=2,6$; 95 % CI 2,24 – 6,28, $p < 0,05$). Нами вперше визначені референтні значення білка CC16 ($16,2 \pm 2,43$) нг/мл у сироватці крові здорових дітей малюкового віку, які становили контрольну групу.

Отже, високий рівень сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові у дітей, хворих на бронхіоліт може свідчити про його роль як біомаркера ураження бронхіолярного епітелію при бронхіоліті, що узгоджується із літературними даними [261]. Натомість, знижений рівень білка CC16 може свідчити про зниження захисної функції респіраторного епітелію та ендотеліальну дисфункцію.

Таким чином, можна розглянути обґрунтоване використання визначення рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові при гострому бронхіоліті як високочутливого та високоспецифічного (чутливість (66,7 %); специфічність (88,9 %) діагностичного маркера пошкодження респіраторного епітелію та бронхіальної дисфункції у дітей малюкового віку особливо із обтяженим алергологічним анамнезом (чутливість 83,3 %, специфічність 95,5 %).

Досліджуючи зв'язок між сироватковим клубоподібним білком (CC16) та молекулою адгезії судинних клітин – 1 науковцями виявлено VLA-4 рецептор для білка CC16. Рецептор VLA-4 експресується лейкоцитами, включаючи моноцити, лімфоцити, природні клітини-кілери, базофіли та еозинофіли. Цікаво, що VCAM-1 є лігандом для рецептора VLA-4. Саме активація шляху VLA-4/VCAM-1 сприяє виникненню запальних захворювань, таких як рецидивуючі свистячі хрипи, астма [54].

Таким чином, відкриття зв'язку між білком CC16 та VCAM-1 ймовірно може бути впровадженим для оцінки запальної відповіді при бронхіоліті.

За результатами кореляційного аналізу доведено наявність прямого зв'язку між показником VCAM-1 та білком CC16 у обстежених дітей хворих на бронхіоліт. Достовірно слабкий прямий зв'язок виявлено у дітей основної групи між показником VCAM-1 та білком CC16 ($r_{xy}=0,32$; $p < 0,05$) та сильний прямий зв'язок виявлено у дітей із обтяженим алергічним анамнезом ($r_{xy}=0,95$; $p < 0,05$).

Однак, відповідно до проведеного тестування гіпотези за двопопуляційною мікст моделлю виживання Вейбулла, збільшення рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт ($\beta = -6,8$) не впливає на ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у майбутньому.

Відомо, що вірусні респіраторні інфекції в ранньому віці пов'язані з підвищеним ризиком розвитку рецидивуючого свистячого дихання [69]. Враховуючи, що бронхіоліт є найпоширенішою гострою вірусною інфекцією нижніх дихальних шляхів у дітей малюкового віку, то дана патологія є одним із факторів ризику щодо свистячих хрипів у майбутньому дитинстві [81]. Проведені дослідження підтверджують проспективний зв'язок між бронхіолітом та розвитком рецидивуючих хрипів у віці до 3 років [137].

Отже, бронхіоліт у дітей малюкового віку є важливим фактором рецидивуючих свистячих хрипів, однак точні механізми, відповідальні за розвиток візінгу, спричинені вірусною інфекцією, невідомі.

За даними літератури, жодне довгострокове дослідження не вивчало зв'язок бронхіоліту з алергічною сенсibiliзацією у немовлят [114]. Наразі маркери алергічного запалення при бронхіоліті, що також передбачають ризик розвитку рецидивуючого свистячого дихання у немовлят, залишаються неповністю охарактеризованими.

Зокрема, нами припущено, що підвищення маркерів алергічного запалення було б характерно для дітей із бронхіолітом на тлі обтяженого алергічного анамнезу, порівняно із немовлятами без обтяженого алергічного анамнезу.

З метою розширення розуміння впливу алергічного запалення при бронхіоліті, нами проведено дослідження рівнів IgE, ECP, EDN у сироватці крові, а також вивчали їх значення як можливих маркерів ризику розвитку рецидивуючих хрипів у дітей.

Враховуючи, що IgE є важливими медіаторами у виникненні та підтримці алергічного запалення, експресується на тучних клітинах тканин, еозинофілах крові, гладком'язових клітинах дихальних шляхів, антигенпрезентуючих клітинах тощо, і широко використовується для оцінки atopічного стану, його вивчення при бронхіоліті набуло особливого значення.

Так, нами встановлено достовірну різницю між середніми показниками рівня загального IgE у сироватці крові, який був у 4,8 разів вищим у дітей, хворих на бронхіоліт, із його середнім значенням $44,64 \pm 1,12$ МО/мл, ніж у практично здорових дітей контрольної групи ($9,34 \pm 2,31$) МО/мл, (OR=4,67; 95 % CI 2,46 - 9,62; $p < 0,05$).

Слід зазначити, що у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, середній рівень загального IgE ($42,4 \pm 2,12$) МО/мл був достовірно нищим, у порівнянні із таким показником, у дітей хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом ($63,8 \pm 1,91$) МО/мл, (OR=5,24; 95 % CI 2,83 - 6,32, $p < 0,05$).

Нами виявлено також достовірну різницю значення загального IgE у сироватці крові залежно від віку дітей. Так, у дітей віком від 1 до 2 років середнє значення загального IgE ($36,2 \pm 1,23$) МО/мл було достовірно вищим, у порівнянні із таким показником дітей віком 2 – 12 місяців, (OR=2,83; 95 % CI 1,34 - 5,72; $p < 0,05$).

Механізми, що лежать в основі спостережуваних зв'язків між бронхіолітом та підвищеним рівнем загального IgE, вимагають пояснення. По-перше, можливо існує причинно-наслідковий зв'язок (інфекція RSV, риновірусу сприяють до зміни імунної відповіді організму, пошкоджуючи дихальні шляхи в ранньому дитинстві) [29, 114]. Дійсно, дослідження показали, що гостра риновірусна респіраторна інфекція індукує різні клітинні фактори, що регулюють запалення,

відновлення та ремоделювання дихальних шляхів, і призводить до збільшення продукування прозапальних цитокінів і хемокінів (наприклад, інтерлейкіну, хемокінового ліганду) зі збільшенням її цитотоксичності у порівнянні із RSV інфекцією [36, 229].

Крім того, риновірусна інфекція та вплив алергенів збільшують вироблення епітеліальними клітинами дихальних шляхів IL-25 та IL-33, сприяючи запаленню та ремоделюванню дихальних шляхів 2 типу. По-друге, важка риновірусна інфекція може бути просто раннім маркером порушеної противірусної відповіді (наприклад, зниження вироблення інтерферону типів I і III) в умовах аномальної відповіді хазяїна (наприклад, посилена експресія високоафінного рецептора IgE [114].

Результати проведених досліджень можуть відображати також іншу гіпотезу, тобто, що до рецидивуючих свистячих хрипів призводить генетична схильність у поєднанні із респіраторною інфекцією в ранньому віці [221, 251].

Згідно даних літератури, роль еозинофілів під час гострих респіраторних інфекцій залишається недостатньо вивченою [69]. Під час гострої респіраторної інфекції було виявлено більшу кількість еозинофілів у пацієнтів з риновірусною інфекцією [44].

З іншого боку, при бронхіоліті, спричиненому RSV, повідомлялося про потенційну еозинопенічну реакцію на інфекцію [28, 229].

Проведений нами аналіз рівня еозинофілів у периферичній крові дітей хворих на бронхіоліт засвідчив їх значно ширший діапазон значень ($p=0,042$) порівняно із такими дітьми контрольної групи, однак не виходив за межі референтних показників.

Наші результати можуть, таким чином, відображати або іншу імунну відповідь на інфекцію у немовлят, або вищу кількість еозинофілів незалежно від алергічного анамнезу у обстежених дітей.

На відміну від еозинофілів, нами виявлені значні відхилення маркерів алергічного запалення таких як еозинофільного катіонного білка (ECP) та

еозинофільного нейротоксину (EDN) у дітей хворих на бронхіоліт із обтяженим алергічним анамнезом.

Отже, у ході дослідження нами встановлено, що середній рівень ЕСР у сироватці крові дітей хворих на бронхіоліт був у 4 рази вищим відносно показника у дітей контрольної групи, ($p=0,042$). Крім того, у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, середній рівень білка ЕСР ($16,5 \pm 1,34$) нг/мл був достовірно нищим, у порівнянні із таким показником у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, ($47,2 \pm 1,23$) нг/мл, ($OR=2,32$; 95 % CI 1,68 – 6,93, $p < 0,05$), у більшості яких (29 ($87,2 \pm 4,2$) % дітей) рівень ЕСР був підвищеним.

Аналіз середнього рівня EDN у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, засвідчив, що його рівень був у 2,3 рази вищим у порівнянні із таким показником дітей контрольної групи ($OR=2,3$; 95 % CI 1,21–5,34, $p < 0,05$).

Встановлено також, що рівень EDN у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, був достовірно нищим у порівнянні з таким показником у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, ($OR=3,5$; 95 % CI 1,62–7,12, $p < 0,05$).

Маркери алергічного запалення ЕСР та EDN у в сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт засвідчили свою специфічність та чутливість, які набували високих значень у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом (чутливість (88,2 %), специфічність (40 %) для ЕСР та чутливість (94,1 %), специфічність (80,0 %) для EDN).

Бронхіоліт є важливою проблемою громадського здоров'я з широким діапазоном клінічної тяжкості та щорічними витратами ~1,7 мільярда доларів США. Незважаючи на те, що більшість дітей із бронхіолітом мають нетяжкий перебіг, 2–3 % дітей у США щорічно потребують госпіталізації (тобто тяжкий бронхіоліт). Окрім короткочасної захворюваності, бронхіоліт також є фактором ризику рецидивуючих свистячих хрипів та дитячої астми. Когортні дослідження оцінюють, що у 30–40 % немовлят із тяжким бронхіолітом розвиватиметься дитяча астма [179].

Отже, згідно даних літератури, бронхіоліт серед дітей малюкового віку може бути пов'язаний із тенденцією до рецидиву свистячого дихання у дітей у більш старшому віці. Стать, обтяжений алергологічний анамнез, вплив тютюнопаління можуть призводити до специфічних клінічних проявів і наслідків бронхіоліту у немовлят і дітей малюкового віку.

У нашому запланованому дослідженні проспективної когорти дітей, госпіталізованих з приводу бронхіоліту, ми припустили, що як анамнестичні дані (обтяжений алергічний анамнез), так і маркери ендотеліальної дисфункції, алергічного запалення, вітамін D будуть пов'язані із ризиком рецидивуючих свистячих хрипів у майбутньому.

Одне із тлумачень даної гіпотези полягає у тому, що зв'язок між бронхіолітом та рецидивуючими свистячими хрипами є причино-наслідковим [180]. Крім того, алергічне запалення, а саме підвищення рівня ECP, EDN може бути маркером для дітей із ризиком рецидивуючих свистячих хрипів. Зокрема, роль EDN є виключно важливою для створення прогнозу, так як саме за рівнем цього маркеру визначається гетерогенність популяцій.

Одним із наступних завдань нашого дослідження був аналіз факторів ризику виникненні рецидивуючих свистячих хрипів у дітей, хворих на бронхіоліт з урахуванням алергологічного анамнезу, впливу зовнішніх факторів (пасивного тютюнопаління, місця проживання).

Підтверджена гіпотеза для обох груп досліджених дітей про те, що як обтяжений алергологічний анамнез, так і штучне вигодовування суттєво підвищують ризик виникнення рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом.

Натомість, гіпотеза про роль пасивного тютюнопаління у підвищенні ризику виникнення рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом підтверджена лише для дітей із рівнем EDN у сироватці крові, що не перевищує 7 нг/мл.

Незважаючи на складність, виявлення зв'язку бронхіоліту та розвитком рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку, є важливим

досягненням. Наші дані в поєднанні з попередніми дослідженнями забезпечують доказову базу для раннього виявлення дітей із високим ризиком розвитку в майбутньому рецидивуючих свистячих хрипів.

Враховуючи поширеність рецидивуючих свистячих хрипів, актуальним залишається питання щодо пошуку прогностичних його маркерів у дітей малюкового віку із перенесеним бронхіолітом в анамнезі.

Підводячи підсумок, наші результати підтверджують існування кількох суб'єктів із клінічним діагнозом бронхіоліт, які по-різному пов'язані з віддаленими наслідками, такими як розвиток рецидивуючих свистячих хрипів.

Крім того, зв'язок між бронхіолітом та декількома об'єктивно виміряними біомаркерами свідчить про біологічну основу спостережуваної гетерогенності. Подальші дослідження, спрямовані на фенотипування та ендотипування бронхіоліту за допомогою клінічних, епідеміологічних і молекулярних підходів дозволить з'ясувати зв'язок захворювання із розвитком рецидивуючих свистячих хрипів.

ВИСНОВКИ

1. Бронхіоліт є поширеною патологією нижніх дихальних шляхів і основною причиною госпіталізації дітей малюкового віку. Серед дітей, які хворіли на бронхіоліт, 60 % мали один епізод свистячого дихання до 6 років, і у 40 % тих, хто мав свистяче дихання до 3 років, все ще продовжувалися епізоди рецидивуючих свистячих хрипів до 6 річного віку. Враховуючи значення алергічного запалення, важливість вітаміну D завдяки його імуномодулюючій властивості, ендотеліальній дисфункції, пошкодження бронхіолярного епітелію, визначення даних маркерів у якості предикторів розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку обумовлює актуальність нашого дослідження.

2. Встановлено, що у більшості ($55,2 \pm 1,96$) % дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт достовірно частіше визначається недостатність вітаміну D ($OR=2,32$; 95 % CI 2,12 - 5,84, $p<0,05$), при цьому, не виявлено достовірної різниці щодо статусу вітаміну D залежно від групи дослідження. Вміст вітаміну D у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу, при його оптимальному рівні ($OR=2,22$; 95 % CI 1,87 - 5,31; $p < 0,05$) та дефіциті ($OR=3,34$; 95 % CI 2,01 - 6,98; $p<0,05$) був достовірно вищим за такий показник у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергічним анамнезом. Виявлено, що вік є фактором ризику низького рівня вітаміну D при бронхіоліті. Серед дітей віком від 1 до 2 років рівень вітаміну D був вірогідно нижчим, ніж у дітей віком 2-12 місяців життя ($OR=2,32$; 95 % CI 1,44 - 5,52; $p < 0,05$).

3. Виявлено вірогідне підвищення рівня васкулярної молекули адгезії-1 у дітей, хворих на бронхіоліт, який у 2,1 рази вищий за такий у дітей контрольної групи, $OR=3,2$; 95 % CI 1,59–6,38, $p < 0,05$), при цьому рівень VCAM-1 у сироватці крові у 2,97 рази є достовірно вищим у дітей, хворих на бронхіоліт, із обтяженим алергологічним анамнезом $OR= 3,5$; 95 % CI, 2,11– 8,12, $p < 0,05$). Частка дітей із підвищеним рівнем VCAM-1 у 3,15 рази більша серед хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, порівняно із часткою дітей

без обтяженого алергічного анамнезу $OR=4,41$; 95 % CI 2,18–7,92, $p < 0,05$). Встановлено, що рівень васкулярної молекули адгезії-1 характеризується віковою залежністю, а саме достовірно підвищується у дітей віком 1 – 2 роки ($OR=2,37$; 95 % CI 2,87 - 6,76, $p < 0,05$), при цьому діти віком 2 – 6 місяців життя асоціюються із достовірно нижчими показниками його рівня ($OR=2,42$; 95 % CI 1,91 - 5,74, $p < 0,05$).

4. Визначено, що бронхіоліт у дітей малюкового віку супроводжується підвищенням рівня сироваткового клубоподібного білка (CC16) ($p=0,004$), при цьому частка дітей без обтяженого алергологічного анамнезу із підвищеним рівнем білка CC16 переважала частку дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом ($OR=3,39$; 95 % CI 2,44 - 8,86, $p < 0,05$). Виявлено, що у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу середній рівень білка CC16 у сироватці крові був у 1,8 рази достовірно вищим, ніж у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом, ($OR=2,6$; 95 % CI 2,24 – 6,28, $p < 0,05$). Встановлено, що рівень сироваткового клубоподібного білка (CC16) має вікову залежність із достовірним зниженням у дітей, віком 1-2 роки, ($p < 0,05$), при цьому не асоціює із гендерною залежністю. Сироватковий клубоподібний білок (CC16) є високочутливим та високоспецифічним діагностичним маркером пошкодження бронхіолярного епітелію у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, особливо із обтяженим алергологічним анамнезом (Se 83.3 %; Sp 95.5 %). Сироватковий клубоподібний білок (CC16) корелює із васкулярною молекулою адгезії-1, зв'язок яких посилюється у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергічним анамнезом ($r_{xy}=0,95$; $p=0,0263$).

5. Встановлено, що у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, алергічне запалення проявляється підвищеним рівнем у сироватці крові еозинофільного катіонного білка (41,8 %) та еозинофільного нейротоксину (73,1 %) (відповідно: у 1,65 рази та у 2,88 рази) частіше, ніж частота підвищеного загального IgE у сироватці крові (25,37 %), ($p < 0,05$). Визначено, що загальний рівень еозинофільного катіонного білка (Se=85.7 %); $OR=2,32$; 95 % CI 1,68 – 6,,93, $p < 0,05$), та еозинофільного нейротоксину (Se=88.2 %); $OR= 3,5$; 95 % CI

1,62–7,12, $p < 0,05$) у сироватці крові залежить від наявності обтяженого алергологічного анамнезу дітей. Доведено, що загальний рівень еозинофільного нейротоксину у сироватці крові не мав вікової вірогідної залежності на відміну від еозинофільного катіонного білка та загального IgE, які підвищувалися у віковій групі дітей 1-2 роки. Визначений пороговий рівень еозинофільного нейротоксину ($\leq$ або >7 нг/мл), який, за результатами двопопуляційної моделі Вейбулла, визначає параметри достовірного прогнозу щодо ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку із бронхіолітом в анамнезі. Виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом між рівнем васкулярної молекули адгезії-1 та маркером алергічного запалення EDN ($r_{xy}=0,401$; $p=0,043$); сироватковим клубоподібним білком (CC16) та EDN ($r_{xy}=0,531$; $p=0,001$).

6. Двопопуляційна мікст модель виживання Вейбулла вказує, що рівень EDN у сироватці крові виявився суттєвим маркером для створення прогнозу у дітей як із високим, так і з дуже низьким ризиком розвитку рецидивуючих свистячих хрипів. Наявність обтяженого алергологічного анамнезу, штучне вигодовування суттєво підвищують ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом. Пасивне тютюнопаління ($\beta=1114,77$) суттєво підвищує ризик розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із рівнем EDN, що не перевищує 7 нг/мл у сироватці крові. Для дітей із дуже низьким ризиком розвитку рецидивуючих свистячих хрипів маркерами прогнозу є дефіцит вітаміну D ($\beta=448,3$), знижений рівень CC16 ($\beta=17,78$). Для дітей із високим ризиком розвитку рецидивуючих свистячих хрипів маркерами прогнозу є недостатність та дефіцит вітаміну D ($\beta=2,81$), підвищений рівень IgE ($\beta=5,03$) та підвищений рівень CC16 ($\beta=0,0254$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У практичній діяльності лікаря педіатра при лікуванні дітей, хворих на бронхіоліт, слід визначати рівень еозинофільного нейротоксину ($\leq$ або >7 нг/мл), який визначає параметри достовірного прогнозу щодо ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку із бронхіолітом в анамнезі. У дітей із дуже низьким ризиком розвитку рецидивуючих свистячих хрипів, що визначається за рівнем еозинофільного нейротоксину (EDN) у сироватці крові ≤ 7 нг/мл, рекомендовано проводити оцінку статусу та рівня вітаміну D.

2. З метою визначення ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі, доцільно враховувати анамнестичні фактори (обтяжений алергологічний анамнез, штучне вигодовування, пасивне тютюнопаління); визначати рівень IgE, білка CC16 у сироватці крові;

3. У дітей, хворих на бронхіоліт, варто визначати рівень сироваткового клубоподібного білка (CC16) як біомаркера запалення, цілісності, проникності бронхіолярного епітелію та прогресування захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 червня 2023 року № 1158 Стандарт медичної допомоги «Бронхіоліти у дітей».
2. Оверчук, А.А. (2020). Значення вітаміну Д при бронхіоліті у дітей малюкового віку. *XVII міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» Харків*, С. 176-177.
3. Оверчук, А.А. (2020). Бронхіоліт у дітей малюкового віку: фактори ризику. *XVII науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку–2020»*. Вінниця, С. 502.
4. Оверчук, А.А. (2021). Рівень вітаміну D та показники алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. *VI науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»*. Харків, С. 23-24.
5. Оверчук, А.А. (2021). Аналіз білка клітин Клара при бронхіоліті у дітей малюкового віку. *XI Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину»*. Вінниця, С. 182-184.
6. Оверчук, А.А. (2021). Аналіз маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. *XVIII науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку–2021»*. Вінниця, С. 520.
7. Оверчук, А.А. (2021). Еозинофільний катіонний білок як маркер алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. *XVIII міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини»*. Харків, С. 116-117.
8. Оверчук, А.А. (2021). Фактори ризику при бронхіоліті у дітей малюкового віку. *83-й всеукраїнський науково медичний конгрес студентів та молодих вчених (з міжнародною участю) «Медицина XXI сторіччя»*. Лиман, С. 185-186.
9. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 119504, Україна. Білок клітин (CC16) як маркер пошкодження респіраторного епітелію при бронхіоліті

у дітей малюкового віку / Оверчук А.А., Токарчук Н.І., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № с 202303031; заявл. 25.04.23; опубл. 02.06.23.

10. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2022). Діагностичне значення маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 1(43), 31-36. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6>

11. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2022). Значення білка СС16 при бронхіоліті у дітей раннього віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 2(44), 34-37. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.6>

12. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2023). Еозинофільний нейротоксин як маркер алергічного запалення при бронхіоліті у немовлят. *XV міжнародна науково-практична конференція «Наукові основи вирішення сучасних наукових проблем»*. Варна, Болгарія, С. 76-78.

13. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2023). Значення васкулярної молекули клітинної адгезії-1 та білка СС16 при бронхіоліті в дітей раннього віку. *Сучасна педіатрія. Україна*, 5(133), 47-51. <http://dx.doi.org/10.15574/SP.2023.133.47>

14. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2023). Рівень білка клітин Клара при бронхіоліті у дітей малюкового віку. *V міжнародна наукова та практична конференції «Перспективи сучасної науки та освіти»*. Стокгольм, Швеція, С. 344-346.

15. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2023). Роль васкулярної молекули клітинної адгезії-1 при бронхіоліті у дітей малюкового віку. *VIII міжнародна наукова та практична конференція «Тенденції, теорії та шляхи вдосконалення науки»*. Мадрид, Іспанія, С. 305-306.

16. Токарчук, Н.І., Очеретько, О.М., Оверчук, А.А. (2023). Аналіз ризику виникнення рецидивуючого візінгу у дітей хворих на бронхіоліт на основі математичної моделі Вейбулла. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 2(48), 46–53. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.7>

17. Токарчук, Н.І., Очередько, О.М., Оверчук, А.А. (2023). Індивідуальний прогноз виникнення рецидивуючого візінгу в дітей із бронхіолітом на основі багатопопуляційної моделі Вейбулла. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 21-30. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.1>
18. Agossah, C., Marie, J., Bendoukha, Y., Vallet, C., Brouard, J., & Brossier, D. (2025). The severity of the first occurrence of bronchiolitis increased the risk of developing asthma symptoms. *Acta Paediatr*, 2. <https://doi.org/10.1111/apa.17565>
19. Alakaş, Y., Celiloğlu, C., Tolunay, O., & Matyar, S. (2021). The Relationship between Bronchiolitis Severity and Vitamin D Status. *J Trop Pediatr*, 67(4), fmab081. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab081>
20. Almuntashiri, S., Zhu, Y., Han, Y., Wang, X., Somanath, P.R., & Duo Zhang, D. (2020). Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 4039. <https://doi.org/10.3390/jcm9124039>
21. Alpdemir, M., & Alpdemir, M.F. (2019). Vitamin D deficiency status in Turkey: a meta-analysis. *Int J Med Biochem*, 2(3), 118 – 31. https://jag.journalagent.com/ijmb/pdfs/IJMB_2_3_118_131.pdf
22. Alvarez-Alvarez, I., Niu, H., Guillen-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2018). Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 46(3), 210-7. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.08.011>
23. Amber, K.T., Chernyavsky, A., Agnoletti, A.F., Cozzani, E., & Grando, S.A. (2018). Mechanisms of pathogenic effects of eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin on human keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 27(12), 1322-1327. <https://doi.org/10.1111/exd.13782>
24. Andersson, C.K., Shikhagaie, M., Mori, M., Al-Garawi, A., Reed, J.L., Humbles, A.A., Welliver, R., Mauad, T., Bjermer, L., Jordana, M., & Erjefält, J.S. (2018). Distal respiratory tract viral infections in young children trigger a marked increase in alveolar mast cells. *ERJ Open Res*, 4(4):00038-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00038-2018>

25. Angeli, I., Vassilopoulou, E., Cassimos, D., Fotopoulos, I., Serbis, A., Alexandros, M., & Tsabouri, S. (2024). Blood Adhesion Molecules as Biomarkers in Children with Chronic Urticaria. *Children (Basel, Switzerland)*, 11(4), 449.
<https://doi.org/10.3390/children11040449>
26. Azar, B., Hashavya, S., Cahan, L.O.S., Reif, S., & Gross, I. (2023). Bronchiolitis Due to RSV and HMPV-Epidemiology, Clinical Course, and Prognosis: Experience of a Single Tertiary Center. *Clin Pediatr (Phila.)*, 62(9):1032-1039.
<https://doi.org/10.1177/00099228231151401>
27. Bacchetta, J., Edouard, T., Laverny, G., Bernardor, J., Bertholet-Thomas, A., Castanet, M., Garnier, C., Gennero, I., Harambat, J., Lapillonne, A., Molin, A., Naud, C., Salles, J. P., Laborie, S., Tounian, P., & Linglart, A. (2022). Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 29(4), 312–325
<https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.02.008>
28. Backman, K., Nuolivirta, K., Ollikainen, H., Korppi, M., & Piippo-Savolainen, E. (2015). Low eosinophils during bronchiolitis in infancy are associated with lower risk of adulthood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.*, 26(7), 668-673.
<https://doi.org/10.1111/pai.12448>
29. Balekian, D.S., Linnemann, R.W., Hasegawa, K., Thadhani, R., & Camargo, C.A. Jr. (2017). Cohort study of severe bronchiolitis during infancy and risk of asthma by age 5 years. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 5(1):92-96.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.07.004>
30. Ballarini, S., Rossi, G.A., Principi, N., & Esposito, S. (2021). Dysbiosis in Pediatrics Is Associated with Respiratory Infections: Is There a Place for Bacterial-Derived Products? *Microorganisms*, 9(2), 448.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9020448>
31. Basha, M.A.M.K., Majid, H.A., Razali, N., & Abqariyah Yahya, A. (2020). Risk of eczema, wheezing and respiratory tract infections in the first year of life: A systematic review of vitamin D concentrations during pregnancy and at birth. *PLoS One*, 15(6), e0233890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233890>

32. Bei, Y. R., Zhang, S. C., Song, Y., Tang, M. L., Zhang, K. L., Jiang, M., He, R. C., Wu, S. G., Liu, X. H., Wu, L. M., Dai, X. Y., & Hu, Y. W. (2023). EPSTI1 promotes monocyte adhesion to endothelial cells in vitro via upregulating VCAM-1 and ICAM-1 expression. *Acta pharmacologica Sinica*, 44(1), 71–80. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00923-5>
33. Biagi, C., Rocca, A., Poletti, G., Fabi, & M., Lanari, M. (2020). Rhinovirus infection in children with acute bronchiolitis and its impact on recurrent wheezing and asthma development. *Microorganisms*, 8(10), 1620. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101620>
34. Birnhuber, A., Fliesser, E., Gorkiewicz, G., Zacharias, M., Seeliger, B., David, S., & Grazyna Kwapiszewska, G. (2021). Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *European Respiratory Journal*. 58(3): 2100377. <https://doi.org/10.1183/13993003.00377-2021>
35. Bishop, E.L, Ismailova, A., Dimeloe, S.K., Hewison, M., & White, J.H. (2020). Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus.*, 5, e10405. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>
36. Bochkov, Y.A., & Gern, J.E. (2016). Rhinoviruses and their receptors: implications for allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep.*, 16(4), 30. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0608-7>
37. Bollani, L., Baraldi, E., Chirico, G., Dotta, A., Lanari, M., Del Vecchio, A., Manzoni, P., Boldrini, A., Paolillo, P., Di Fabio, S., Orfeo, L., Stronati, M., & Romagnoli, C. (2015). Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV) *Ital. J. Pediatr*, 41,97. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0203-x>
38. Bonato, M., Gallo, E., Bazzan, E., Marson, G., Zagolin, L., Cosio, M.G., Barbato, A., Saetta, M., Gregori, D., & Baraldo, S. (2021). Air Pollution Relates to Airway Pathology in Children with Wheezing. *Ann. Am. Thorac. Soc*, 18, 2033–2040. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202010-1321oc>
39. Bouillon, R., Antonio, L., & Narinx, N. (2024). Vitamin D status in children. *Jornal de pediatria*, 100(4), 335–339. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2024.04.001>

40. Brenner, H. (2021). Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 Infections and Deaths-Accumulating Evidence from Epidemiological and Intervention Studies Calls for Immediate Action. *Nutrients*, 13, 411. <https://doi.org/10.3390/nu13020411>
41. Brown, P.M., Schneeberger, D.L., & Piedimonte, G. (2015). Biomarkers of respiratory syncytial virus (RSV) infection: specific neutrophil and cytokine levels provide increased accuracy in predicting disease severity. *Paediatr Respir Rev*, 6(4), 232-240. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.05.005>
42. Brunwasser, S.M., Snyder, B.M., Driscoll, A.J., Fell, D.B., Savitz, D.A., Feikin, D.R., ... & Hartert, T.V. (2020). Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 8(8), 795–806. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30109-0)
43. Butov, D., Makieieva, N., Vasylenko, Y., Biriukova, M., Serhienko, K., & Morozov, O. (2019) Interrelationship of endothelial function parameters in children with bronchial asthma in exacerbation and remission. *Adv Respir Med.*, 87(1), 7-13. <https://doi.org/10.5603/arm.a2019.0002>
44. Cangiano, G., Nenna, R., Frassanito, A., Evangelisti, M., Nicolai, A., Scagnolari, C., Pierangeli, A., Antonelli, G., Papoff, P., Petrarca, L., Capocaccia, P., Moretti, C., & Midulla, F. (2016). Bronchiolitis: analysis of 10 consecutive epidemic seasons *Pediatr Pulmonol.*, 51(12), 1330-1335. <https://doi.org/10.1002/ppul.23476>
45. Geng, L., Tang, X., Hua, L., Liu, H., Ren, S., Zhong, W., & Zhang, J. (2023). The analysis of risk factors for recurrent wheezing in infants and clinical intervention. *Transl Pediatr.*, 12(10), 1810–1822. <https://doi.org/10.21037/tp-23-45>
46. Chamitava L., Cazzoletti L., Ferrari M., Garcia-Larsen V., Jalil A., Degan P., Foïs, A.G., Zinellu, E., Foïs, S.S., ... & Zanolin, M.E. (2020). Biomarkers of oxidative stress and inflammation in chronic airway diseases. *Int J Mol Sci.*, 21(12), 4339–4344. <https://doi.org/10.3390/ijms21124339>
47. Charoenngam, N., & Holick, M.F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, 12(7), 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>

48. Chauss, D., Freiwald, T., McGregor, R., Yan, B., Wang, L., Nova-Lamperti, E., Kumar, D., Zhang, Z., Teague, H., & West, E.E. (2022). Autocrine Vitamin D Signaling Switches off Pro-Inflammatory Programs of TH1 Cells. *Nat. Immunol*, 23(1), 62-74. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01080-3>
49. Chen, S., Yu, G., Xie, J., Tang, W., Gao, L., Long, X., Ren, L., Xie, X., Deng, Y., Fu, Z., & Enmei Liu, E. (2019). High-mobility group box-1 protein from CC10⁺ club cells promotes type 2 response in the later stage of respiratory syncytial virus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 316(1), L280-L290. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00552.2017>
50. Chiu, C.Y., Yang, C.H., Su, K.W., Tsai, M.H., Hua, M.C., Liao, S.L., Lai, S.H., Chen, L.C., Yeh, K.W., & Huang, J.L. (2020). Early-onset eczema is associated with increased milk sensitization and risk of rhinitis and asthma in early childhood. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 53, 1008–1013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2019.04.007>
51. Choi, J. W., Lee, M. H., & Fujii, T. Enhanced apoptotic activity in allergic diseases and its relationship with eosinophil cationic protein, systemic inflammation, and severity of atopic sensitisation. *Archives of Medical Science*, 16(1). <https://www.archivesofmedicalscience.com/Enhanced-apoptotic-activity-in-allergic-diseases-and-its-relationship-with-eosinophil,121516,0,2.html>
52. Chong, S-L., Lai, O.F., Castillo, L., Yeo, J.G., Nadkarni, N., Teoh, O.H., & Lee, J.H. (2018). Nasal high-mobility group box 1 and caspase in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*, 53(12), 1627-1632. <https://doi.org/10.1002/ppul.24183>
53. Christensen, N., Søndergaard, J., Fisker, N., & Christesen, H.T. (2017). Infant Respiratory Tract Infections or Wheeze and Maternal Vitamin D in Pregnancy: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J.*, 36(4), 384-391. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001452>
54. Chu, H.W., & Schaunaman, N. (2020). Very Late Antigen-4: A Novel Receptor for Club Cell Secretory Protein 16 to Control Inflammation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203 (11), 1340-1341. <https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4467ed>

55. Collet, C., Fayon, M., Francis, F., Galode, F., Bui, S., & Debelleix, S. (2021). The First 1000 Days: Impact of Prenatal Tobacco Smoke Exposure on Hospitalization Due to Preschool Wheezing. *Healthcare*, 9(8), 1089. <https://doi.org/10.3390/healthcare9081089>
56. Coutts, J., Fullarton, J., Morris, C., Grubb, E., Buchan, S., Rodgers-Gray, B., & Thwaites, R. (2020). Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr. Pulmonol.*, 55, 1104–1110. <https://doi.org/10.1002/ppul.24676>
57. Cui, A., Xiang, M., Xu, M., Lu, P., Wang, S., Zou, Y., ... & Chen, S. (2019). VCAM-1-mediated neutrophil infiltration exacerbates ambient fine particle-induced lung injury. *Toxicology Letters*. 302: 60-74. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.11.002>
58. Cunningham S. (2019). Bronchiolitis. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 420–426.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44887-1.00024-9>
59. Dai, R., Miliku, K., Gaddipati, S., Choi, J., Ambalavanan, A., Tran, M.M., Reyna, M., Sbihi, H., Lou, W., ... & Subbarao, P. (2022). Wheeze trajectories: Determinants and outcomes in the CHILD Cohort Study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 149(6), 2153-2165. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.039>
60. Dalziel, S. R., Haskell, L., O'Brien, S., Borland, M. L., Plint, A. C., Babl, F. E., & Oakley, E. (2022). Bronchiolitis. *Lancet (London, England)*, 400(10349), 392–406. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01016-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01016-9)
61. De Jacobis, I.T., Vona, R., Straface, E., Gambardella, L., Ceglie, G., de Gennaro, F., ... & Pietraforte, D. (2020). Sex differences in blood pro-oxidant status and platelet activation in children admitted with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a pilot study. *Ital J Pediatr*, 46(1), (29). <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0792-x>
62. de Jongh, R.T., Crozier, S.R., D'Angelo, S., Pike, K.C., Roberts, G., & Lucas, J.S. (2014). Maternal 25-hydroxyvitamin D levels in relation to offspring respiratory symptoms and infections. *The European respiratory journal*, 43(4), 1181–3. <https://doi.org/10.1183/09031936.00116913>

63. Deliu, M., Fontanella, S., Haider, S., Sperrin, M., Geifman, N., Murray, C., Simpson, A., & Custovic, A. (2020). Longitudinal trajectories of severe wheeze exacerbations from infancy to school age and their association with early-life risk factors and late asthma outcomes. *Clin. Exp. Allergy*, 50(3), 315–324. <https://doi.org/10.1111/cea.13553>
64. Delrue, C., Speeckaert, R., Delanghe, J.R., Prytuła, A., & Speeckaert, M.M. (2024). Investigating Vitamin D-Binding Protein's Role in Childhood Health and Development. *Int J Mol Sci*, 25(11), 6272. <https://doi.org/10.3390/ijms25116272>
65. Dinlen, N., Zenciroglu, A., Beken, S., Dursun, A., Dilli, D., & Okumus, N. (2016). Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 29(6), 928–932. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1023710>
66. Dogan, E., & Sevinc, E. (2020). The vitamin D status and serum eosinophilic cationic protein levels in infants with cow's milk protein allergy. *American journal of translational research*, 12(12), 8208–8215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33437393/>
67. Domingo, C., & Mirapeix, R. M. (2023). From the Allergic Cascade to the Epithelium-Driven Disease: The Long Road of Bronchial Asthma. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2716. <https://doi.org/10.3390/ijms24032716>
68. Doumat, G., Zein, J. El., Mehta, G.D., Zhu, Z., Espinola, J.A., Sullivan, A.F., Hasegawa, K., & Camargo Jr, C. A. (2025). Association between vitamin D status at 3 years and eosinophilic asthma in 6-year-old children with a history of severe bronchiolitis. *Thorax*, 80(3), 180-183. <https://doi.org/10.1136/thorax-2024-222099>
69. Dumas, O., Hasegawa, K., Mansbach, J.M., Sullivan, A.F., Piedra, P.A., & Camargo Jr, C.A. (2019). Severe bronchiolitis profiles and risk of recurrent wheeze by age 3 years. *J Allergy Clin Immunol*, 143(4), 1371-1379.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.043>
70. Egron, C., Labbé, A., Rochette, E., Mulliez, A., Bernard, A., & Amat, F. (2020). Urinary club cell protein 16 (CC16): Utility of its assay during acute bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology*, 55, 490–495. <https://doi.org/10.1002/ppul.24584>

71. Erickson, E.N., Bhakta, R.T., Magda D., & Mendez, M.D. (2025). Pediatric Bronchiolitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519506/>
72. Erol, M., Kaya, H., Gayret, Ö.B., Yiğit, Ö., Hamilçikan, S., Canet, E. (2017). The effect of vitamin D deficiency on the severity of bronchiolitis in infants. *J Pediatr Res.*, 4(1),12–16. <https://jpedres.org/pdf/7a593d95-86ec-4d2b-8dd3-26b0d0b79ea4/articles/jpr.97658/12-16.pdf>
73. Estalella-Mendoza, A., Castellano-Martínez, A., Flores-González, J.C., Estepa-Pedregosa, L., Rodríguez-Campoy, P., & Rodríguez-González, M. (2022). Vitamin D levels and cardiopulmonary status in infants with acute bronchiolitis. *Indian Pediatr.*, 59(5), 384–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35273133/>
74. Fainardi, V., Caffarelli, C., Deolmi, M., Skenderaj, K., Meoli, A., Morini, R., Bergamini, B.M., Bertelli, L., Biserna, L., Bottau, P., ... & Esposito, S. (2022). Management of Preschool Wheezing: Guideline from the Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. *J. Clin. Med.*, 11, 4763. <https://doi.org/10.3390/jcm11164763>
75. Fakhoury, H. M., Kvietys, P. R., AlKattan, W., Al Anouti, F., Elahi, M. A., Karras, S. N., & Grant, W. B. (2020). Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 200, 105663. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105663>
76. Fan, Y.H., Zhang, P.L., Huang, Y.J., Xie, C., & Ai, T. (2023). Risk factors for recurrent wheezing after bronchiolitis. *BMC Pediatr.*, 23, 317. doi: [10.1186/s12887-023-04108-9](https://doi.org/10.1186/s12887-023-04108-9)
77. Ferrante, G., Piacentini, G., Piazza, M., Boner, A.L., & Bellanti, J.A. (2024). Addressing global health disparities in the management of RSV infection in infants and children: Strategies for preventing bronchiolitis and post-bronchiolitis recurrent wheezing. *Allergy Asthma Proc.*, 45(2), 84-91. <https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.230089>
78. Fitzpatrick, T., McNally, J.D., Stukel, T.A., Hong Lu, H., David Fisman, D., Jeffrey C Kwong, J. C., & Guttman, A. (2021). Family and child risk factors for

- early-life RSV illness. *Pediatrics*. 147 (4), e2020029090. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-029090>
79. Flamann, C., Peter, K., Kreutz, M., & Bruns, H. (2019). Regulation of the Immune Balance during Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation by Vitamin D. *Front. Immunol.*, 10, 2586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02586>
80. Flores-Torres, A. S., Salinas-Carmona, M. C., Salinas, E., & Rosas-Taraco, A. G. (2019). Eosinophils and respiratory viruses. *Viral immunology*, 32(5), 198-207. <https://doi.org/10.1089/vim.2018.0150>
81. Florin, T.A., Plint, A.C., & Zorc, J.J. (2017). Viral bronchiolitis. *Lancet.*, 389(10065), 211-224. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30951-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30951-5)
82. Franceschi, E., Drick, N., Fuge, J., Welte, T., & Suhling, H. (2022). Eosinophilic cationic protein as marker for response to antibody therapy in severe asthma. *ERJ open research*, 8(3), 00138-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00138-2022>
83. Frassanito, A., Nenna, R., Arima, S., Petrarca, L., Pierangeli, A., Scagnolari, C., Di Mattia, G., Mancino, E., Matera, L., Porta, D., Rusconi, F., & Midulla, F. (2022). Modifiable environmental factors predispose term infants to bronchiolitis but bronchiolitis itself predisposes to respiratory sequelae. *Pediatr Pulmonol.*, 57(3), 640-647. <https://doi.org/10.1002/ppul.25794>
84. Freid, R.D., Qi, Y.S., Espinola, J.A., Cash, R.E., Aryan, Z., Sullivan, A.F., & Camargo, C.A., (2021). Jr. Proximity to Major Roads and Risks of Childhood Recurrent Wheeze and Asthma in a Severe Bronchiolitis Cohort. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18, 4197. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084197>
85. Fried, D.A., Rhyu, J., Odat, K., Blunt, H., Karagas, M.R., & Gilbert-Diamond, D. (2016). Maternal and cord blood vitamin D status and childhood infection and allergic disease: A systematic review. *Nutrition Reviews.*, 74(6), 387–410. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv108>
86. Fujiogi, M. (2019). Costs of bronchiolitis hospitalisation increasing in USA. *PharmacoEconomics & Outcomes News*, 842, 8-30. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40274-019-6400-x>

87. Fukumoto, J., Soundararajan, R., Leung, J., Cox, R., Mahendrasah, S., Muthavarapu, N., ... & Kolliputi, N., (2016). The role of club cell phenoconversion and migration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Aging*. 8: 3091-3109. <https://doi.org/10.18632/aging.101115>
88. Furuya-Kanamori, L., Wangdi, K., Yakob, L., McKenzie, S.J., Doi, S.A.R., Clark, J., Paterson, D.L., Riley, T.V., & Clements, A.C.A. (2017). 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Clostridium Difficile Infection: A Meta-Analysis. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.*, 41, 890–895. <https://doi.org/10.1177/0148607115623457>
89. Gale, C.R., Robinson, S.M., Harvey, N.C., Javaid, M.K., Jiang, B., & Martyn, C.N. (2018). Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European journal of clinical nutrition*, 62(1), 68–77. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602680>
90. Gallagher, J.C., & Rosen, C.J. (2023). Vitamin D. 100 years of discoveries, yet controversy continues. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 11(5), 362–74. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(23\)00060-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(23)00060-8)
91. Gamez, A.S., Gras, D., Petit, A., Knabe, L., Molinari, N., Vachier, I., Chanez, P., & Bourdin, A. (2015). Supplementing defect in club cell secretory protein attenuates airway inflammation in COPD. *Chest*, 147(6), 1467-1476. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1174>
92. Gao, X-H., Yin, T-L., Li, Y., Shi, S-F., Liu, F.L., Li, M.-J., Liu, R.-X., Liu, Q., & Xu, Y.-L. (2025). Assessment of Serum Metabolism and Eicosanoid Profiling in Pediatric Asthma and Bronchiolitis via Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 39(4), e9955. <https://doi.org/10.1002/rcm.9955>
93. Geng, L., Tang, X., Hua, L., Liu, H., Ren, S., Zhong, W., & Zhang, J. (2023). The analysis of risk factors for recurrent wheezing in infants and clinical intervention. *Transl Pediatr.*, 12(10), 1810-1822. <https://doi.org/10.21037/tp-23-45>
94. Genies, M. C., Kim, J. M., Pyclik, K., Rossi, S., Spicyn, N., & Serwint, J. R. (2018). Impact of an educational intervention to improve physician adherence to bronchiolitis clinical practice guidelines: a pre-post intervention study. *Clinical pediatrics*, 57(3), 253-258. <https://doi.org/10.1177/0009922817698804>

95. GBD 2019 LRI Collaborators. (2022). Age–sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect Dis*, 22(11):1626-1647.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00510-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00510-2).
96. Gholizadeh, M., Saeedy, S. A. G., Roodi, P. B., & Saedisomeolia, A. (2021). The association between zinc and endothelial adhesion molecules ICAMs and VCAM-1 and nuclear receptors PPAR- α and PPAR- γ : A systematic review on cell culture, animal and human studies. *Microvascular research*, 138, 104217.
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104217>
97. Giannini, S., Giusti, A., Minisola, S., Napoli, N., Passeri, G., Rossini, M., & Sinigaglia, L. (2022). The Immunologic Profile of Vitamin D and Its Role in Different Immune-Mediated Diseases: An Expert Opinion. *Nutrients*, 14(3), 473.
<https://doi.org/10.3390/nu14030473>
98. Golan-Tripto, I., Loewenthal, N., Tal, A., Dizitzer, Y., Baumfeld, Y., & Goldbart, A. (2021). Vitamin D deficiency in children with acute bronchiolitis: a prospective cross-sectional case- control study. *BMC Pediatr.*, 21(1), 211.
<https://doi.org/10.1186/s12887-021-02666-4>
99. Gonçalves, D.M.M., Wandalsen, G.F., Scavacini, A.S., Lanza, F.C., Goulart, A.L., Solé, D., & Dos Santos, A.M.N. (2018). Pulmonary function in former very low birth weight preterm infants in the first year of life. *Respir. Med.*, 136, 83–87.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.004>
100. Goyal, J.P. (2023). Vitamin D and Respiratory Diseases : Based on 11th Dr. I. C. Verma Excellence in Research Award for Young Pediatricians Delivered as Oration on 15th Oct. 2023. *Indian J Pediatr*, 91(1), 67-72. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04904-2>
101. Głąbska, D., Kołota, A., Lachowicz, K., Skolmowska, D., Stachoń, M., & Guzek, D. (2021). The Influence of Vitamin D Intake and Status on Mental Health in Children: A Systematic Review. *Nutrients*, 13(3), 952. <https://doi.org/10.3390/nu13030952>
102. Granda, E., Urbano, M., Andrés, P., Corchete, M., Cano, A., & Velasco, R. (2023). Comparison of severity scales for acute bronchiolitis in real clinical

- practice. *European journal of pediatrics*, 182(4), 1619–1626.
<https://doi.org/10.1007/s00431-023-04840-5>
103. Grandinetti, R., Fainardi, V., Caffarelli, C., Capoferri, G., Lazzara, A., Tornesello, M., ... & Susanna Esposito, S. (2022). Risk Factors Affecting Development and Persistence of Preschool Wheezing: Consensus Document of the Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. *J. Clin. Med.*, 11(21), 6558.
<https://doi.org/10.3390/jcm11216558>
104. Grant, W. B., Al Anouti, F., & Moukayed, M. (2020). Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D 3 supplementation can have important patient and public health benefits. *European journal of clinical nutrition*, 74(3), 366–376. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0564-0>
105. Grant, W.B., Lahore, H., McDonnell, S.L., Baggerly, C.A., French, C.B., Aliano, J.L., & Bhattoa, H.P. (2020). Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12, 988.
<https://doi.org/10.3390/nu12040988>
106. Grimwood, K., & Chang, A.B. (2015). Long-term effects of pneumonia in young children. *Pneumonia*, 6, 101–14. <https://doi.org/10.15172/pneu.2015.6/671>
107. Guerra, S., Vasquez, M.M., Spangenberg, A., Halonen, M., & Martin, R.J. (2016). Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*, 138, 932–934.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.047>
108. [Guideline: Infants and Children - Acute Management of Bronchiolitis. NSW Health.2018](#)
109. Guo, Y., Zou, Y., Zhai, J., Li, J., Liu, J., Ma, C., Jin, X., & Zhao, L. (2019). Phenotypes of the inflammatory cells in the induced sputum from young children or infants with recurrent wheezing. *Pediatr. Res*, 85, 489–493.
<https://doi.org/10.1038/s41390-018-0268-5>
110. Gupta, P., Dewan, P., Shah, D., Sharma, N., Bedi, N., Kaur, I.R., Bansal, A.K., & Madhuet, S.V. (2016). Vitamin D supplementation for treatment and prevention of

- pneumonia in under-five children: a randomized double-blind placebo controlled trial. *Indian Pediatr*, 53(11), 967–976. <https://doi.org/10.1007/s13312-016-0970-5>
111. Guzmán-Bárceñas, J., Calderón-Moore, A., Baptista-González, H., & Irles, C. (2017). Clara Cell Protein Expression in Mechanically Ventilated Term and Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome and at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: *A Pilot Study*. *Can. Respir. J.*, 8074678. <https://doi.org/10.1155/2017/8074678>
112. Grossman, Z., Hadjipanayis, A., Stiris, T., Del Torso, S., Mercier, J. C., Valiulis, A., & Shamir, R. (2017). Vitamin D in European children—statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *European journal of pediatrics*, 176(6), 829–831. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2903-2>
113. Harvey, S.M., Murphy, V.E., Gibson, P.G., Collison, A., Robinson, P., Sly, P., Mattes, J., & Jensen, M. (2020). Maternal asthma, breastfeeding, and respiratory outcomes in the first year of life. *Pediatr Pulmonol.*, 55(7), 1690–1696. <https://doi.org/10.1002/ppul.24756>
114. Hasegawa, K., Mansbach, J.M., Bochkov, Y.A., Gern, J.E., Piedra, P.A., Bauer, C.S., Teach, S.J., Wu, S., Sullivan, A.f., & Camargo Jr, C.A. (2019). Association of rhinovirus C bronchiolitis and immunoglobulin E sensitization during infancy with development of recurrent wheeze. *JAMA Pediatr.*, 173(6), 544–552 <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.0384>
115. Hewison M. (2019). An update on vitamin D and human immunity. *Clinical endocrinology*, 76(3), 315–25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x>
116. Holick. M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., & Weaver, C.M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
117. Hon, K. L., Leung, A. K. C., Wong, A. H. C., Dudi, A., & Leung, K. K. Y. (2023). Respiratory Syncytial Virus is the Most Common Causative Agent of Viral

- Bronchiolitis in Young Children: An Updated Review. *Current pediatric reviews*, 19(2), 139–149. <https://doi.org/10.2174/1573396318666220810161945>
118. Huang, J., Liu, J., Xian, Y., Liu, B., Wu, Y., Zhan, C., Liang, W., Luo, W., Lai, K., & Chen, R. (2020). Elevated circulating CD4+CD25+CD127–/low Regulatory T cells in patients with non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung.*, 198(3), 491–497. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00358-x>
119. Hunderi, J.O.G., Rolfsjord, L.B., Carlsen, K.C.L., Holst, R., Bakkeheim, E., Berents, T.L., Carlsen, K.-H., & Skjerven, H.O. (2020). Virus, allergic sensitisation and cortisol in infant bronchiolitis and risk of early asthma. *ERJ Open Res.*, 6(1):00268-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00268-2019>
120. Ilic, N., & Mihailovic, N. (2017). Serum Clara cell protein and atopic phenotype in children up to 2 years of age. *J Clin Lab Anal.* 31, e22151. <https://doi.org/10.1002/jcla.22151>
121. Ismailova, A., & White, J. H. (2021). Vitamin D, infections and immunity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(2), 265-277. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>
122. Jain, H., Schweitzer, J. W., & Justice, N. A. (2025). (Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459215/>
123. Jakwerth, C. A., Ordovas-Montanes, J., Blank, S., Schmidt-Weber, C. B., & Zissler, U. M. (2022). Role of Respiratory Epithelial Cells in Allergic Diseases. *Cells*, 11(9), 1387. <https://doi.org/10.3390/cells11091387>
124. Janicova, A., Becker, N., Xu, B., Wutzler, S., Vollrath, J.T., Hildebrand, F., Egron, C., Labbé, A., Rochette, E., Mulliez, A., Bernard, A., & Amat, F. (2020). Urinary club cell protein 16 (CC16): Utility of its assay during acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.*, 55 (4), 1074-1074. <https://doi.org/10.1002/ppul.24584>
125. Jat, K.R., Goel, N., Gupta, N., Gupta, C.P., Datta, S., Lodha, R., & Kabra, S.K. (2021). Efficacy of vitamin D supplementation in asthmatic children with vitamin D deficiency: a randomized controlled trial (ESDAC trial). *Pediatr Allergy Immunol.*, 32(3), 479–88. <https://doi.org/10.1111/pai.13415>

126. Jerkic, S.P., Koc-Günel, S., Herrmann, E., Kriszeleit, L., Eckrich, J., Schubert, R., & Zielen, S. (2021). Long-term course of bronchial inflammation and pulmonary function testing in children with postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*, 56(9):2966-2972. <https://doi.org/10.1002/ppul.25547>
127. Johnson, M.D.L., Younis, U.S., Menghani, S.V., Addison, K.J., Whalen, M., Pilon, A.L., Cress, A.E., Polverino, F., Romanoski, C.E., Kraft, M., Martinez, F.D., Guerra, S., & Ledford, J.G. (2021). CC16 binding to $\alpha 4\beta 1$ integrin protects against *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 203, 1410–1418. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2576oc>
128. Jolliffe, D.A., Camargo, C.A., Jr., Sluyter, J.D., Aglipay, M., Aloia, J.F., Ganmaa, D., Bergman, P., Bischoff-Ferrari, H.A., Borzutzky, A., & Damsgaard, C.T. (2021). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: A systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 9, 276–292. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00051-6)
129. Jolliffe, D.A., Greenberg, L., Hooper, R.L, Griffiths, C.J., Camargo Jr, C.A., CKerley, C.P., Jensen M.E., ... & Martineau, A.R. (2018). Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.*, 5(11), 881–90. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30306-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30306-5)
130. Jones, A.P., Palmer, D., Zhang, G., & Prescott, S.L. (2021). Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics*, 130(5), e1128–35. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1172>
131. Juliana, A., Plötz, F.B., Achten, N., Bultman, A., Jongman, R.M., van Meurs, M., Wilschut, J.C., & Zonneveld, R. (2021). Requirement of respiratory support in acute bronchiolitis in infants is linked to endothelial and neutrophil activation. *Pediatr Pulmonol.*, 56(12), 3908-3915. <https://doi.org/10.1002/ppul.25663>
132. Ehnert, S., Marzi, I., Störmann, P., & Relja, B. (2019). Endogenous uteroglobin as intrinsic anti-inflammatory signal modulates monocyte and macrophage subsets distribution upon sepsis induced lung injury. *Front Immunol*, 10, 2276. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02276>

133. Juliana,A., Plötz, F.B., Achten, N., Bultman, A., Jongman, R.M., van Meurs, M., Jan C Wilschut, J.C., & Zonneveld, R. (2021). Requirement of respiratory support in acute bronchiolitis in infants is linked to endothelial and neutrophil activation. *Pediatr Pulmonol.* 56(12), 3908-3915. <https://doi.org/10.1002/ppul.25663>
134. Justice , N.A., & Le, J.K. (2023). Bronchiolitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441959/>
135. Kadmon G., Feinstein Y., Lazar I., Nahum E., Sadot E., Adam D., Zamir, G., Chodick, G., & Schiller, O. (2020). Variability of care of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J*, 39(9), 808–813. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002707>
136. Kanehiro, A., Takeda, K., Joetham, A., Tomkinson, A., Ikemura, T., Irvin, C.G., & Gelfand, E.W. (2000). Timing of administration of anti-VLA-4 differentiates airway hyperresponsiveness in the central and peripheral airways in mice. *Am J Respir Crit Care Med*, 62, 1132–1139. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9910100>
137. Kato, M., Ishioka, T., Kita, H., Kozawa, K., Hayashi, Y., & Kimura, H. (2021). Eosinophil granular proteins damage bronchial epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol*, 158, 1:11.<https://doi.org/10.1159/000337752>
138. Kenmoe, S., Bowo-Ngandji, A., Kengne-Nde, C., Ebogo-Belobo, J.T., Mbagha, D.S., Mahamat, G., Demeni Emoh, C.P., & Njouom, R. (2021). Association between early viral LRTI and subsequent wheezing development, a meta-analysis and sensitivity analyses for studies comparable for confounding factors. *PLoS ONE*, 16, e0249831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249831>
139. Khadilkar, A., Khadilkar, V., Chinnappa, J., Rathi, N., Khadgawat, R., Balasubramanian, S., & Jog, P. (2017). Prevention and treatment of vitamin D and calcium deficiency in children and adolescents: Indian Academy of Pediatrics (IAP) Guidelines. *Indian pediatrics*, 54(7), 567-573. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1070-x>

140. Khan, A. H., Nasir, N., Nasir, N., Maha, Q., & Rehman, R. (2021). Vitamin D and COVID-19: is there a role?. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 20(1):931-938. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00775-6>
141. Kim C. K. (2023). Eosinophil-derived neurotoxin reference values in asthma: The way forward. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 53(11), 1141–1143. <https://doi.org/10.1111/cea.14412>
142. Kim, C.K., Callaway, Z., Park, J.S., Nishimori, H., Ogino, T., Nagao, M., & Fujisawa, T. (2018). Montelukast reduces serum levels of Eosinophil-Derived Neurotoxin in preschool asthma. *Allergy Asthma Immunol Researsh*, 10(6), 686-697. <https://doi.org/10.4168/aair.2018.10.6.686>
143. Kim, I., Kim, S.S., Song, J.I., Yoon, S.H., Park, G.Y., & Lee, Y.-W. (2019). Association between vitamin D level at birth and respiratory morbidities in very-low-birth-weight infants. *Korean J. Pediatr.*, 62, 166–172. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.06632>
144. Kirolos, A., Manti, S., Blacow, R., Tse, G., Wilson, T., Lister, M., Cunningham, S., Campbell, A., Nair, H., Reeves, R. M., Fernandes, R. M., Campbell, H., & RESCEU Investigators (2020). A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *The Journal of infectious diseases*, 222(7), S672–S679. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz240>
145. Knihtilä, H.M., Kelly, R.S., Brustad, N., Huang, M., Kachroo, P., Chawes, B.L., Stokholm, J., Bønnelykke, K., Pedersen, C.T., Bisgaard, H., Litonjua, A.A., Lasky-Su, J.A., & Weiss, S.T. (2021). Maternal 17q21 genotype influences prenatal vitamin D effects on offspring asthma/recurrent wheeze. *Eur. Respir. J.*, 58(3), 2002012. <https://doi.org/10.1183/13993003.02012-2020>
146. Koivisto, K.M., Nieminen, T., Hermunen, T., Rantanen, M., Saxén, H., & Madanat-Harjuoja, L. (2024). Parental Socioeconomic Status and an Infant's Risk of Hospital Admission for Respiratory Syncytial Virus. *J Pediatric Infect Dis Soc.*, 13(11), 568-575. <https://doi.org/10.1093/jpids/piae101>

147. Kong, D-H., Kim, Y.K., Kim, M.R., Jang, J.H., & Lee, S. (2018). Emerging roles of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in immunological disorders and cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(4), 1057. <https://doi.org/10.3390/ijms19041057>
148. Konijeti, G. G., Arora, P., Boylan, M. R., Song, Y., Huang, S., Harrell, F., ... & Chan, A. T. (2016). Vitamin D supplementation modulates T cell-mediated immunity in humans: results from a randomized control trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(2), 533-538. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3599>
149. Korppi, M., Teräsjarvi, J., Lauhkonen, E., Törmänen, S., He, Q., & Nuolivirta, K. (2021). Interleukin-1 receptor-associated kinase-4 gene variation may increase post-bronchiolitis asthma risk. *Acta Paediatr.*, 110, 952–958. <https://doi.org/10.1111/apa.15607>
150. Kou, M., Hwang, V., & Ramkellawan, N. (2018). Bronchiolitis: From practice guideline to clinical practice. *Emergency Medicine Clinics*, 36(2), 275-286. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.12.006>
151. Kumar, J., Kumar, P., Goyal, J.P., Thakur, C., Choudhary, P., Meena, J., Charan, J., Singh, K., & Gupta, A. (2021). Vitamin D supplementation in childhood Asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ERJ Open Res.*, 8(1), 00662–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00662-2021>
152. Kurowski, M., Jurczyk, J., Jarz, ebska, M., Moskwa, S., Makowska, J., Kryzstofiak, H., & Kowalski, M.L. (2014). Association of serum Clara cell protein CC16 with respiratory infections and immune response to respiratory pathogens in elite athletes. *Respir. Res.*, 15, 45. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-45>
153. Lai, S.H., Liao, S.L., Tsai, M.H., Hua, M.C., Chiu, C.Y., Yeh, K.W., Yao, T.C., & Huang, J.L. (2017). Low cord-serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with poor lung function performance and increased respiratory infection in infancy. *PLoS One*, 12(3), e0173268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173268>
154. Laucho-Contreras, M.E., Polverino, F., Rojas-Quintero, J., Wang, X., & Owen, C.A. (2018). Club cell protein 16 (Cc16) deficiency increases inflamm-aging in the lungs of mice. *Physiol Rep*, 6(15), e13797. <https://doi.org/10.14814/phy2.13797>

155. Lee, W.J., Cha, H.W., Sohn, M.Y., Lee, S.J., & Kim, D.W. (2012). Vitamin D increases expression of cathelicidin in cultured sebocytes. *Archives of Dermatological Research*, 304(8), 627–632. <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1255-z>
156. Leino, A., Lukkarinen, M., Turunen, R., Vuorinen, T., Söderlund-Venermo, M., Vahlberg, T., Camargo, C.A., Jr., Bochkov, Y.A., Gern, J.E., & Jartti, T. (2019). Pulmonary function and bronchial reactivity 4 years after the first virus-induced wheezing. *Allergy*, 74, 518–526. <https://doi.org/10.1111/all.13593>
157. Lezmi, G., Deschildre, A., Abou Taam, R., Fayon, M., Blanchon, S., Troussier, F., Mallinger, P., Mahut, B., Gosset, P., & de Blic, J. (2018). Remodelling and inflammation in preschoolers with severe recurrent wheeze and asthma outcome at school age. *Clin. Exp. Allergy*, 48, 806–813. <https://doi.org/10.1111/cea.13143>
158. Li, G., Jiang, X., Liang, X., Hou, Y., Zang, J., Zhu, B., ... & Wang, B. (2023). BAP31 regulates the expression of ICAM-1/VCAM-1 via MyD88/NF- κ B pathway in acute lung injury mice model. *Life Sciences*. 313: 121310. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121310>
159. Li, Q., Zhou, Q., Li, Y., Liu, E., Fu, Z., Luo, J., Liu, S., Liu, F., Chen, Y., & Luo, Z. (2021). The predictive role of small airway dysfunction and airway inflammation biomarkers for asthma in preschool and school-age children: a study protocol for a prospective cohort study. *Translational pediatrics*, 10(10), 2630–2638. <https://doi.org/10.21037/tp-21-239>
160. Li, X., Guerra, S., Ledford, J. G., Kraft, M., Li, H., Hastie, A. T., Castro, M., Denlinger, L. C., Erzurum, S. C., Fahy, J. V., ...& Bleecker, E. R. (2023). Low CC16 mRNA Expression Levels in Bronchial Epithelial Cells Are Associated with Asthma Severity. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 207(4), 438–451. <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1230oc>
161. Li, Y., & Ding, S. (2020). Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Risk of Mortality in Adult Patients with Sepsis: A Meta-Analysis. *BMC Infect. Dis.*, 20, 189. doi: 10.1186/s12879-020-4879-1. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4879-1>
162. Li, Y., Huang, X., Guo, F., Lei, T., Li, S., & Monaghan-Nichols, P. (2020). TRIM65 E3 ligase targets VCAM-1 degradation to limit LPS-induced lung

- inflammation. *Journal of molecular cell biology*. 12(3): 190-201.
<https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz077>
163. Lin, J., Zhang, W., Wang, L., & Tian, F. (2017). Diagnostic and prognostic values of Club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome. *J. Clin. Lab. Anal*, 32, e22262. <https://doi.org/10.1002/jcla.22262>
164. Liu, L., Pan, Y., Zhu, Y., Song, Y., Su, X., Yang, L., & Li, M. (2017). Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: A meta-analysis. *BMJ Open*, 7, e013034. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013034>
165. Liu, M., Lu, J., Zhang, Q., Zhang, Y., & Guo, Z. (2021). Clara cell 16 KDa protein mitigates house dust mite-induced airway inflammation and damage via regulating airway epithelial cell apoptosis in a manner dependent on HMGB1-mediated signaling inhibition. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 27(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00277-4>
166. Liu, Z.-Q., Li, X.X., Qiu, S.Q., Yu, Y., Li, M.-G., Yang, L.T., Li, L.-J., Wang, S., Zheng, P.Y., Liu, Z.-G., & Yang, P.-C. (2017). Vitamin D contributes to mast cell stabilization. *Allergy, European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 72 (8), 1184–1192. <https://doi.org/10.1111/all.13110>
167. Loeb, M., Dang, A. D., Thiem, V. D., Thanabalan, V., Wang, B., Nguyen, N. B., ... & Pullenayegum, E. (2019). Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza and other respiratory viruses*, 13(2), 176-183. <https://doi.org/10.1111/irv.12615>
168. Liu, Z., Huang, S., Yuan, X., Wang, Y., Liu, Y., & Zhou, J. (2023). The role of vitamin D deficiency in the development of paediatric diseases. *Annals of medicine*, 55(1), 127–135. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2154381>
169. Liyanage, G., Safeer, S., Athapathu, A., Gamhewage, N., & Ranasinghe, S. (2024). Association between vitamin D and bronchiolitis in children: A systematic review Sri Lanka. *Journal of Child Health*, 53(3), 266-272. <https://sljch.sljol.info/articles/10953/files/66cbd4f8f24ad.pdf>

170. Lu, M., Litonjua, A.A., O'Connor, G.T., Zeiger, R.S., Bacharier, L., Schatz, M., Carey, V.J., Weiss, S.T., & Mirzakhani, H. (2021). Effect of early and late prenatal vitamin D and maternal asthma status on offspring asthma or recurrent wheeze. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 147(4), 1234–1241.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.041>
171. Lynch, T.J., Ievlev, V., & Parekh, K.R. (2019). Heterogeneity of Pulmonary Stem Cells. *Adv Exp Med Biol.*, 1169, 95-117. https://doi.org/10.1007/978-3-030-24108-7_6
172. Mahyar, A., Ayazi, P., Abbasi, M., Dalirani, R., Taremiha, A., Javadi, A., & Esmaeily, S. (2017). Evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in children with acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Infect Dis.*, 5(2), e39477. <https://doi.org/10.5812/pedinfect.39477>
173. Mailhot, G., & White, J.H. (2020). Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients*, 12, E1233. <https://doi.org/10.3390/nu12051233>
174. Makrinioti, H., Camargo, C. A., Jr, Jartti, T., & Hasegawa, K. (2022). Toward Precision Epidemiology in Bronchiolitis. *Chest*, 162(4), 744–746. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.06.003>
175. Makrinioti, H., Zhu, Z., Saglani, S., Camargo, C. A., & Hasegawa, K. (2024). Infant Bronchiolitis Endotypes and the Risk of Developing Childhood Asthma: Lessons From Cohort Studies. *Archivos de bronconeumologia*, 60(4), 215–225. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.02.009>
176. Makrinioti, H., Camargo, C.A., Zhu, Z., Freishtat, R.J., & Hasegawa, K. (2022). Air pollution, bronchiolitis, and asthma: The role of nasal microRNAs. *Lancet Respir. Med.*, 10(8), 733–734. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00133-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00133-3)
177. Maloney, J.P., & Gao, L. (2015). Proinflammatory cytokines increase vascular endothelial growth factor expression in alveolar epithelial cells. *Mediat Inflamm*, 7. <https://doi.org/10.1155/2015/387842>
178. Malinovschi, A., Rydell, N., Fujisawa, T., Borres, M. P., & Kim, C. K. (2023). Clinical Potential of Eosinophil-Derived Neurotoxin in Asthma Management. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 11(3), 750–761. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.11.046>

179. Mansbach, J.M., Hasegawa, K., Geller, R.J., Espinola, J.A., Sullivan, A.F., & Camargo Jr, C.A. (2020). Bronchiolitis severity is related to recurrent wheezing by age 3 years in a prospective, multicenter cohort. *Pediatr Res*, 87(3), 428–430. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0589-z>
180. Mansbach, J.M., Ying, Q.S., Espinola, J.A., Hasegawa, K., Sullivan, A.F., & Camargo Jr, C.A. (2023). Recurrent wheezing phenotypes after severe bronchiolitis and progression to asthma. *J Allergy Clin Immunol Glob.*, 2(1), 84–87. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2022.08.008>
181. Manti, S., Staiano, A., Orfeo, L., Midulla, F., Marseglia, G. L., Ghizzi, C., Zampogna, S., Carnielli, V. P., Favilli, S., Ruggieri, M.,... & Baraldi, E. (2023). UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Italian journal of pediatrics*, 49(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6>
182. Martens, P.-J., Gysemans, C., Verstuyf, A., & Mathieu, C. (2020). Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*, 12, 1248. <https://doi.org/10.3390/nu12051248>
183. Martineau, A.R., Jolliffe, D.A., Hooper, R.L., Greenberg, L., Aloia, J.F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., & Ginde, A.A. (2017). Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *BMJ*, 356, i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
184. Matthay, A., Zemans, R.L., Zimmerman, G.A., Arabi, Y.M., Beitler, J.R., Mercat, A., Herridge, M., Randolph, A.G., & Calfee, C.S. (2019). Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 5(1), 18. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0>
185. McBrien, C. N., & Menzies-Gow, A. (2017). The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Frontiers in medicine*, 4, 93. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00093>
186. Megalaa, R., Perez, G. F., Kilaikode-Cheruveettara, S., Kotwal, N., Rodriguez-Martinez, C. E., & Nino, G. (2018). Clinical definition of respiratory viral infections in young children and potential bronchiolitis misclassification. *Journal of Investigative Medicine*, 66(1), 46-51. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000491>

187. Milési, C., Baudin, F., Durand, P., Emeriaud, G., Essouri, S., Pouyau, R., Baleine, J., Beldjilali, S., Bordessoule, A., Breinig, S.,... & French Speaking Group for Pediatric Intensive and Emergency Care (2023). Clinical practice guidelines: management of severe bronchiolitis in infants under 12 months old admitted to a pediatric critical care unit. *Intensive care medicine*, 49(1), 5–25. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06918-4>
188. Milošević, N., Rütter, M., & David, A. (2022). Endothelial Cell Adhesion Molecules- (un)Attainable Targets for Nanomedicines. *Front. Med. Technol.*, 4, 846065. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.846065>
189. Mitri, E. J., Zheng, D. X., Garg, V., Crifase, C. C., Herrera, N. M., Espinola, J. A., ... & Camargo Jr, C. A. (2021). Blood eosinophils, specific immunoglobulin E, and bronchiolitis severity. *Pediatric Pulmonology*, 56(9), 2997-3004. <https://doi.org/10.1002/ppul.25543>
190. Mittal, J., Rajvanshi, N., Suvarna, K., Kumar, P., & Goyal, J.P. (2024). Association of vitamin D with disease severity in infants with bronchiolitis. *Eur J Pediatr.*, 183(6), 2717-2723. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05513-7>
191. Miyake, Y., Tanaka, K., Okubo, H., Sasaki, S., & Arakawa, M. (2016). Maternal consumption of dairy products, calcium, and vitamin D during pregnancy and infantile allergic disorders. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 113(1), 82–7. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.04.023>
192. Moore, H.C., De Klerk, N., Blyth, C.C., Ruth Gilbert, R., Fathima, P., Zylbersztejn, A., Verfürden, M., & Hardelid, P. (2019). Temporal trends and socioeconomic differences in acute respiratory infection hospitalisations in children: an intercountry comparison of birth cohort studies in western Australia, England and Scotland. *BMJ Open*, 10(1), e028710corr1. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028710corr1>
193. Morales-Suarez-Varela, M., Ucar, N., Soriano, J. M., Llopis-Morales, A., Sanford, B. S., & Grant, W. B. (2022). Vitamin D-Related Risk Factors for Maternal

- Morbidity and Mortality during Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 14(19). <https://doi.org/10.3390/nu14194124>
194. Mukherjee, M., Bulir, D.C., Radford, K., Kjarsgaard, M., Huang, C.M., Jacobsen, E.A., Ochkur, S.I., Catuneanu, A., Lamothe-Kipnes, H., Mahony, J., Lee, J.J., Lacy, P., & Naiet, P.K. (2018). Sputum autoantibodies in patients with severe eosinophilic asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(4), 1269-1279. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.033>
195. Muraro, A., Lemanske, R.F., Hellings, P.W., Akdis, C.A., Bieber, T., Casale, T.B., Jutel, M., Ong, P.Y., Poulsen, L.K., Schmid-Grendelmeier, P., Simon, H.-U., Seys, S.F., & Agacheet, I. (2016). Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(5), 1347–1358. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.010>
196. Murdaca, G., Tagliafico, L., Page, E., Paladin, F., & Gangemi, S. (2024). Gender Differences in the Interplay between Vitamin D and Microbiota in Allergic and Autoimmune Diseases. *Biomedicines*, 12(5), 1023. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051023>
197. National Institutes of Health. (2018). Infant specific-IgE, rhinovirus-C bronchiolitis, and incident asthma in MARC-35. <http://grantome.com/grant/NIH/R01-AI114552-04>.
198. Nguyen-Van-Tam, J., Wyffels, V., Smulders, M., Mazumder, D., Tyagi, R., Gupta, N., Gavart, S., & Fleischhackl, R. (2020). Cumulative incidence of post-infection asthma or wheezing among young children clinically diagnosed with respiratory syncytial virus infection in the United States: A retrospective database analysis. *Influenza Other Respir. Viruses*, 14(6), 730-738. <https://doi.org/10.1111/irv.12770>
199. Nicolai, A., Frassanito, A., Nenna, R., Cangiano, G., Petrarca, L., Papoff, P., Pierangeli, A., Scagnolari, C., Moretti C., & Midulla, F. (2017). Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Tract Infections in Children Younger Than 3 Years and

- Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *Pediatr Infect Dis J*, 36(2), 179-83. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001385>
200. Nievas-Soriano, B. J., Martín-Latorre, M. D. M., Martín-González, M., Manzano-Agugliaro, F., & Castro-Luna, G. (2023). Worldwide research trends on bronchiolitis in pediatrics. *Pediatric pulmonology*, 58(8), 2189–2203. <https://doi.org/10.1002/ppul.26453>
201. Nuolivirta, K., Törmänen, S., Teräsjarvi, J., Vuononvirta, J., Koponen, P., Korppi, M., Helminen, M., Peltola, V., & Qiushui He, Q. (2016). Post-bronchiolitis wheezing is associated with toll-like receptor 9 rs187084 gene polymorphism. *Sci Rep*, 6, 31165. <https://doi.org/10.1038/srep31165>
202. O'Brien, S., Borland, M. L., Cotterell, E., Armstrong, D., Babl, F., Bauert, P., & McKay, N. (2019). Australasian bronchiolitis guideline. *Journal of paediatrics and child health*, 55(1), 42-53. <https://doi.org/10.1111/jpc.14104>
203. Ogasawara, H., Furuno, M., Edamura, K., & Noguchi, M. (2020). Peptides of major basic protein and eosinophil cationic protein activate human mast cells. *Biochemistry and biophysics reports*, 21, 100719. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2019.100719>
204. Oh, J.Y., Lee, Y.S., Min, K.H., Hur, G.Y., Lee, S.Y., Kang, K.H., Rhee, C.K., Park, S.J., & Shim, J.J. (2018). Decreased serum club cell secretory protein in asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13, 3411–3417. <https://doi.org/10.2147/copd.s174545>
205. Oppenlander, K. E., Chung, A. A., & Clabaugh, D. (2023). Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Rapid Evidence Review. *American family physician*, 108(1), 52–57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37440737/>
206. Overchuk, A.A. (2023). Vascular cell adhesion molecule-1 role in bronchiolitis in young children. In *The XXth Scientific students and young scientists conference with international participation «First step to science–2023»*. Vinnytsya, 585-586.
207. Overchuk, A.A., Tokarchuk, N.I., Starynets, L.S. (2022). Analysis of the allergic inflammation markers of bronchiolitis in infants. *Gazzetta Medica Italiana-Archivio*

- per le Scienze Mediche*, 181 (9), 645-650. <https://doi.org/10.23736/S0393-3660.21.04700-8>
208. Pang, M., Liu, H.Y., Li, T., Wang, D., Hu, X.Y., Zhang, X.R., Yu, B.-F., Guo, R., & Wang, H.-L. (2018). Recombinant club cell protein 16 (CC16) ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation in a murine disease model of COPD. *Mol Med Rep*, 18, 2198–2206. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9216>
209. Padron, G.T., & Hernandez-Trujillo, V. (2015). Maternal Consumption of Dairy Products, Calcium, and Vitamin D During Pregnancy and Infantile Allergic Disorders. *Pediatrics*, 136, S224–S. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-2776G>
210. Papadaki, M., Marmarinos, A., Tsolia, M., Gourgiotis, D., & Soldatou, A. (2021). Cathelicidin levels in nasal secretions are associated with the severity of acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.*, 56(6), 1673–80. <https://doi.org/10.1002/ppul.25349>
211. Perkins, T.N., Oczypok, E.A., Milutinovic, P.S., Dutz, R.E., & Oury, T.D. (2019). RAGE-dependent VCAM-1 expression in the lung endothelium mediates IL-33-induced allergic airway inflammation. *Allergy*. 74(1), 89-99. <https://doi.org/10.1111/all.13500>
212. Petkova, G.S., Mineva, E.N., & Botsova, V.T. (2024). Clinical Study of Vitamin D Levels in Hospitalized Children with Acute Respiratory Infections. *Pediatr Rep*, 16(4), 1034-1041. <https://doi.org/10.3390/pediatric16040088>
213. Pludowski, P., Takacs, I., Boyanov, M., Belaya, Z., Diaconu, C.C., Mokhort, T., Zherdova, N., Rasa, I., Payer, J., & Pilz, S. (2022). Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*, 14(7), 1483-1495. <https://doi.org/10.3390/nu14071483>
214. Polack, F.P., Stein, R.T., & Custovic, A. (2019). The syndrome we agreed to call bronchiolitis. *J Infect Dis*, 220(2), 184–186. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz082>
215. Polavarapu, M., & Klonoff-Cohen, H. (2020). Serum ECP as a diagnostic marker for asthma in children less than 5 years: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*, 55(12):3243-3251. <https://doi.org/10.1002/ppul.25074>

216. Porcaro, F., Cutrera, R., Vittucci, A. C., & Villani, A. (2023). Bronchiolitis guidelines: what about the Italian situation in a primary care setting. *Italian journal of pediatrics*, 49(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01527-3>
217. Position Statement. (2018). Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age» The Canadian Paediatric Society. <https://cps.ca/documents/position/bronchiolitis>
218. Provvedini, D.M., Tsoukas, C.D., Deftos, L.J., & Manolagas, S.C. (1983). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptors in Human Leukocytes. *Science*, 221, 1181–1183. <https://doi.org/10.1126/science.6310748>
219. Qin, R., Long, F., Zhang, P., Huang, R., Hu, H., Guo, Y., Zheng, Z., Xiao, J., He, L., Peng, T., & Li, J. (2024). Presence of sputum IgG against eosinophilic inflammatory proteins in asthma. *Frontiers in immunology*, 15, 1423764. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1423764>
220. Quirce, S., Lemi re, C., Walusiak-Skorupa, J., Vandenplas, O., & Sastre, J. (2021). Eosinophilic Bronchitis. In *Asthma in the Workplace* (pp. 273-278). CRC Press <https://surl.li/sximnx>
221. Raita, Y., Camargo, C.A. Jr, Bochkov, Y.A., Celed n. J.C., Gern, J.E., Mansbach, J.M., Rhee, E.P., Freishtat, R.J., & Hasegawa, K. (2021). Integrated-omics endotyping of infants with rhinovirus bronchiolitis and risk of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.*, 147(6), 2108-2117. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.002>
222. Raita, Y., Pérez-Losada, M., Freishtat, R.J., Harmon, B., Mansbach, J.M., Piedra, P.A., Zhu, Z., Camargo, C.A., & Hasegawa, K. (2021). Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of childhood asthma. *Nat Commun*, 12(1), 3601–3607. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23859-6>
223. Raju, A., Luthra, G., Shahbaz, M., Almatooq, H., Foucambert, P., Esbrand, F.D., Zafar, S., Panthangi, V., Kurupp, A.R.C., & Khan, S. (2022). Role of Vitamin D Deficiency in Increased Susceptibility to Respiratory Infections Among Children: A Systematic Review. *Cureus*, 14(9), e29205. <https://doi.org/10.7759/cureus.29205>
224. Riikonen, R., Korppi, M., Törmänen, S., Koponen, P., Nuolivirta, K., Helminen, M., He, Q., & Lauhkonen, E. (2021). Risk factors for irreversible airway obstruction

- after infant bronchiolitis. *Respir Med.*, 187:106545.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106545>
225. Robinson, P.F.M., Fontanella, S., Ananth, S., Alonso, A.M., Cook, J., Kaya-de Vries, D., Polo Silveira, L., Gregory, L., Lloyd, C., Fleming, L., Bush, A., Custovic, A., & Saglani, S. (2021). Recurrent Severe Preschool Wheeze: From Prespecified Diagnostic Labels to Underlying Endotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 204(5), 523–535. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3696oc>
226. Robinson, P.F.M., Pattaroni, C., Cook, J., Gregory, L., Alonso, A.M., Fleming, L.J., Lloyd, C.M., Bush, A., Marsland, B.J., & Saglani, S. (2019). Lower airway microbiota associates with inflammatory phenotype in severe preschool wheeze. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 143, 1607–1610.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.985>
227. Rokicki W.M., Wojtacha J., & Dzeljijli A. (2016). The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Pol. J. Cardio-Thoracic Surg.*, 13(1), 26–30. <https://doi.org/10.5114/kitp.2016.58961>
228. Roth, M., & Stolz, D. (2019). Biomarkers and Personalised Medicine for Asthma. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1802094.
<https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2018>
229. Rubner, F.J., Jackson, D.J., Evans, M.D., Gangnon, R.E., Tisler, C.J., Tressa E Pappas, T.E., Gern, J.E., & Lemanske Jr. R.F. (2017). Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol.*, 139(2), 501-507. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.049>
230. Ruffles, T., Inglis, S.K., Memon, A., Seddon, P., Basu, K., Bremner, S.A., Rabe, H., Tavendale, R., Palmer, C.N.A., Mukhopadhyay, S., & Fidler, K.J (2024). Environmental risk factors for respiratory infection and wheeze in young children: A multicentre birth cohort study. *Pediatr Pulmonol.*, 59(1), 19-30.
<https://doi.org/10.1002/ppul.26664>
231. Rydell, N., Nagao, M., Movérare, R., Ekoff, H., Sjölander, A., Borres, M. P., & Fujisawa, T. (2022). Serum Eosinophilic Cationic Protein Is a Reliable Biomarker for Childhood Asthma. *International archives of allergy and immunology*, 183(7), 744–752. <https://doi.org/10.1159/000521890>

232. Saad, K., Nafisa, Aziz, N.H.R.A., El-Houfey, A.A., El-Asheer, O., Mohamed, S. A.A., Ahmed, A.E., Baseer, K.A.A., & Darwish M.M. (2015). Trial of vitamin D supplementation in infants with bronchiolitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.*, 28(2), 102–106. <https://doi.org/10.1089/ped.2015.0492>
233. Saggese, G., Vierucci, F., Prodam, F., Cardinale, F., Cetin, I., Chiappini, E., De' Angelis, G.L., ...& Corsello, G. (2018). Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.*, 44(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>
234. Saijo, Y., Yoshioka, E., Sato, Y., Azuma, H., Tanahashi, Y., Ito, Y., Kobayashi, S., Minatoya, M., Bamai, Y.A., Yamazaki, K., ...& Esposito, S. (2022). Relations of mold, stove, and fragrance products on childhood wheezing and asthma: A prospective cohort study from the Japan Environment and Children's Study. *Indoor Air*, 32, e12931. <https://doi.org/10.1111/ina.12931>
235. Saraf, R., Morton, S.M.B., Camargo Jr, C.A., & Grant, C.C. (2015). Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr.*, 12(4), 647–668. <https://doi.org/10.1111/mcn.12210>
236. Sassi, F., Tamone, C., & D'Amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, 10, 1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
237. Schmit, D., Le, D.D., Heck, S., Bischoff, M., Tschernig, T., Herr, C., Beisswenger, C., ...& Dinh, Q.T. (2017). Allergic airway inflammation induces migration of mast cell populations into the mouse airway. *Cell Tissue Res*, 369(2), 331–340. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2597-9>
238. Shabestari, A.A., Imanparast, F., Mohaghegh, P., & Kiyanrad, H. (2022). The effects of asthma on the oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in children with pneumonia. *BMC Pediatrics*, 22(1), 534. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03596-5>
239. Shadman, K. A., Ralston, S. L., Garber, M. D., Eickhoff, J., Mussman, G. M., Walley, S. C., ... & Collier, R. J. (2017). Sustainability in the AAP Bronchiolitis Quality

- Improvement Project. *Journal of hospital medicine*, 12(11), 905-910.
<https://doi.org/10.12788/jhm.2830>
240. Shen, S-Y., Xiao, W-Q., Lu, J-H., Yuan, M-Y., He, J-R., Xia, H-M., Qiu, X., Cheng, K.K., & Lam, K.B.H.L. (2018). Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*, 18(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0679-4>
241. Shi, T., Balsells, E., Wastnedge, E., Singleton, R., Rasmussen, Z.A., Zar, H.J., Barbara, A., & Rath, B.A. (2015). Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 5, 020416
<https://doi.org/10.7189/jogh.05.020416>
242. Shi, T., Ooi, Y., Zaw, E.M., Utjesanovic, N., Campbell, H., Cunningham, S., Bont, L., & Nair, H. (2020). Association Between Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection in Early Life and Recurrent Wheeze and Asthma in Later Childhood. *J. Infect. Dis.*, 222 (Suppl. 7), S628–S633.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiz311>
243. Shin, Y. H., Kim, H. S., Lee, E. K., Kim, Y. J., Lee, H. S., Jang, P. S., Kim, Y. H., Chun, Y. H., Yoon, J. S., Kim, H. H., Koh, Y. Y., & Kim, J. T. (2015). Eosinophil-related markers and total immunoglobulin E as a predictive marker for antibiotic response in chronic rhinosinusitis. *Annals of Saudi medicine*, 35(4), 312–317.
<https://doi.org/10.5144/0256-4947.2015.312>
244. Singh, V., Kaur, R., Kumari, P., Pasricha, C., & Singh, R. (2023). ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta*, 1, 548, 117487. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117487>
245. Sivasubramanian, S., Mohandas, S., Gopalan, V., Vimal Raj, V., Govindan, K., Varadarajan, P., Kaveri, K., & Ramkumar, K.M. (2022). The utility of inflammatory and endothelial factors in the prognosis of severe dengue. *Immunobiology*, 227(6), 152289. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2022.152289>
246. Skirrow, H., Wincott, T., Cecil, E., Bottle, A., Costelloe, C., & Saxena, S. (2019) Preschool respiratory hospital admissions following infant bronchiolitis: A birth cohort

- study. *Arch. Dis. Child.*, 104, 658–663. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316317>
247. Skowrońska-Jóźwiak, E., Lebiedzińska, K., Smyczyńska, J., Lewandowski, K.C., Głowack, E., & Lewiński, A. (2014). Effects of maternal vitamin D status on pregnancy outcomes, health of pregnant women and their offspring. *Neuroendocrinology Letters*, 35(5), 367–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25275261/>
248. Soni, A., Kabra, S.K., & Lodha, R. (2023). Respiratory Syncytial Virus Infection: An Update *Indian J Pediatr.*, 90(12), 1245-1253. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04613-w>
249. Sonntag, H.-J., Filippi, S., Pipis, S., & Custovic, A. (2019). Blood Biomarkers of Sensitization and Asthma. *Front. Pediatr.*, 7, 251. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00251>
250. Spella M., Lilis I., & Stathopoulos G.T. (2017). Shared epithelial pathways to lung repair and disease. *Eur. Respir. Rev.*, 26, 170048. <https://doi.org/10.1183/16000617.0048-2017>
251. Stewart, C.J., Mansbach, J.M., Ajami, N.J., Petrosino, J.F., Zhu, Z., Liang, L., Camargo, C.C., & Hasegawa, K. (2019). Serum metabolome is associated with the nasopharyngeal microbiota and disease severity among infants with bronchiolitis. *J Infect Dis.*, 219(12), 2005-2014 <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz021>
252. Stokes, J.R., & Bacharier, L.B. (2020). Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 125(2), 156-62. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.05.018>
253. Su, Y.H., Huang, H-C., & Chen, I-L. (2024). An Association Between Pediatric Bronchiolitis and Atopic Dermatitis: A Multi-Institutional Electronic Medical Records Database Study From Taiwan. *Clin Pediatr (Phila)*, 63(9), 1208-1215. <https://doi.org/10.1177/00099228231214087>
254. Sudaryatma, P.E., Saito, A., Mekata, H., Kubo M., Fahkrajang, W., & Okabayashi, T. (2020). Bovine Respiratory Syncytial Virus Decreased *Pasteurella multocida* Adherence by Downregulating the Expression of Intercellular Adhesion

- Molecule-1 on the Surface of Upper Respiratory Epithelial Cells. *Vet Microbiol.*, 246, 108748. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108748>
255. Szymczak, I., & Pawliczak, R. (2016). The Active Metabolite of Vitamin D3 as a Potential Immunomodulator. *Scand. J. Immunol.*, 83:83–91. <https://doi.org/10.1111/sji.12403>
256. Tamir, S., Golan-Tripto, I., Hazan, I., Adar, A., Burrack, N., Cohen, B., D Goldbart, A., & Geva, N. (2024). Does weight influence the course of RSV bronchiolitis in hospitalized infants? *Eur J Pediatr*, 183(6), 2663-2669. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05521-7>
257. Tasaka, S., Richer, S.E., Mizgerd, J.P., & Doerschuk, C.M. (2020). Very late antigen-4 in CD18-independent neutrophil emigration during acute bacterial pneumonia in mice. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:53–60. <https://doi.org/10.1164/rccm.2105034>
258. Tazinya, A.A., Halle-Ekane, G.E., Mbuagbaw, L.T., Abanda, M., Atashili, J., & Obama, M.T. (2018). Risk factors for acute respiratory infections in children under five years attending the Bamenda Regional Hospital in Cameroon. *BMC pulmonary medicine*, 18(1), 7 <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0579-7>
259. Teymoori-Rad, M., Shokri, F., Salimi, V., & Marashi, S. M. (2019). The interplay between vitamin D and viral infections. *Reviews in medical virology*, 29(2), e2032. <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>
260. Thakur, C., Kumar, J., Kumar, P., Goyal, J.P., Singh, K., & Gupta, A. (2021). Vitamin-D supplementation as an adjunct to standard treatment of Asthma in children: a randomized controlled trial (ViDASTA Trial). *Pediatr Pulmonol.*, 56(6), 1427–33. <https://doi.org/10.1002/ppul.25287>
261. Tiezzi, M., Morra, S., Seminerio, J., Muylem, A.V., Godefroid, A., Law-Weng-Sam, N., Praet, A.V., Corbière, V., ... & Mascart, F. (2022). SP-D and CC-16 Pneumoproteins' Kinetics and Their Predictive Role During SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne)*, 8, 761299. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.761299>
262. Tolkkinen, A., Madanat-Harjuoja, L., Taskinen, M., Rantanen, M., Malila, N., & Pitkäniemi, J. (2018). Impact of parental socioeconomic factors on childhood cancer

- mortality: a population-based registry study. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 57(11), 1547–55. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2018.1478125>
263. Törmänen, S., Lauhkonen, E., Riikonen, R., Koponen, P., Huhtala, H., Helminen, M., Korppi, M., & Nuolivirta, K. (2018). Risk factors for asthma after infant bronchiolitis. *Allergy*, 73(4): 916-922. <https://doi.org/10.1111/all.13347>
264. Tota, M., Łacwik, J., Laska, J., Sędek, Ł., & Gomułka, K. (2023). The Role of Eosinophil-Derived Neurotoxin and Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Eosinophilic Asthma. *Cells*, 12(9), 1326. <https://doi.org/10.3390/cells120913>
265. Tsuda, T., Maeda, Y., Nishide, M., Koyama, S., Hayama, Y., Nojima, S., Takamatsu, H., ... & Kumanogoh, A. (2019). Eosinophil-derived neurotoxin enhances airway remodeling in eosinophilic chronic rhinosinusitis and correlates with disease severity. *International immunology*, 31(1), 33–40. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy061>
266. Turfkruyer, M., & Verhasselt, V. (2015). Breast milk and its impact on maturation of the neonatal immune system. *Curr Opin Infect Dis.*, 28(3), 199-206. <https://doi.org/10.1097/qco.000000000000165>
267. Ukkonen, R.-M., Renko, M., & Kuitunen, I. (2024). Azithromycin for acute bronchiolitis and wheezing episodes in children – a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Res.*, 95(6): 1441–1447. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02953-z>
268. Unger, B.L., Ganesan, S., Comstock, A.T., Faris, A.N., Hershenson, M.B., & Sajjan, U.S. (2014). Nod-Like Receptor X-1 Is Required for Rhinovirus-Induced Barrier Dysfunction in Airway Epithelial Cells. *J. Virol.*, 88(7), 3705–3718. <https://doi.org/10.1128/jvi.03039-13>
269. Van Wijhe, M., Johannesen, C.K., Simonsen, L., Jørgensen, I.M., & Fischer, T.K. (2022). A retrospective cohort study on infant respiratory tract infection hospitalizations and recurrent wheeze and asthma risk: Impact of respiratory syncytial virus. *J. Infect. Dis.*, 226(Suppl 1), S55-S62. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac141>
270. Vandini, S., Biagi, C., Fischer, M., & Lanari M. (2019). Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses*, 11(6), 521. <https://doi.org/10.3390/v11060521>

271. Verdon, M., Lanz, S., Rhyner, C., Gerber, V., & Marti, E. (2019). Allergen-specific immunoglobulin E in sera of horses affected with insect bite hypersensitivity, severe equine asthma or both conditions. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(1), 266–274. <https://doi.org/10.1111/jvim.15355>
272. Vinod, A., Karthiga, V., Chakraborty, S.V., Palanisamy, S., & Rathod, S. (2024). Association between maternal vitamin D status during late pregnancy and acute lower respiratory tract infections and acute diarrheal disease during infancy - A cohort study *Clin Nutr ESPEN*, 64, 411-417. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.10.157>
273. Vo, P., Koppel, C., Espinola, J.A., Mansbach, J.M., Celedón, J.C., Hasegawa, K., Bair-Merritt, M., & Camargo Jr, C.A. (2018). Vitamin D status at the time of hospitalization for bronchiolitis and its association with disease severity. *J Pediatr*, 203, 416 – 22. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.097>
274. Voicu, G., Mocanu, C. A., Safciuc, F., Rebleanu, D., Anghelache, M., Cecoltan, S., Droc, I., Simionescu, M., Manduteanu, I., & Calin, M. (2024). VCAM-1 targeted nanocarriers of shRNA-Smad3 mitigate endothelial-to-mesenchymal transition triggered by high glucose concentrations and osteogenic factors in valvular endothelial cells. *International journal of biological macromolecules*, 281(Pt1),136355 <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.136355>
275. Voraphani, N., Stern, D. A., Ledford, J. G., Spangenberg, A. L., Zhai, J., Wright, A. L., Morgan, W. J., Kraft, M., ... & Guerra, S. (2023). Circulating CC16 and Asthma: A Population-based, Multicohort Study from Early Childhood through Adult Life. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 208(7), 758–769. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0041OC>
276. Wagner, C.L., Taylor, S.N., Dawodu, A., Johnson, D.D., & Hollis, B.W. (2017). Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients.*, 4(3), 208–30. <https://doi.org/10.3390/nu4030208>
277. Walsh, E.E. (2017). Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin. Chest Med*, 38, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.010>
278. Wang, S.Z., Rosenberger, C.L., Bao, Y.X., Stark, J.M., & Harrod, K.S. (2023). Clara cell secretory protein modulates lung inflammatory and immune responses to

- respiratory syncytial virus infection. *J Immunol.*, 171(2), 1051-60.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.2.1051>
279. Weiss, S.T., Mirzakhani, H., & Carey, V.J. (2024). Prenatal vitamin D supplementation to prevent childhood asthma: 15-year results from the vitamin D antenatal asthma reduction trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol.*, 153, 378-388.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.10.003>
280. Weller, P.F., & Spencer, L.A. (2017), Functions of tissue-resident eosinophils. *Nature Reviews Immunology*, 17(12), 746-760. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.95>
281. Wen, H., Xia, H., Tao, F., Jin, T., Liu, Z., Dai, H., & Yu, Y. (2024). Prognostic value of serum total IgE and FeNO levels in children with atopic constitution bronchiolitis. *Sci Rep.*, 14(1), 21160. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72236-y>
282. Williamson, A., Martineau, A.R., Sheikh, A., Jolliffe, D., & Griffiths, C.J. (2023). Vitamin D for the management of Asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2(2), CD011511. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011511.pub3>
283. Wrotek, A., & Jackowska, T. (2022). Molecular Mechanisms of RSV and Air Pollution Interaction: A Scoping Review. *Int J Mol Sci.*, 23(20), 12704. <https://doi.org/10.3390/ijms232012704>
284. Wu, T. J., Chang, S. L., Lin, C. Y., Lai, C. Y., He, X. Y., Tsai, C. H., Ko, C. Y., Fong, Y. C., Su, C. M., & Tang, C. H. (2022). IL-17 Facilitates VCAM-1 Production and Monocyte Adhesion in Osteoarthritis Synovial Fibroblasts by Suppressing miR-5701 Synthesis. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6804. <https://doi.org/10.3390/ijms23126804>
285. Xu, X.Y., Han, W., & Han, W.P. (2024). Correlation analysis between serum total IgE and FeNO and idiosyncratic reaction in bronchiolitis. *Clinics (Sao Paulo)*, 79, 100384. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2024.100384>
286. Yalaki, Z., Taşar, M. A., Oney, H., & Gokceoglu, A. U. (2019). Comparison of Viral Agents and Vitamin D Levels in Children with Acute Bronchiolitis Infection. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 13(1). <https://surl.li/jnccpu>
287. Yasin, J., Sharma, C., Hashim, M. J., Al Hamed, S., AlKaabi, J., & Aburawi, E. H. (2023). Cross-Sectional Association Between Body Fat Composition and

- Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Children with Overweight/Obesity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 16, 483–493. <https://doi.org/10.2147/dmso.s390071>
288. Yepes-Nuñez, J. J., Brożek, J. L., Fiocchi, A., Pawankar, R., Cuello-García, C., Zhang, Y., & Schünemann, H. J. (2018). Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy*, 73(1), 37-49. <https://doi.org/10.1111/all.13241>
289. Yilmaz, O., Turkeli, A., Onur, E., Bilge, S., & Yuksel, H. (2018). Secondhand tobacco smoke and severity in wheezing children: Nasal oxidant stress and inflammation. *J. Asthma*, 55(5), 477–482. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1350970>
290. Yu, G., Mo, S., Gao, L., Wen, X., Chen, S., Long, X., Xie, X., Deng, Y., Ren, L., Zang, N., Chen, S., & Liu, E. (2020). Club cell 10-kDa protein (CC10) inhibits cPLA2/COX2 pathway to alleviate RSV-induced airway inflammation and AHR. *Int Immunopharmacol*, 83, 106327. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106327>
291. Yu, J., Yan, B., Shen, S., Wang, Y., Li, Y., Cao, F., Xiong, W., Piao, Y., Hu, C., Sun, Y., Zhang, L., & Wang, C. (2024). IgE directly affects eosinophil migration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps through CCR3 and predicts the efficacy of omalizumab. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 153(2), 447–460.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.041>
292. Yu, R.Q., Chen, D.Z., Hao, X.Q., Jiang, S.H., Fang, G.D., & Zhou, Q. (2017). [Relationship between serum 25(OH)D levels at birth and respiratory distress syndrome in preterm infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 19(11), 1134-1137. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2017.11.002>
293. Yu, W. T., Wang, Y., Zhou, Y., Zhu, Y., Chen, S., Wang, Y. J., Kong, W. J., & Chen, J. J. (2019). Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology head and neck surgery, 33(7), 581–585. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2019.07.002>
294. Yuan, L., Yang, Y., Huang, J., Zhuo, Z., & Wu, X. (2024). Application value of P-selectin and Clara cell secretory protein 16 expression in children with severe

- adenovirus pneumonia. *Journal of medical virology*, 96(9), e29888. <https://doi.org/10.1111/all.13241>
295. Yuqing Hu, Y., Liu, S., Liu, P., Mu, Z., & Zhang, J. (2020). Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(6), 23214 - 23224. <https://doi.org/10.1002/jcla.23214>
296. Zaffanello M, Ferrante, G., Fasola, S., Piazza, M., Piacentini, G., & La Grutta, S. (2021). Personal and Environmental Risk Factors at Birth and Hospital Admission: Direct and Vitamin D-Mediated Effects on Bronchiolitis Hospitalization in Italian Children. *Int J Environ Res Public Health.*, 18(2), 747. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020747>
297. Zarnegar, B., Mendez-Enriquez, E., Westin, A., Söderberg, C., Dahlin, J.S., Grönvik, K.O., & Hallgren, J. (2017). Influenza infection in mice induces accumulation of lung mast cells through the recruitment and maturation of mast cell progenitors. *Front Immunol*, 8: 310. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00310>
298. Zhai, J., Insel, M., Addison, K.J., Stern, D.A., Pederson, W., Dy, A., ... & Ledford, J.G. (2019) Club cell secretory protein deficiency leads to altered lung function. *Am J Respir Crit Care Med* .;199:302–312. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1345oc>
299. Zhai, J., Stern, D.A., Sherrill, D.L., Spangenberg, A.L., Wright, A.L., Morgan, W.J., Halonen, M., Martinez, F.D., & Guerra, S. (2018). Trajectories and early determinants of circulating CC16 from birth to age 32 years. *Am J Respir Crit Care Med*, 198(2), 267-270. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2398LE>
300. Zhang, Q., Ju, Y., Ma, Y., & Wang, T. (2018). N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia. A randomized controlled trial. *Medicine*, 97(45), e13087 27. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013087>

301. Zhang, L., Zhang, S., He, C., & Wang, X. (2020). VDR gene polymorphisms and allergic diseases: evidence from a meta-analysis. *Immunological investigations*, 49(1-2), 166-177. <https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1674325>
302. Zhang, X., Peng, D., Zhang, X., Wang, X., Chen, N., Zhao, S., & He, Q. (2021). Serum metabolomic profiling reveals important difference between infants with and without subsequent recurrent wheezing in later childhood after RSV bronchiolitis. *APMIS*, 129(3), 128-137. <https://doi.org/10.1111/apm.13095>
303. Zhang, X.L., Zhang, X., Hua, W., Xie, Z.D., Liu, H.M., Zhang, H.L., Chen, B.Q., ... & Huang, L.S. (2024). Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children. *World J Pediatr.*, 20(1), 11–25. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00777-9>
304. Zhu, Z., Camargo, C.A., Jr., Raita, Y., Freishtat, R.J., Fujiogi, M., Hahn, A., Mansbacj, J.M., Spergel, J.M., Pérez-Losada, M., & Hasegawa, K. (2022). Nasopharyngeal airway dual-transcriptome of infants with severe bronchiolitis and risk of childhood asthma: A multicenter prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 150, 806–816. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.017>
305. Zhu, Z., Lee, P.H., Chaffin, M.D., Chung, W., Loh, P.O., Lu, Q., Christiani, D.C., & Liang, L. (2018). A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. *Nat. Genet.*, 50, 857–864. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0121-0>
306. Zisi, D., Challa, A., & Makis, A. (2019). The association between vitamin D status and infectious diseases of the respiratory system in infancy and childhood. *Hormones (Athens)*, 18(4), 353-363. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00155-z>

ДОДАТОК А

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2022). Діагностичне значення маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 12(1), 31-36. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6>

Токарчук Н.І. – адміністрування проєкту.

2. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2022). Значення білка СС16 при бронхіоліті у дітей раннього віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 12(2), 34-37. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.6>

Токарчук Н.І. – організація, адміністрування проєкту, аналіз даних.

3. Overchuk, A.A., Tokarchuk, N.I., Starynets, L.S. (2022). Analysis of the allergic inflammation markers of bronchiolitis in infants. *Gazzetta Medica Italiana-Archivio per le Scienze Mediche*, 181 (9), 645-650. <https://doi.org/10.23736/S0393-3660.21.04700-8>

Tokarchuk N.I. – адміністрування проєкту;

Starynets L.S. – приймала участь у обстеженні хворих.

4. Токарчук, Н.І., Очеретько, О.М., Оверчук, А.А. (2023). Аналіз ризику виникнення рецидивуючого візінгу у дітей хворих на бронхіоліт на основі математичної моделі Вейбулла. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 13(2), 46–53. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.7>

Токарчук Н.І. – адміністрування проєкту, аналіз та перевірка даних;

Очеретько О.М. – приймав участь у проведенні математичного моделювання проєкту, статистичному аналізі.

5. Токарчук, Н.І., Очеретько, О.М., Оверчук, А.А. (2023). Індивідуальний прогноз виникнення рецидивуючого візінгу в дітей із бронхіолітом на основі багатопопуляційної моделі Вейбулла. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 21-30. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.1>

Токарчук Н.І. – адміністрування проєсту;

Очерedyкo O.M. – приймaв учaсть у проведeнні мaтемaтичнoгo мoделювaння проєкту, стaтистичнoму aнaлізі.

6. Токарчук, Н.І., Оверчук, А.А. (2023). Значення васкулярної молекули клітинної адгезії-1 та білка CC16 при бронхіоліті в дітей раннього віку. *Сучасна педіатрія. Україна*, 5(133), 47-51. <http://dx.doi.org/10.15574/SP.2023.133.47>

Токарчук Н.І. – адміністрування проєсту, аналіз та перевірка даних.

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

7. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 119504, Україна. Білок клітин (CC16) як маркер пошкодження респіраторного епітелію при бронхіоліті у дітей малюкового віку / Оверчук А.А., Токарчук Н.І., заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № с 202303031; заявл. 25.04.23; опубл. 02.06.23.

Токарчук Н.І. – адміністрування проєсту.

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

8. Токарчук Н.І., Оверчук А.А. Роль васкулярної молекули клітинної адгезії-1 при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези VIII міжнародної наукової та практичної конференції «Тенденції, теорії та шляхи вдосконалення науки». Мадрид, Іспанія, 2023. С. 305-306.

Токарчук Н.І. – адміністрування проєсту.

9. Токарчук Н.І., Оверчук А.А. Рівень білка клітин Клара при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези V міжнародної наукової та практичної конференції «Перспективи сучасної науки та освіти». Стокгольм, Швеція, 2023. С. 344-346.

Токарчук Н.І. – адміністрування проєсту, аналіз та перевірка даних.

10. Токарчук Н.І., Оверчук А.А. Еозинофільний нейротоксин як маркер алергічного запалення при бронхіоліті у немовлят. Тези XV міжнародної

науково-практичної конференції «Наукові основи вирішення сучасних наукових проблем». Варна, Болгарія, 2023. С. 76-78.

Токарчук Н.І. – адміністрування проєсту.

11. Оверчук А.А. Бронхіоліт у дітей малюкового віку: фактори ризику. Тези XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку–2020». Вінниця, 2020. С. 502.

12. Оверчук А.А. Значення вітаміну Д при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези XVII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» Харків, 2020. С. 176-177.

13. Оверчук А.А. Рівень вітаміну D та показники алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії». Харків, 2021. С. 23-24.

14. Оверчук А.А. Фактори ризику при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези 83-го всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених (з міжнародною участю) «Медицина XXI сторіччя». Лиман, 2021. С. 185-186.

15. Оверчук А.А. Аналіз білка клітин Клара при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину». Вінниця, 2021. С. 182-184.

16. Оверчук А.А. Аналіз маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези XVIII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку–2021». Вінниця, 2021. С. 520.

17. Оверчук А.А. Еозинофільний катіонний білок як маркер алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Тези XVIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини». Харків, 2021. С. 116-117.

18. Overchuk A.A. Vascular cell adhesion molecule-1 role in bronchiolitis in young children. Theses XXth Scientific students and young scientists conference with international participation «First step to science–2023». Vinnytsya, 2023. P. 585-586.

Апробація результатів дисертації:

1. XVII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку–2020» (Вінниця, 2020) – доповідь;
2. VI науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 2021) – доповідь;
3. 83-му Всеукраїнському науковому медичному конгресі студентів та молодих вчених (з міжнародною участю) «Медицина XXI сторіччя» (Лиман, 2021) – доповідь;
4. XI Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (Вінниця, 2021) – стендова доповідь;
5. XVIII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку–2021» (Вінниця, 2021) – доповідь;
6. XVIII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2021) – доповідь;
7. XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельникові читання) (Київ, 2022) – стендова доповідь.

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО

з науково-педагогічної та
лікувальної роботиВНМУ ім. М.І. Пирогова
Василь БОГОРІЛИЙ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Еозинофільний катіонний білок як маркер алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку».
2. **Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,
3. **Розроблювач:** Оверчук Анастасія Андріївна.
4. **Джерело інформації:** стаття
A. Overchuk, N. Tokarchuk, L. Starynets. Analysis of the allergic inflammation markers of bronchiolitis in infants. Gazzetta Medica Italiana-Archivio per le Scienze Mediche. 2022 September;181 (9): 645-50
DOI: 10.23736/S0393-3660.21.04700-8
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1.
6. **Результати застосування методу:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії №1.
7. **Строк впровадження:** 2022-2023 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо діагностики бронхіоліту у дітей малюкового віку.
9. **Зауваження та пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри педіатрії №1.
Затверджено на засіданні кафедри від 01.06.2023 (протокол №11).
10. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри,
професор ЗВО кафедри педіатрії №1

 д.мед.н., Ольга ЯБЛОНЬ

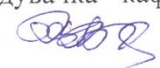
«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
ЗВО Буковинського державного
медичного університету

Ігор GERUSH

« 20 » грудня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № _____

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Діагностичне значення маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку».
2. **Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,
3. **Розроблювач:** Оверчук Анастасія Андріївна.
4. **Джерело інформації:** стаття
Н. Токарчук, А. Оверчук. Діагностичне значення маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2022 12(1 (43)), 31-36.
<https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6>
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії та медичної генетики.
6. **Результати застосування методу:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії та медичної генетики.
7. **Строк впровадження:** 2022-2023 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо діагностики бронхіоліту у дітей малюкового віку.
9. **Зауваження та пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету.
10. **Відповідальний за впровадження:** завідувачка кафедри педіатрії та медичної генетики, проф. Сокольник С.В. 

« 10 » грудня 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 КНП «Вінницької обласної дитячої
 клінічної лікарні ВОР»
 Моравська О. А.
 «20 вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Значення білка CC16 при бронхіоліті у дітей раннього віку».
2. **Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,
3. **Розроблювач:** Оверчук Анастасія Андріївна.
4. **Джерело інформації: стаття**
 N. Tokarchuk, A. Overchuk. The significance of CC16 protein in bronchiolitis in young children. Neonatology, surgery and perinatal medicine, 2022 12(2 (44)), 34-37.
<https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.6>
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
 КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної Ради».
6. **Результати застосування методу:** матеріали використовуються в лікувальній роботі ІБВ №2 КНП «Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні Вінницької обласної Ради».
7. **Строк впровадження:** 2022-2023 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє розширити діагностику бронхіоліту у дітей раннього віку.
9. **Зауваження та пропозиції:** рекомендується для впровадження в лікувальну роботу КНП «Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні Вінницької обласної Ради».
10. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач інфекційно-боксованого
 відділення №2



Старинець Л.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 ВМКЛ «Центру матері та
 дитини»
 Бардаш Л. Ю.

« 15 » вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Діагностичне значення маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку».
2. **Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,
3. **Розроблювач:** Оверчук Анастасія Андріївна.
4. **Джерело інформації:** стаття
 Н. Токарчук, А. Оверчук. Діагностичне значення маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2022 12(1 (43)), 31-36.
<https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6>
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
 Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини».
6. **Результати застосування методу:** матеріали використовуються в лікувальній роботі педіатричного відділення молодшого дитинства Вінницької міської клінічної лікарні «Центру матері та дитини».
7. **Строк впровадження:** 2022-2023 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє розширити діагностику бронхіоліту у дітей раннього віку.
9. **Зауваження та пропозиції:** рекомендується для впровадження в лікувальну роботу Вінницької міської клінічної лікарні «Центру матері та дитини».
10. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач педіатричного відділення
 молодшого дитинства

Кундеус О.П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора
КНП «Міська дитяча клінічна лікарня»
Чернівецької міської ради

Дмитро БІЛОУС

« 18 / » жовтня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № _____

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Значення білка CC16 при бронхіоліті у дітей раннього віку».
2. **Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,
3. **Розроблювач:** Оверчук Анастасія Андріївна.
4. **Джерело інформації: стаття**
N. Tokarchuk, A. Overchuk. The significance of CC16 protein in bronchiolitis in young children. Neonatology, surgery and perinatal medicine, 2022 12(2 (44)), 34-37.
<https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.6>
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради, м. Чернівці
6. **Результати застосування методу:** матеріали використовуються в лікувальній роботі педіатричних відділень закладу.
7. **Строк впровадження:** 2022-2023 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє розширити діагностику бронхіоліту у дітей раннього віку.
9. **Зауваження та пропозиції:** рекомендується для впровадження в лікувальну роботу педіатричних, пульмонологічних відділень дитячих лікарень.
10. **Відповідальний за впровадження:** С. Соколовський

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні
Ю. М. Мельничук
 « 22 » листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № ____

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Значення білка CC16 при бронхіоліті у дітей раннього віку».
2. **Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,
3. **Розроблювач:** Оверчук Анастасія Андріївна.
4. **Джерело інформації:** стаття
 N. Tokarchuk, A. Overchuk. The significance of CC16 protein in bronchiolitis in young children. Neonatology, surgery and perinatal medicine, 2022 12(2 (44)), 34-37.
<https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.6>
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
 КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної Ради».
6. **Результати застосування методу:** матеріали використовуються в лікувальній роботі відділення педіатрії №1 КНП «Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні Житомирської обласної Ради».
7. **Строк впровадження:** 2022-2023 навчальні роки.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у лікувальному процесі дозволяє розширити діагностику бронхіоліту у дітей раннього віку.
9. **Зауваження та пропозиції:** рекомендується для впровадження в лікувальну роботу КНП «Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні Житомирської обласної Ради».
10. **Відповідальний за впровадження:**.

« 22 » листопада 2023 р.

ДОДАТОК В

ПРОГРАМНІ СКРИПТИ АНАЛІЗУ ВИЖИВАНOSTI

```

data<-read.table ("/Users/Dissertations/Analyses/Surv/1/wheezing.txt", sep="\t", header=TRUE)
dataW<-data[data$Wheezing==1,]
a<-table(data$T)
F<-cumsum(a)/67
timeH<-dataW$T
## Model verification plots
old.par<-par()
time<-as.integer(dimnames(a)[[1]])
par(mar=c(5,3,1,2), mgp=c(2,1,0), cex.axis=0.7, cex.lab=0.8, cex.sub=0.8)
hist(timeH, xlab="Час до виникнення обструкції, місяці", ylab="Частота",main=NULL)
title(main=NULL, sub="Рис. 1. Розподіл часу до виникнення обструкції, місяці", line=3)
plot(log(-log(1-F)),log(time))
title(main=NULL, sub="Рис. 2. Залежність cloglog трансформації емпіричної \nфункції
виживання від log часу", line=4)
plot(-log(1-F), log(time), ylab=expression(time+time^2+time^3))
title(main=NULL, sub="Рис. 3. Залежність -log трансформації емпіричної \nфункції
виживання від часового поліному", line=4)
par(old.par)

## DATA PREPARATION
Sdata<-data
Sdata$D<-1*(data$D>=30)+2*(data$D<30 & data$D>=21)+3*(data$D<21)
Sdata$ECP<-0*(data$ECP<=24)+((data$ECP-24)/data$ECP)*(data$ECP>24)
Sdata$IgE<-0*((data$IgE<=15 & data$Age<=12) +0*(data$IgE<=60 &
data$Age>12))+((data$IgE-15)/data$IgE)*(data$IgE>15 & data$Age<=12) + ((data$IgE-
60)/data$IgE)*(data$IgE>60 & data$Age>12)
library(rstan)
library(loo)
#setwd("C:/R files BHMRA")
#
## Weibull PH

```

```

weib.stan ="
data { int<lower=1>  n; // number of cases
  vector[n]      time; // response
  int<lower=0,upper=1>  censored[n]; // indicates censoring (right censored=1)
  int<lower=0>          p; // number of regression parameters, including intercept
  int<lower=0>          Age[n];
  int<lower=0>          Resid[n];
  int<lower=0>          Anamnesis[n];
  int<lower=0>          Tobacco[n];
  int<lower=0>          Feeding2[n];
  int<lower=0>          Feeding3[n];
  real<lower=0>         D[n];
  real<lower=0>         ECP[n];
  real<lower=0>         IgE[n];
  real<lower=0>         CC16[n];
  real<lower=0>         EDN[n];
  real<lower=0>         VCAM[n];
  real<lower=0>         VCAM_ECP[n];
  real<lower=0>         CC16_EDN[n];
  int<lower=0>          HS[n];}

parameters {vector[p]  beta;
  real<lower=0>         kappa; // shape parameter }

transformed parameters {
  real eta[n];
  real nu[n];
  real sigma;
  sigma = 1/kappa;
  for (i in 1:n) {eta[i]=beta[1]+beta[2]*Age[i]+beta[3]*Resid[i]+beta[4]*Anamnesis[i]
+beta[5]*Tobacco[i]+beta[6]*Feeding2[i]+beta[7]*Feeding3[i]+beta[8]*D[i]
+beta[9]*ECP[i]+beta[10]*IgE[i]+beta[11]*CC16[i]+beta[12]*EDN[i]+beta[13]*VCAM[i]
+beta[14]*HS[i]+beta[15]*VCAM_ECP[i]+beta[16]*CC16_EDN[i];
  nu[i] = exp(-eta[i]/kappa); }

model { target += gamma_lpdf(kappa | 0.01, 0.01);
  for (i in 1:n) {
    if (censored[i] == 0) { target += weibull_lpdf(time[i] | kappa, nu[i]); }
  }
}

```

```

    else if (censored[i] == 1) { target += weibull_lccdf(time[i] | kappa, nu[i]); } }
generated quantities {real log_lik[n];
  real S[n];          //survival function
  real MR[n]; //martingale residual
  real CH[n]; // cumulative hazard
  for (i in 1:n) { S[i] = exp(weibull_lccdf(time[i] | kappa, nu[i]));
    CH[i] = -log(S[i]);
    MR[i] = 1-censored[i]-CH[i];
    if (censored[i] == 0) { log_lik[i]= weibull_lpdf(time[i] | kappa, nu[i]); }
    else if (censored[i] == 1) { log_lik[i]= weibull_lccdf(time[i] | kappa, nu[i]); } } }
# Compilation
sm <- stan_model(model_code=weib.stan)
# Data
D=list(n=67,p=16,time=Sdata$T,censored=1-
Sdata$Wheezing, Age=Sdata$Age, Resid=Sdata$Resid-1,
  Anamnesis=Sdata$Anamnesis, Tobacco=Sdata$Tobacco,
Feeding2=ifelse(Sdata$Feeding==2,1,0), Feeding3=ifelse(Sdata$Feeding==3,1,0), D=Sdata$D,
  ECP=Sdata$ECP, IgE=Sdata$IgE, CC16=Sdata$CC16, EDN=Sdata$EDN,
VCAM=Sdata$VCAM, HS=Sdata$HS, VCAM_ECP=Sdata$VCAM*Sdata$ECP,
CC16_EDN=Sdata$VCAM*Sdata$EDN)
# Estimation
fitwei <- sampling(sm, data =D, iter = 10500, warmup=500, chains = 2, seed= 12345)
summary(fitwei, pars = c("beta", "kappa", "sigma"), probs = c(0.025, 0.975))$summary
# Estimated survival functions
summary.S= summary(fitwei, pars = c("S"), probs = c(0.025,0.975))$summary
pm.S=summary.S[,1]
# Residual measures
# Posterior mean Martingale residuals
summary.MR= summary(fitwei, pars = c("MR"), probs= c(0.025,0.975))$summary
pm.MR=summary.MR[,1]
# Normal deviate residuals
qn.pm.S=numeric(D$n)
for (i in 1:D$n) {qn.pm.S[i]=ifelse(D$censored[i]==0,qnorm(pm.S[i]),
  sum(qnorm(runif(10,0,pm.S[i])))/10)}

```

PLOTS of RESIDUALS

```
old.par<-par()
par(mar=c(5,3,1,2), mgp=c(2,1,0), cex.axis=0.7, cex.lab=0.8, cex.sub=0.8)
hist(pm.MR, xlab="Martingale residuals", ylab="Частота",main=NULL)
title(main=NULL, sub="Рис. 4. Розподіл залишків Мартингейла", line=3)
hist(qn.pm.S, xlab="Deviance residuals", ylab="Частота",main=NULL)
title(main=NULL, sub="Рис. 5. Розподіл девіантних залишків моделі", line=3)
par(old.par)
# Fit
LOO1= loo(as.matrix(fitwei,pars="log_lik"))
```

##TWO POPULATIONS DIVISION

```
ln<-which(pm.MR<= -100 | qn.pm.S<= -10)
m_means<-matrix(c(lapply(Sdata[ln,],mean), lapply(Sdata[-ln,],mean)),ncol=2)
#ln<-c(5,6,12,13,14,15,16,17,19,20,21,24,26,27,28,29,30,33,36,37,42,43,44,
# 45,47,50, 52, 54, 55, 62, 67)
old.par<-par()
par(mar=c(5,3,1,2), mgp=c(2,1,0), cex.axis=0.7, cex.lab=0.8, cex.sub=0.8)
hist(Sdata[ln, "EDN"], xlab="EDN", ylab="Частота",main=NULL)
title(main=NULL, sub="Рис. 6. Розподіл значень EDN в першій групі", line=3)
hist(Sdata[-ln,"EDN"], xlab="EDN", ylab="Частота",main=NULL)
title(main=NULL, sub="Рис. 7. Розподіл значень EDN в другій групі", line=3)
par(old.par)
```

Weibull PH 2 Population Split

```
data<-read.table ("/Users/Dissertations/Analyses/Surv/1/wheezing.txt", sep="\t", header=TRUE)
#DATA PREPARATION
Sdata<-data
Sdata$D<-1*(data$D>=30)+2*(data$D<30 & data$D>=21)+3*(data$D<21)
Sdata$ECP<-0*(data$ECP<=24)+((data$ECP-24)/data$ECP)*(data$ECP>24)
Sdata$IgE<-0*((data$IgE<=15 & data$Age<=12) +0*(data$IgE<=60 &
data$Age>12))+((data$IgE-15)/data$IgE)*(data$IgE>15 & data$Age<=12) + ((data$IgE-
60)/data$IgE)*(data$IgE>60 & data$Age>12)
library(rstan)
#
weib.stan.Split ="
```

```

data {
  int<lower=1> n; // number of cases
  vector[n] time; // response
  int<lower=0,upper=1> censored[n]; // indicates censoring (right censored=1)
  int<lower=0> p; // number of regression parameters, including intercept
  int<lower=0> Age[n];
  int<lower=0> Resid[n];
  int<lower=0> Anamnesis[n];
  int<lower=0> Tobacco[n];
  int<lower=0> Feeding2[n];
  int<lower=0> Feeding3[n];
  real<lower=0> D[n];
  real<lower=0> ECP[n];
  real<lower=0> IgE[n];
  real<lower=0> CC16[n];
  real<lower=0> EDN[n];
  real<lower=0> VCAM[n];
  real<lower=0> VCAM_ECP[n];
  real<lower=0> CC16_EDN[n];
  int<lower=0> HS[n];
  parameters {
    vector[p] beta;
  }
  vector[p] b;
  real<lower=0> kappa1; // shape parameter 1
  real<lower=0> kappa2; // shape parameter 2
  transformed parameters {
    real eta[n];
    real nu[n];
    for (i in 1:n) {
      if(EDN[i]>7) {
        eta[i]=beta[1]+beta[2]*Age[i]+beta[3]*Resid[i]+beta[4]*Anamnesis[i]
        +beta[5]*Tobacco[i]+beta[6]*Feeding2[i]+beta[7]*Feeding3[i]+beta[8]*D[i]
        +beta[9]*ECP[i]+beta[10]*IgE[i]+beta[11]*CC16[i]+beta[12]*EDN[i]+beta[13]*VCAM[i]
        +beta[14]*HS[i]+beta[15]*VCAM_ECP[i]+beta[16]*CC16_EDN[i];
        nu[i] = exp(-eta[i]/kappa1);
      }
      else if(EDN[i]<=7) {
        eta[i]=b[1]+b[2]*Age[i]+b[3]*Resid[i]+b[4]*Anamnesis[i]
        +b[5]*Tobacco[i]+b[6]*Feeding2[i]+b[7]*Feeding3[i]+b[8]*D[i]
        +b[9]*ECP[i]+b[10]*IgE[i]+b[11]*CC16[i]+b[12]*EDN[i]+b[13]*VCAM[i]

```

```

+b[14]*HS[i]+b[15]*VCAM_ECP[i]+b[16]*CC16_EDN[i];
nu[i] = exp(-eta[i]/kappa2); }
model {
  target += gamma_lpdf(kappa1 | 0.01, 0.01);
  target += gamma_lpdf(kappa2 | 0.01, 0.01);
  for (i in 1:n) {
    if(EDN[i]>7) {
      if (censored[i] == 0) { target += weibull_lpdf(time[i] | kappa1, nu[i]); }
      else if (censored[i] == 1) { target += weibull_lccdf(time[i] | kappa1, nu[i]); }
      else if(EDN[i]<=7){
        if (censored[i] == 0) { target += weibull_lpdf(time[i] | kappa2, nu[i]); }
        else if (censored[i] == 1) { target += weibull_lccdf(time[i] | kappa2, nu[i]); }
      }
    }
  }

  generated quantities {
    real log_lik[n];
    real S[n];          //survival function
    real MR[n]; //martingale residual
    real CH[n]; // cumulative hazard
    for (i in 1:n) {
      if(EDN[i]>7) { S[i] = exp(weibull_lccdf(time[i] | kappa1, nu[i])); }
      else if(EDN[i]<=7) { S[i] = exp(weibull_lccdf(time[i] | kappa2, nu[i])); }
      CH[i] = -log(S[i]);
      MR[i] = 1-censored[i]-CH[i];
      if(EDN[i]>7){
        if (censored[i] == 0) { log_lik[i]= weibull_lpdf(time[i] | kappa1, nu[i]); }
        else if (censored[i] == 1) { log_lik[i]= weibull_lccdf(time[i] | kappa1, nu[i]); }
        else if(EDN[i]<=7) {
          if (censored[i] == 0) { log_lik[i]= weibull_lpdf(time[i] | kappa2, nu[i]); }
          else if (censored[i] == 1) { log_lik[i]= weibull_lccdf(time[i] | kappa2, nu[i]); }
        }
      }
    }
  }

  # Compilation
  initf1 <- function() {
    list(kappa1 = 1, kappa2=1, beta = rep(0, times=16), b = rep(0, times=16))
  }
  smSplit <- stan_model(model_code=weib.stan.Split)

  # Data
  D=list(n=67, p=16, time=Sdata$T,censored=1-
  Sdata$Wheezing, Age=Sdata$Age, Resid=Sdata$Resid-1,

```

```

Anamnesis=Sdata$Anamnesis, Tobacco=Sdata$Tobacco,
Feeding2=ifelse(Sdata$Feeding==2,1,0), Feeding3=ifelse(Sdata$Feeding==3,1,0), D=Sdata$D,
ECP=Sdata$ECP, IgE=Sdata$IgE, CC16=Sdata$CC16, EDN=Sdata$EDN,
VCAM=Sdata$VCAM, HS=Sdata$HS, VCAM_ECP=Sdata$VCAM*Sdata$ECP,
CC16_EDN=Sdata$VCAM*Sdata$EDN)
# Estimation
fitweiSplit <- sampling(smSplit, data =D,iter = 10500, warmup=500, chains = 2,seed= 12345,
init=initf1)
summary(fitweiSplit, pars = c("beta", "b", "kappa1", "kappa2"), probs = c(0.025, 0.975))$summary
# Estimated survival functions
summary.S= summary(fitweiSplit, pars = c("S"), probs = c(0.025,0.975))$summary
pm.S=summary.S[,1]
# Residual measures
# Posterior mean Martingale residuals
summary.MR= summary(fitweiSplit,pars = c("MR"),probs= c(0.025,0.975))$summary
pm.MR=summary.MR[,1]
# Normal deviate residuals
qn.pm.S=numeric(D$n)
for (i in 1:D$n) {qn.pm.S[i]=ifelse(D$censored[i]==0,qnorm(pm.S[i]),
sum(qnorm(runif(10,0,pm.S[i])))/10)}

## PLOTS of RESIDUALS
old.par<-par()
par(mar=c(5,3,1,2), mgp=c(2,1,0), cex.axis=0.7, cex.lab=0.8, cex.sub=0.8)
hist(pm.MR, xlab="Martingale residuals", ylab="Частота",main=NULL)
title(main=NULL, sub="Рис. 8. Розподіл залишків Мартингейла\ndвопопуляційної моделі",
line=4)
hist(qn.pm.S, xlab="Deviance residuals", ylab="Частота",main=NULL)
title(main=NULL, sub="Рис. 9. Розподіл девіантних залишків \ndвопопуляційної моделі",
line=4)
par(old.par)
#LOO2= loo(as.matrix(fitwei,pars="log_lik"))
#loo.pw= LOO2$pointwise[,3]mean se_mean sd 2.5% 97.5% n_eff Rhat
data<-read.table ("/Users/Dissertations/Analyses/Surv/1/wheezing.txt", sep="\t", header=TRUE)

```

Weibull AFT

```

Sdata<-data
Sdata$D<-1*(data$D>=30)+2*(data$D<30 & data$D>=21)+3*(data$D<21)
Sdata$ECP<-0*(data$ECP<=24)+((data$ECP-24)/data$ECP)*(data$ECP>24)
Sdata$IgE<-0*((data$IgE<=15 & data$Age<=12) +0*(data$IgE<=60 &
data$Age>12))+((data$IgE-15)/data$IgE)*(data$IgE>15 & data$Age<=12) + ((data$IgE-
60)/data$IgE)*(data$IgE>60 & data$Age>12)
library(rstan)
library(loo)
weibAFT.stan ="
data {
  int<lower=1> n; // number of cases
  vector[n] time; // response
  int<lower=0,upper=1> censored[n]; // indicates censoring (right censored=1)
  int<lower=0> p; // number of regression parameters, including intercept
  int<lower=0> Age[n];
  int<lower=0> Resid[n];
  int<lower=0> Anamnesis[n];
  int<lower=0> Tobacco[n];
  int<lower=0> Feeding2[n];
  int<lower=0> Feeding3[n];
  real<lower=0> D[n];
  real<lower=0> ECP[n];
  real<lower=0> IgE[n];
  real<lower=0> CC16[n];
  real<lower=0> EDN[n];
  real<lower=0> VCAM[n];
  real<lower=0> VCAM_ECP[n];
  real<lower=0> CC16_EDN[n];
  int<lower=0> HS[n];
  parameters {vector[p] beta;
  real<lower=0> kappa; // shape parameter
  transformed parameters {
  real eta[n];
  real nu[n];
  real sigma;

```

```

sigma = 1/kappa;
for (i in 1:n) {
  eta[i]=beta[1]+beta[2]*Age[i]+beta[3]*Resid[i]+beta[4]*Anamnesis[i]
+beta[5]*Tobacco[i]+beta[6]*Feeding2[i]+beta[7]*Feeding3[i]+beta[8]*D[i]
+beta[9]*ECP[i]+beta[10]*IgE[i]+beta[11]*CC16[i]+beta[12]*EDN[i]+beta[13]*VCAM[i]
+beta[14]*HS[i]+beta[15]*VCAM_ECP[i]+beta[16]*CC16_EDN[i];
nu[i] = exp(eta[i]);}
model {
  target += gamma_lpdf(kappa | 0.01, 0.01);
  for (i in 1:n) {
    if (censored[i] == 0) { target += weibull_lpdf(time[i] | kappa, nu[i]); }
    else if (censored[i] == 1) { target += weibull_lccdf(time[i] | kappa, nu[i]); } }
generated quantities{real log_lik[n];
  for (i in 1:n) {
    if (censored[i] == 0) { log_lik[i]= weibull_lpdf(time[i] | kappa, nu[i]); }
    else if (censored[i] == 1) { log_lik[i]= weibull_lccdf(time[i] | kappa, nu[i]); } } }
# Compilation
smweiAFT <- stan_model(model_code=weibAFT.stan)
# Data
D=list(n=67,p=16,time=Sdata$T,censored=1-
Sdata$Wheezing,Age=Sdata$Age,Resid=Sdata$Resid-1,
  Anamnesis=Sdata$Anamnesis, Tobacco=Sdata$Tobacco,
  Feeding2=ifelse(Sdata$Feeding==2,1,0), Feeding3=ifelse(Sdata$Feeding==3,1,0), D=Sdata$D,
  ECP=Sdata$ECP, IgE=Sdata$IgE, CC16=Sdata$CC16, EDN=Sdata$EDN,
  VCAM=Sdata$VCAM, HS=Sdata$HS, VCAM_ECP=Sdata$VCAM*Sdata$ECP,
  CC16_EDN=Sdata$VCAM*Sdata$EDN)
# Estimation
fitweiAFT <- sampling(smweiAFT, data =D,iter = 10500, warmup=500, chains = 2,seed= 12345)
summary(fitweiAFT, pars = c("beta", "kappa", "sigma"), probs = c(0.025, 0.975))$summary
# Fit
LOO2= loo(as.matrix(fitweiAFT,pars="log_lik"))
data<-read.table ("/Users/Dissertations/Analyses/Surv/1/wheezing.txt", sep="\t", header=TRUE)

```

AFT regression, generalized gamma

```

Sdata<-data
Sdata$D<-1*(data$D>=30)+2*(data$D<30 & data$D>=21)+3*(data$D<21)
Sdata$ECP<-0*(data$ECP<=24)+((data$ECP-24)/data$ECP)*(data$ECP>24)
Sdata$IgE<-0*((data$IgE<=15 & data$Age<=12) +0*(data$IgE<=60 &
data$Age>12))+((data$IgE-15)/data$IgE)*(data$IgE>15 & data$Age<=12) + ((data$IgE-
60)/data$IgE)*(data$IgE>60 & data$Age>12)

library(rstan)
library(loo)

#
#
gengamma.stan ="
functions{
real ggamma_lpdf(real t, real alpha, real lambda, real gam) {
return( log(gam)+gam*alpha*(log(t)+log(lambda+0.01)) - (t*lambda)^gam -
log(t*tgamma(alpha)));}
real ggamma_S_lpdf(real t, real alpha, real lambda, real gam) {
return( log(1- gamma_p(alpha,(t*lambda)^gam)));}
}
data { int<lower=1> n; // number of cases
vector[n] time; // response
int<lower=0,upper=1> censored[n]; // indicates censoring (right censored=1)
int<lower=0> p; // number of regression parameters, including intercept
int<lower=0> Age[n];
int<lower=0> Resid[n];
int<lower=0> Anamnesis[n];
int<lower=0> Tobacco[n];
int<lower=0> Feeding2[n];
int<lower=0> Feeding3[n];
real<lower=0> D[n];
real<lower=0> ECP[n];
real<lower=0> IgE[n];
real<lower=0> CC16[n];
real<lower=0> EDN[n];

```

```

real<lower=0>          VCAM[n];
real<lower=0>          VCAM_ECP[n];
real<lower=0>          CC16_EDN[n];
int<lower=0>           HS[n];
  parameters {vector[p]  beta;
real<lower=0>          alpha; // shape parameter
real<lower=0>          gam; // second shape parameter
transformed parameters {
real eta[n];
real lambda[n];
for (i in 1:n) {
  eta[i]=beta[1]+beta[2]*Age[i]+beta[3]*Resid[i]+beta[4]*Anamnesis[i]
+beta[5]*Tobacco[i]+beta[6]*Feeding2[i]+beta[7]*Feeding3[i]+beta[8]*D[i]
+beta[9]*ECP[i]+beta[10]*IgE[i]+beta[11]*CC16[i]+beta[12]*EDN[i]+beta[13]*VCAM[i]
+beta[14]*HS[i]+beta[15]*VCAM_ECP[i]+beta[16]*CC16_EDN[i];

lambda[i]=exp(-eta[i]);}
model { target += gamma_lpdf(alpha | 0.01, 0.01);
  target += exponential_lpdf(gam| 1);
  for (i in 1:n) {
    if (censored[i] == 0) { target += ggamma_lpdf(time[i]|alpha, lambda[i], gam); }
    else if (censored[i] == 1) { target += ggamma_S_lpdf(time[i]|alpha, lambda[i], gam); } }
generated quantities{real log_lik[n];
  for (i in 1:n) {
    if (censored[i] == 0) { log_lik[i]= ggamma_lpdf(time[i] | alpha, lambda[i], gam); }
    else if (censored[i] == 1) { log_lik[i]= ggamma_S_lpdf (time[i] | alpha, lambda[i], gam); } }
# Compilation
smgg <- stan_model(model_code=gengamma.stan)
# Data
D=list(n=67,p=16,time=Sdata$T,censored=1-
Sdata$Wheezing,Age=Sdata$Age,Resid=Sdata$Resid-1,
  Anamnesis=Sdata$Anamnesis, Tobacco=Sdata$Tobacco,
Feeding2=ifelse(Sdata$Feeding==2,1,0), Feeding3=ifelse(Sdata$Feeding==3,1,0), D=Sdata$D,

```

```
ECP=Sdata$ECP, IgE=Sdata$IgE, CC16=Sdata$CC16, EDN=Sdata$EDN,
VCAM=Sdata$VCAM, HS=Sdata$HS, VCAM_ECP=Sdata$VCAM*Sdata$ECP,
CC16_EDN=Sdata$VCAM*Sdata$EDN)
```

```
# Estimation
```

```
fitgamAFT <- sampling(smgg, data =D,iter = 10500, warmup=500, chains = 1,seed= 12345)
```

```
summary(fitgamAFT, pars = c("beta", "alpha", "gam"), probs = c(0.025, 0.975))$summary
```

```
# Fit
```

```
LOO3= loo(as.matrix(fitgamAFT,pars="log_lik"))
```

Таблиця 1

Результати узагальненої Гамма моделі оцінки ризику виникнення бронхіальної обструкції у дітей з бронхіолітом в анамнезі

beta[1]	7,902E+09	1,602E+09	5,919E+09	-5,682E+09	1,897E+10
beta[2]	-1,131E+10	6,511E+09	1,117E+10	-2,888E+10	5,602E+09
beta[3]	-1,431E+10	6,543E+09	1,032E+10	-2,841E+10	2,376E+09
beta[4]	-7,494E+09	1,647E+09	3,310E+09	-1,322E+10	-1,419E+09
beta[5]	-3,392E+10	1,481E+10	2,518E+10	-7,140E+10	7,885E+09
beta[6]	-2,366E+09	1,190E+09	2,446E+09	-7,188E+09	2,196E+09
beta[7]	-2,203E+10	6,153E+09	1,256E+10	-3,899E+10	4,776E+09
beta[8]	-7,765E+09	2,874E+09	6,258E+09	-1,775E+10	3,576E+09
beta[9]	6,280E+09	1,415E+09	4,280E+09	-1,542E+09	1,402E+10
beta[10]	6,361E+10	1,625E+10	3,459E+10	-4,521E+08	1,291E+11
beta[11]	3,199E+10	8,245E+09	1,384E+10	3,196E+09	5,516E+10
beta[12]	5,329E+10	1,013E+10	2,571E+10	2,807E+09	9,944E+10
beta[13]	-1,404E+10	3,800E+09	8,881E+09	-2,510E+10	6,127E+09
beta[14]	-1,262E+10	3,932E+09	1,239E+10	-3,997E+10	1,147E+10
beta[15]	1,959E+10	5,115E+09	1,024E+10	1,635E+09	3,967E+10
beta[16]	5,050E+09	7,004E+08	1,964E+09	9,120E+08	9,070E+09
Alpha	0,4302	0,0018	0,1770	0,1421	0,8227
Gam	1,2336	0,0089	0,6668	0,4868	2,9755

PROGNOSIS

```
##hazard h
```

```
##Survival S
```

```
data<-read.table ("/Users/Dissertations/Analyses/Surv/1/wheezing.txt", sep="\t", header=TRUE)
```

```
#DATA PREPARATION
```

```

Sdata<-data
Sdata$D<-1*(data$D>=30)+2*(data$D<30 & data$D>=21)+3*(data$D<21)
Sdata$ECP<-0*(data$ECP<=24)+((data$ECP-24)/data$ECP)*(data$ECP>24)
Sdata$IgE<-0*((data$IgE<=15 & data$Age<=12) +0*(data$IgE<=60 &
data$Age>12))+((data$IgE-15)/data$IgE)*(data$IgE>15 & data$Age<=12) + ((data$IgE-
60)/data$IgE)*(data$IgE>60 & data$Age>12)

datP<-Sdata
datP$Resid<-Sdata$Resid-1
datP$Feeding2<-ifelse(Sdata$Feeding==2,1,0)
datP$Feeding3<-ifelse(Sdata$Feeding==3,1,0)
datP$VCAM_ECP<-Sdata$VCAM*Sdata$ECP
datP$VCAM_EDN<-Sdata$VCAM*Sdata$EDN
dat<-datP[,c(5:7)]
datP<-dat[,c(1:4,12,13,5:11,14,15)]

kappa<-array(c(4.31,159.2), dim=c(2,1))
constant<-array(c(-7.8454, -2405), dim=c(2,1))
beta<-array(c(-0.3773,-5.8238,1.9961,-1.3657,7.8317,8.3371,
2.8105,-8.6840,5.0301,-0.1577,0.1815, 0.0254,-1.8245,0.0490,-0.0023),dim=c(15,1))

b<-array(c(-6.6086, 517.80, 679.57,1114.77,-2483.62, 767.33, 448.31, -1544.18,
264.73, -6.7805,32.8938,17.8356,-12.7018, 1.1121, -3.0951), dim=c(15,1))
datM<-as.matrix(datP)
LP1<-datM[c(1,2),]%*%beta
LP1<-LP1+constant[1]
lambda1<-exp(-LP1/kappa[1])
time<-3:40
len<-length(time)
h<-array(0, dim=c(4,len))
S<-array(0, dim=c(4,len))

for(i in 1:2) {
  h[i,]<-(kappa[1]/lambda1[i])*(time/lambda1[i])^(kappa[1]-1);
  h[i,]<-pmin(1,h[i,])
}

```

```

S[i,]<-exp(-(time/lambda1[i])^kappa[1])
LP2<-datM[c(5,6),]%*%b
LP2<-LP2+constant[2]
lambda2<-exp(-LP2/kappa[2])
for(i in 1:2) {
  h[i+2,]<-(kappa[2]/lambda2[i])*(time/lambda2[i])^(kappa[2]-1);
  h[i+2,]<-pmin(1,h[i+2,])
  S[i+2,]<-exp(-(time/lambda2[i])^kappa[2])

old.par<-par()
par(mar=c(5,3,1,2), mgp=c(2,1,0), cex.axis=0.7, cex.lab=0.8, cex.sub=0.8)

plot(time, h[1,], xlab="час, місяці", ylab="ризик",main=NULL, "l", col=6)
lines(time, h[2,], "l", col=2)
lines(time, h[3,], "l", col=3)
lines(time, h[4,], "l", col=4)
legend(24,0.6, c("пацієнт 1","пацієнт 2","пацієнт 3","пацієнт 4"),lty=1, col=c(6,2,3,4), cex=0.7)
title(main=NULL, sub="Рис. 10. Динаміка прогнозованих\n індивідуальних ризиків", line=4)

plot(time, S[1,], xlab="час, місяці", ylab="виживання",main=NULL, "l", col=6)
lines(time, S[2,], "l", col=2)
lines(time, S[3,], "l", col=3)
lines(time, S[4,], "l", col=4)
legend(24,0.6, c("пацієнт 1","пацієнт 2","пацієнт 3","пацієнт 4"),lty=1, col=c(6,2,3,4), cex=0.7)
title(main=NULL, sub="Рис. 11. Динаміка прогнозованого \nіндивідуального виживання",
line=4)

par(old.par)

```