

©Н. І. Токарчук, О. М. Очередько, А. А. Оверчук

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПРОГНОЗ ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО ВІЗИНГУ В ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІОЛІТОМ НА ОСНОВІ БАГАТОПОПУЛЯЦІЙНОЇ МОДЕЛІ ВЕЙБУЛЛА

Мета дослідження – розробити моделі індивідуального прогнозу виникнення рецидивуючого візингу у дітей із бронхіолітом із врахуванням алергологічного анамнезу, пасивного тютюнокуріння, забезпечення вітаміном D, рівнів VCAM-1 та EDN.

Матеріали та методи. Основну групу склали 34 дитини, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу. Групу порівняння становили 33 дитини, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом. Аналітичний фрейм дослідження базувався на двопопуляційній моделі Вейбулла.

Результати дослідження та їх обговорення. Ризик рецидивуючого візингу у дітей, хворих на бронхіоліт за моделлю Вейбулла становили: алергологічний анамнез, $\beta=679,57$; пасивне тютюнокуріння, $\beta=1114$; проживання в міській місцевості, $\beta=517,8$; штучне вигодовування з $\beta=767,3$; дефіцит і недостатність вітаміну D, $\beta=448,3$; високі рівні VCAM-1 $\beta=17,84$ та EDN $\beta=0,182$.

Висновки. Підвищені рівні VCAM-1 та EDN виявились суттєвими маркерами прогнозу розвитку рецидивуючого візингу в дітей із бронхіолітом. Роль VCAM-1 є виключно важливою для створення прогнозу, оскільки саме за рівнем цього маркера визначається гетерогенність двох популяцій. Рівень EDN ≤ 7 нг/мл у сироватці крові є прогностичним маркером для ризику виникнення рецидивуючого візингу в дітей, хворих на бронхіоліт.

Ключові слова: бронхіоліт; рецидивуючий візинг; бронхіальна обструкція; діти; ранній вік; васкулярна молекула клітинної адгезії-1; еозинофільний нейротоксин; багатопопуляційна модель Вейбулла.

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

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

INDIVIDUAL PREDICTION OF THE OCCURRENCE OF RECURRENT WHEEZING IN CHILDREN WITH BRONCHIOLITIS BASED ON THE MULTI-POPULATION WEIBULL MODEL

The aim of the study – to develop models for the individual prognosis of the occurrence of recurrent wheezing in children with bronchiolitis, taking into account allergic history, passive smoking, vitamin D supply, VCAM-1 and EDN levels.

Materials and Methods. The main group consisted of 34 children with bronchiolitis without a serious allergic history. The comparison group consisted of 33 children suffering from bronchiolitis with severe allergic history. The analytical frame of the study was based on the two-population Weibull model.

Results and Discussion. The risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis according to the Weibull model was: allergic history, $\beta= 679.57$; passive smoking, $\beta= 1114$; living in the city, $\beta= 517.8$; artificial feeding with $\beta= 767.3$; deficiency and insufficiency of vitamin D, $\beta=448.3$; high levels of VCAM-1 $\beta= 17.84$ and EDN $\beta=0.182$, which significantly increase the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis.

Conclusions. Increased levels of VCAM-1 and EDN proved to be significant markers of prognosis. The role of VCAM-1 is extremely important for creating a prognosis, since it is the level of this marker that determines the heterogeneity of two populations. EDN level ≤ 7 ng/ml in blood serum is a prognostic marker for the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis.

Key words: bronchiolitis; recurrent wheezing; bronchial obstruction; children; early age; vascular cell adhesion molecule -1; eosinophilic neurotoxin; multi-population Weibull model.

ВСТУП. Бронхіоліт посідає провідне місце у структурі захворюваності нижніх дихальних шляхів у дітей раннього віку [1]. Зважаючи на значні успіхи у вивченні бронхіоліту у дітей раннього віку його перебіг продовжує привертати увагу не лише з точки зору патогенетичних ланок, а й можливістю розвитку у подальшому рецидивуючого візингу. Так, за даним літератури, рецидивуючий візинг виникає у 50 % випадків протягом першого року після перенесеного бронхіоліту [2, 3].

Згідно з даними літератури, розглядаються фактори ризику в перебігу бронхіоліту в дітей, серед яких обтяжений алергологічний анамнез, вплив факторів зовнішнього середовища, забезпечення вітаміном D [4].

Значення вітаміну D для імунної системи підтверджено дослідженнями, оскільки його недостатність та дефіцит асоціюється із ризиком розвитку алергії [5]. Згідно з су-

часними даними, недостатність забезпечення вітаміну D пов'язане із модулюванням схильності до ранньої алергічної сенсibiliзації 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 [6]. При відновленні статусу вітаміну D підвищується рівень експресії VDR та фактора прогібітину, що зменшує алергічне запалення у дихальних шляхах [7]. Еозинофільний нейротоксин (EDN) є одним із чотирьох основних секреторних білків, які містяться в специфічних гранулах еозинофілів людини. EDN вивільняється із еозинофільних гранул, коли вони активуються цитокінами та іншими прозапальними медіаторами

та є маркерами еозинофіл-опосередкованого запального процесу при ураженні бронхіального дерева [8].

У патогенезі запалення при бронхіоліті вагоме значення відіграють імунні клітини та молекулярні медіатори, які залучаються до локальної запальної відповіді в дихальних шляхах під впливом етіологічного чинника [9]. При запаленні транспорт лейкоцитів регулюється складними та скоординованими діями багатьох молекулярних медіаторів, включно хемокіни, селектини та молекули клітинної адгезії [10]. Однією із цих молекул адгезії є васкулярна молекула клітинної адгезії-1 (VCAM-1). Згідно з даними літератури, VCAM-1 є регулятором адгезії лейкоцитів і трансендотеліальної міграції через взаємодію з інтегрином $\alpha 4\beta 1$. Вплив інфекційного чинника підвищує експресію даної молекули на респіраторному епітелії шляхом підтримки лейкоцитарної інфільтрації [11]. Саме тому алергологічний анамнез, фактори зовнішнього середовища, забезпечення вітаміном D, рівні VCAM-1 та EDN у сироватці крові включені в модель індивідуального прогнозу з метою визначення їх прогностичної цінності у ризику розвитку рецидивуючого візиту в дітей, хворих на бронхіоліт.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – розробити моделі індивідуального прогнозу виникнення рецидивуючого візиту у дітей із бронхіолітом із врахуванням алергологічного анамнезу, пасивного тютюнокуріння, забезпечення вітаміном D, рівнів VCAM-1 та EDN в сироватці крові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. До клінічного обстеження було залучено 67 дітей раннього віку. Основну групу склали 34 дитини, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу. Групу порівняння становили 33 дитини, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом. Середній вік дітей основної групи становив $(8,4 \pm 1,6)$ міс., групи порівняння – $6,2 \pm 1,4$. Критеріями включення до дослідження були: діти, хворі на бронхіоліт, доношені діти, вік дітей від 2 місяців до 2 років, інформована згода від батьків дитини на участь у дослідженні. Критеріями виключення із дослідження були діти із уродженими вадами розвитку бронхолегеневої системи, серцево-судинної системи, діти із бронхолегеневою дисплазією, гастроєзофагеально-рефлюксною хворобою та передчасно народжені немовлята. Аналітичний фрейм дослідження базувався на двопопуляційній моделі Вейбулла [12]. Аналіз моделей Вейбулла проводили в пакетах статистичної аналітичної системи R для Mac OS X FAQ, Версія 3.1.0 2014-04-10, R. app 1.64 на базі платформи Mac OS X 10.9, архітектура 64-bit Intel Core i7. Розрахунок параметрів моделей здійснювали в середовищі пакета з використанням семплера Гіббса та Гамільтонівської динаміки (Hamiltonian Dynamic Sampler) [13]. Залежною змінною моделі був час до виникнення перших ознак рецидивуючого візиту після стаціонарного лікування з приводу бронхіоліту. Включені предиктори: вік дитини, місце проживання, наявність алергічних проявів в анамнезі, наявність пасивного тютюнокуріння, вид виходування, рівень VCAM-1 в сироватці крові, тяжкість перенесення бронхіоліту (оцінена через прокси змінну «тривалість госпіталізації»). Попередня підготовка даних, а також дослідження конвергенції в ланцюгах Маркова здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 3.1.0 на основі пакета CODA. Усі наведені графічні зображення теж створені в середовищі R (пакет GRAPHICS) [14].

Представлена стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова на тему «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей», № держреєстрації 0115U007075. Дослідження погоджено Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам і відповідають принципам відповідності основним положенням GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (04.04.1997), Гельсінкської декларації. Всесвітньої медичної асоціації з етичних засад дослідження за участю людини (1964–2008) та наказ МОЗ України №690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012). Усі пацієнти були поінформовані про мету та можливі наслідки дослідницьких процедур. Усі пацієнти перед маніпуляцією підписали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Перш за все вибір моделі виживання залежить від видів цензурування. При правому цензуруванні доречно використовувати класичні моделі пропорційного ризику. Якщо вдається 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. Окрім того, часто можливим є пряма ідентифікація очікуваного часу настання події разом 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

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

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

Лог-логістична модель виживання має вигляд:

$S(t|\lambda, k) = [1 + \lambda t^k]^{-1}$ з параметрами шкалювання λ і форми k .

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

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

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

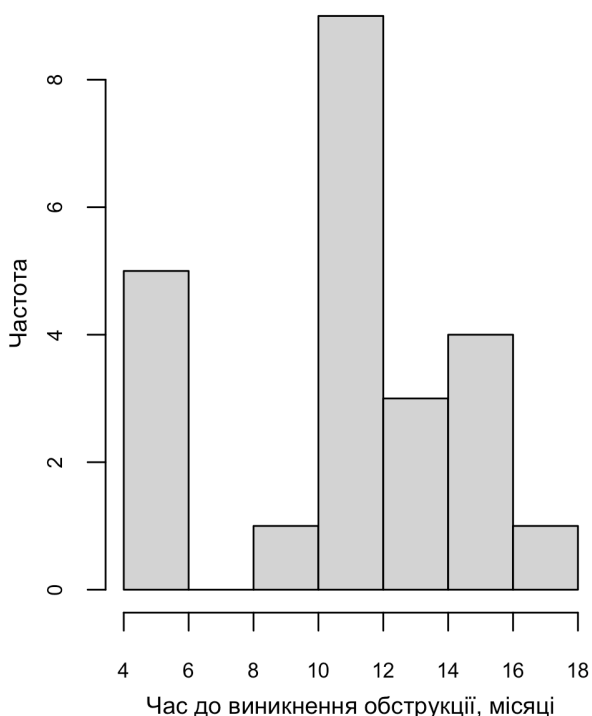


Рис. 1. Розподіл часу до виникнення обструкції, місяці.

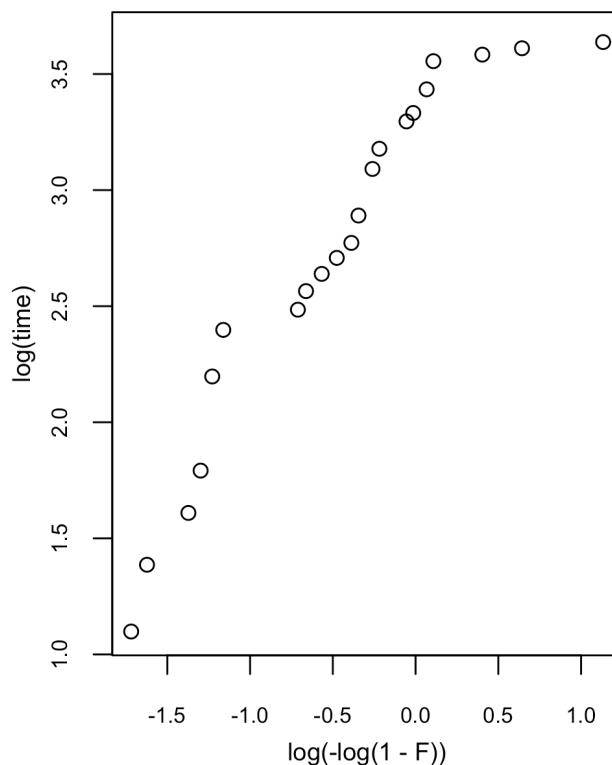


Рис. 2. Залежність cloglog трансформації емпіричної функції виживання від log часу.

Звичайно, що коригування параметра форми може покращити лінійність, проте за даними рисунків 2 і 3 можна говорити 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 із 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 [13].

Таким чином, ми застосовуємо для аналізу класичну модель виживання Вейбулла, AFT модель Вейбулла, генералізовану Гамма AFT модель [12, 13]. Тестування гіпотез здійснювалось за регресійними ефектами в складі лінійного предиктора (LP) моделі, який визначає параметр шкалювання λ через log лінк, тобто $\log(\lambda)=LP$.

Програмний алгоритм створений на основі бібліотеки rstan міжнародної аналітичної системи R [14]. Для оцінки параметрів моделі обраний семплер гамільтонівської динаміки (Hamiltonian Dynamic Sampler), ефективний семплер MCMC [15]. Використані 2 ланцюги по 10500 ітерацій кожний, 500 адапційних ітерацій burn-in, seed=12345.

При вивченні описання моделлю даних розглянуті залишки Мартингейла (Martingale residuals, $M_i(t)$), а також залишків девіантних (Deviance residuals, \hat{r}_i), збудовані в тексті програмного модуля за формулами (Y – статус ризику, H_0 – кумулятивна функція базового ризику, $N(t)$ – кількість випадків обструкцій на момент часу t , для пацієнта збігається зі значенням змінної 1-censored, див. текст скрипту програмного модуля) [16].

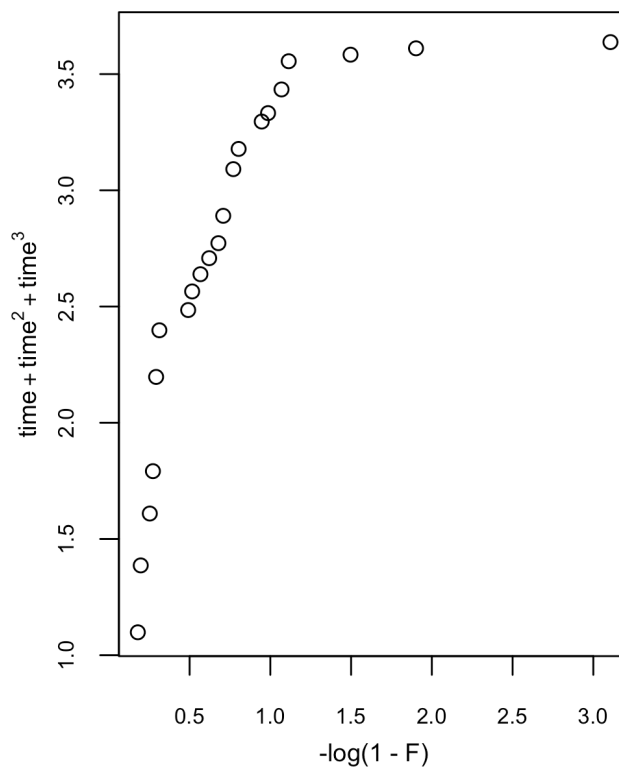


Рис. 3. Залежність -log трансформації емпіричної функції виживання від часового поліному.

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

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

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

Гістограми розподілу обох типів залишків наведено на рисунках 4 і 5. 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.

Середні характеристики помітно відрізняються лише на змінній «рівень VCAM-1 в сироватці крові» (табл. 1).

Достовірна відмінність простежується для середніх значень рівня EDN в сироватці крові. Для детальнішого вивчення ми розглянули розподіли EDN за групами (рис. 6 і 7).

Очевидно, що значення концентрації 7 нг/мл є пороговим для вирізнення пацієнтів першої групи (EDN ≤ 7 нг/мл) кількістю 28 дітей. Оскільки саме цей контингент погано описується моделлю, ми застосували двопопуляційну мікст-модель Вейбулла з окремим лінійним предиктором і параметром шкалювання, проте об'єднані однією функцією правдоподібності, що значно підвищує надійність оцінювальника.

Для оцінки якості описання даних ми побудували гістограми розподілу обох типів (Мартингейла та девіантних) залишків (рис. 8 і 9).

Результати двопопуляційної моделі Вейбулла наведені в таблицях 2 у розрізі двох популяцій. Важливо розуміти, що параметри для обох популяцій оцінювались разом через композитну функцію правдоподібності, а відповідні оцінки параметрів наведені окремо виключно для змістовності розгляду двох гетерогенних популяцій дітей. Так, в таблиці 2 представлені результати двопопуляційної моделі Вейбулла оцінки ризику виникнення рецидивуючого візінгу в дітей із бронхіолітом в анамнезі для популяції дітей з високими рівнями VCAM-1 та EDN в сироватці крові. Регресійні коефіцієнти в таблиці та тексті програмного модулю позначені як beta.

У таблиці 2 викладено показники в дітей з бронхіолітом із високим ризиком виникнення рецидивуючого візінгу в анамнезі (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 kappa2 = 159,2 значно перевищує такий першої, kappa1= 4,31.

З оцінок регресійних коефіцієнтів впливає достовірний вплив на ризик розвитку рецидивуючого візінгу таких факторів: проживання в міській місцевості, β= 517,8 значно збільшує ризик рецидивуючого візінгу у дітей з бронхіолітом; алергологічний анамнез, β= 679,57, значно збільшує ризик рецидивуючого візінгу в дітей із бронхіолітом; пасивне тютюнокуріння, β=1114, значно збільшує ризик рецидивуючого візінгу в дітей із бронхіолітом; штучне вигодовування з β=767,3 значно збільшує ризик рецидивуючого візінгу в дітей із бронхіолітом; дефіцит і недостатність вітаміну D, β=448,3, значно збільшує ризик рецидивуючого візінгу в дітей із бронхіолітом; високі рівні VCAM-1, β= 17,84 та EDN β=0,182, значно збільшують ризик рецидивуючого візінгу в дітей із бронхіолітом.

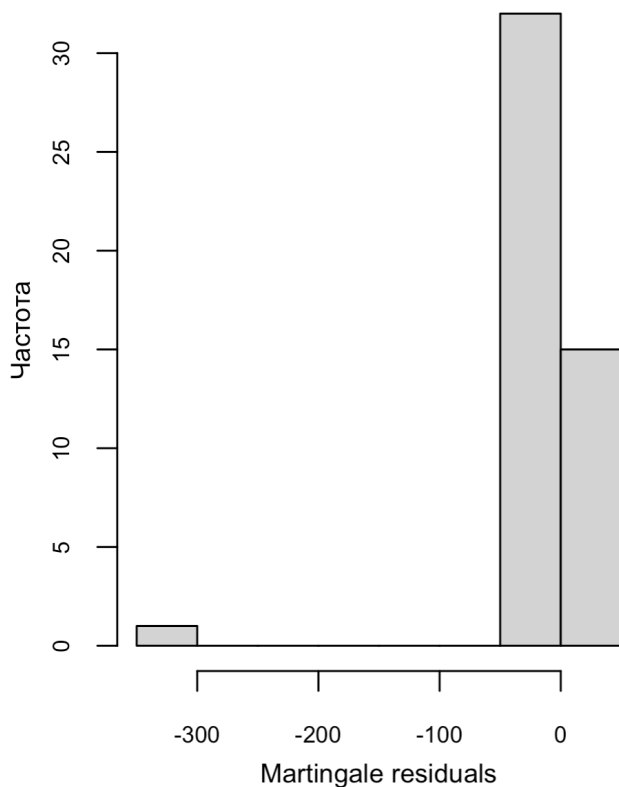


Рис. 4. Розподіл залишків Мартингейла.

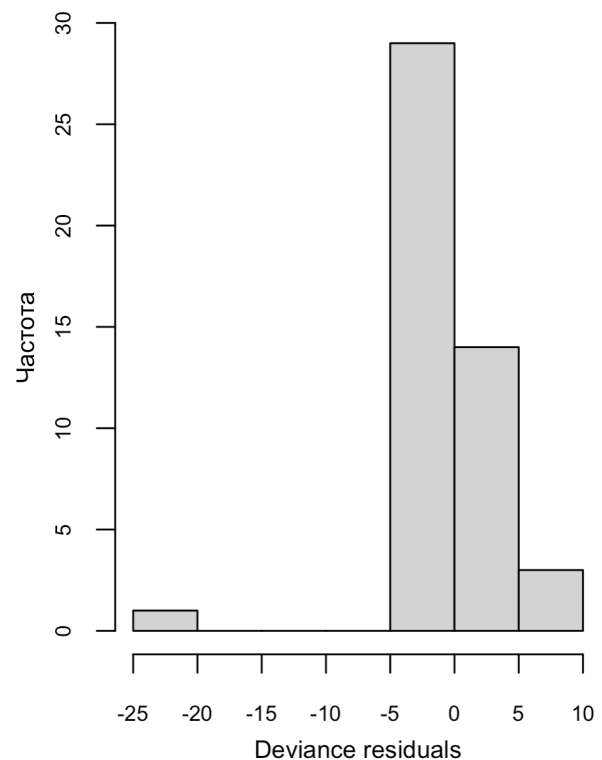


Рис. 5. Розподіл девіантних залишків моделі.

Таблиця 1. Середні характеристики пацієнтів серед контингентів, які з меншою достовірністю (1); достовірно (2) описуються моделлю

Характеристики	Менша достовірність	Достовірно
Вік дитини	9,5	8,851064
Місце проживання	1,75	1,446809
Наявність алергічних проявів в анамнезі	0,5	0,5106383
Наявність пасивного тютюнокуріння	0,3	0,3617021
Характер вигодовування	1,75	1,893617
Рівень вітаміну D в сироватці крові	1,25	1,574468
Рівень ECP в сироватці крові	0,196032	0,2516
Рівень IgE в сироватці крові	0,2363176	0,3889549
Рівень CC16 в сироватці крові	32,155	22,82234
Рівень EDN в сироватці крові	4,44	20,88723
Рівень VCAM-1 в сироватці крові	99,94	80,99362
Тяжкість бронхіоліту	7,5	7,702128

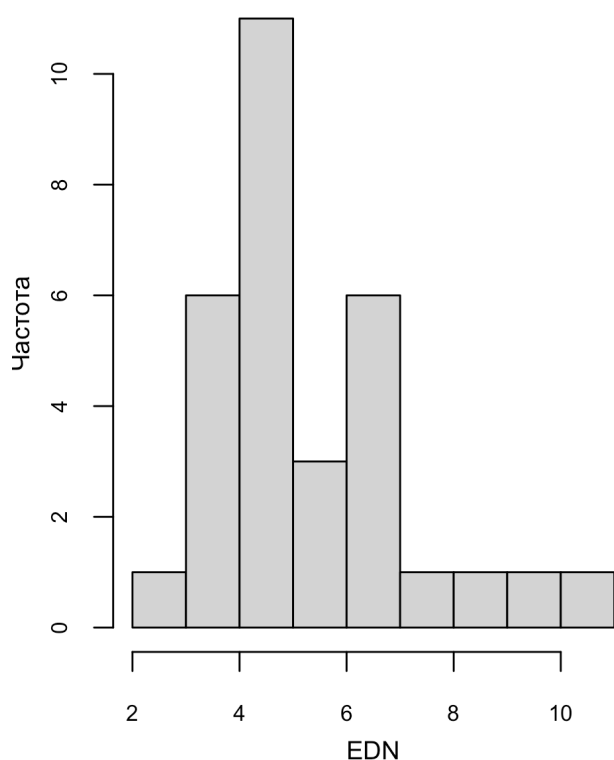


Рис. 6. Розподіл значень EDN в першій групі.

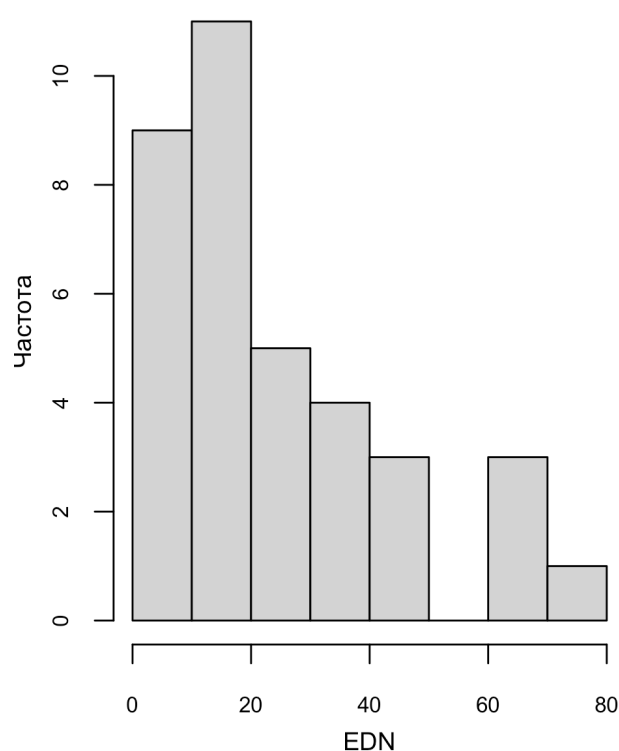


Рис. 7. Розподіл значень EDN у другій групі.

У 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.

Ми покажемо як використовувати модель для (i) оцінки індивідуального ризику розвитку обструкції в певний момент часу t ; (ii) оцінки виживаності, тобто вірогідності дожити без обструкції до моменту t . Кожна з цих оцінок є важливим клінічним наслідком.

Оцінка індивідуального ризику розвитку обструкції 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 предиктора для конкретної дитини № i ;
 κ – значення параметра форми (карпа).

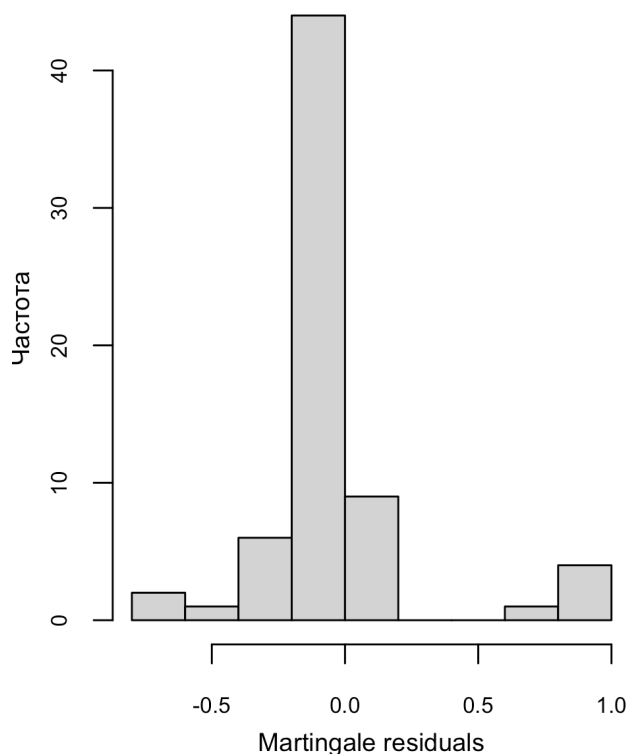


Рис. 8. Розподіл залишків Мартингейла двопопуляційної моделі.

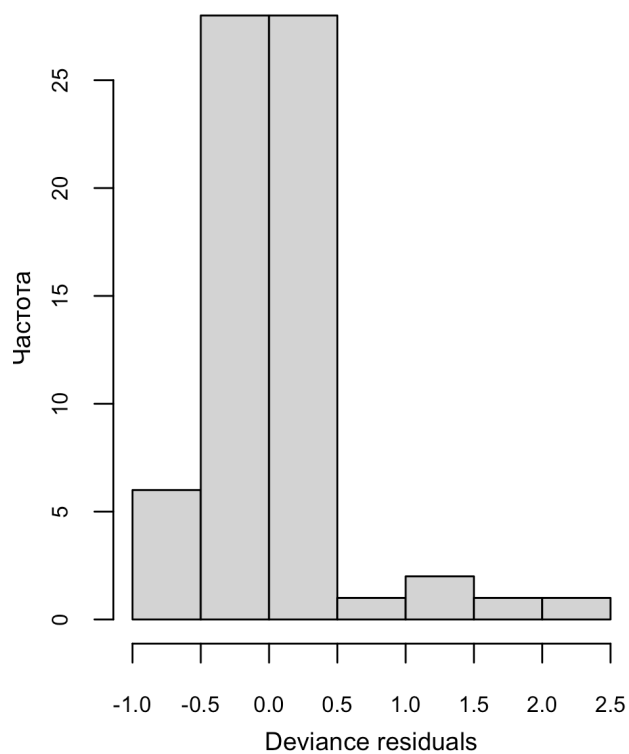


Рис. 9. Розподіл девіантних залишків двопопуляційної моделі.

Таблиця 2. Результати двопопуляційної моделі Вейбулла оцінки ризику виникнення рецидивуючого візингу дітей із бронхіолітом

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 тютюнокуріння	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 CC16	b[11]	-6,7805	0,7412	-9,9228	1,9798
Рівень EDN	b[12]	32,8938	21,5136	-20,8711	85,0387
Рівень VCAM-1	b[13]	17,8356	1,5776	4,9701	22,5995
Тяжкість бронхіоліту	b[14]	-12,7018	4,3377	-35,7930	13,9095
VCAM_ECP	b[15]	1,1121	0,1650	-0,0755	2,2583
VCAM_EDN	b[16]	-3,0951	0,2694	-4,0230	0,8986
Форма	каппа2	159,20	19,18	47,01	262,99

Алгоритм легко написати в будь-якій програмі обробки та збереження даних, напр., Excell. Дуже зручно в R, оскільки 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 EDN 16.8 і 13.2, 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 VCAM-1_EDN) відповідно:

1	2	0	0	1	0	0	3	0	0	2.64	16.8	28.4	7	0	477.1
2	4	0	0	0	0	0	1	0	0	12.9	13.2	56.2	6	0	741.8

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 40.

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 із 23 місяця = 1. Насправді, обструкція виникла на 11 місяць.

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 візину не спостерігалось до 39 місяця і невідомо про подальші події (право-цензурований випадок).

Перші діти у вибірці, що належать до другої популяції, були пацієнти з № 5, 6, які мають значення EDN 5.2 і 5.0 відповідно.

Значення змінних 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:

$h[3,] = 7.360192e-45, 4.287432e-25, 9.190969e-10, 1.00, 1.00, 1.00 \dots$ тобто вказує на невідворотність обструкції уже на 6 місяці, візінг спостерігався на 5 місяці.

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

$h[4,] = 0, 0, 0, 0, 0, 0, \dots$ тобто ризик відсутній на всіх

моментях часу. Візінг не спостерігався до 27 місяці і невідомо про подальші події (право-цензурований випадок).

Оцінки виживаності, тобто вірогідності дожити без обструкції до моменту t.

Розрахунки слід здійснювати за формулою:

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

Час ми розглянули в проміжку від 3 місяця до 40.

Таким чином, для першої дитини прогнозована вірогідність виживання впродовж часу 3–38 місяців помісячно становить:

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

Для другої дитини прогнозована вірогідність виживання впродовж часу 3–38 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 3–38 місяців помісячно становить:

$S[3,] = 1.000000e+00, 1.000000e+00, 1.000000e+00, 2.739588e-51, 0.00, 0.00, 0.00$ і решта нулі.

Для четвертої прогнозована вірогідність виживання впродовж часу 3–38 місяців помісячно становить:

$S[4,] = 1.00$, і решта нулі.

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

Очевидна повна відповідність прогнозу і реально спостереженим часовим проміжкам розвитку рецидивуючого візину.

На сьогодні актуальним залишається питання поширення рецидивуючого візину у дітей раннього віку із перенесеним бронхіолітом, що обґрунтовує пошук нових прогностичних маркерів [17].

Враховуючи схильність дітей із обтяженим алергологічним анамнезом до ризику рецидивуючого візину, важливим є пошук діагностичних маркерів алергічного запалення при бронхіоліті. EDN є одним із основних білків дегрануляції еозинофілів, підвищення його рівня в сироватці крові може свідчити про ступінь активації основних прозапальних клітин алергічного запалення, що зумовлює тяжкість запального процесу [18]. Сучасні наукові джерела підтверджують зв'язок між сироватко-

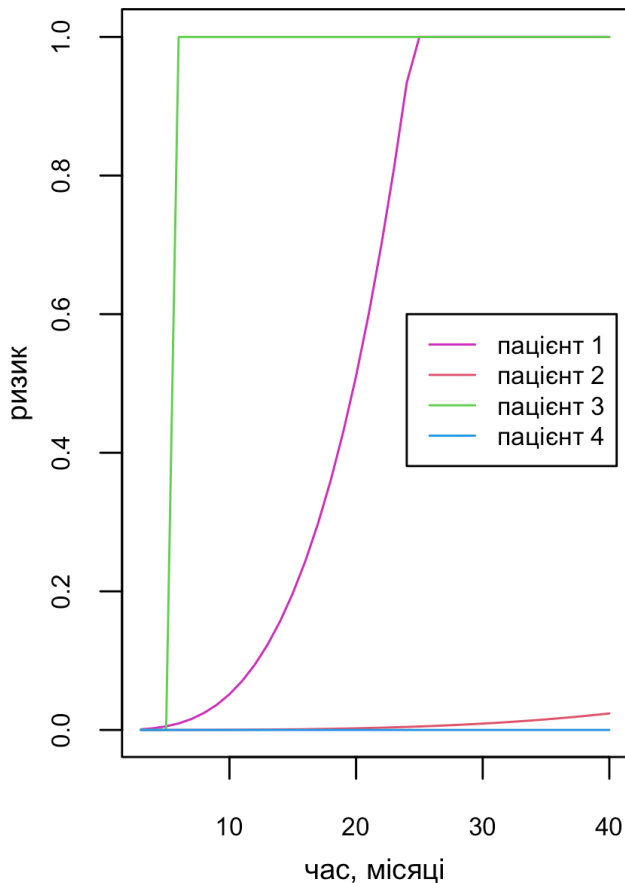


Рис. 10. Динаміка прогнозованих індивідуальних ризиків.

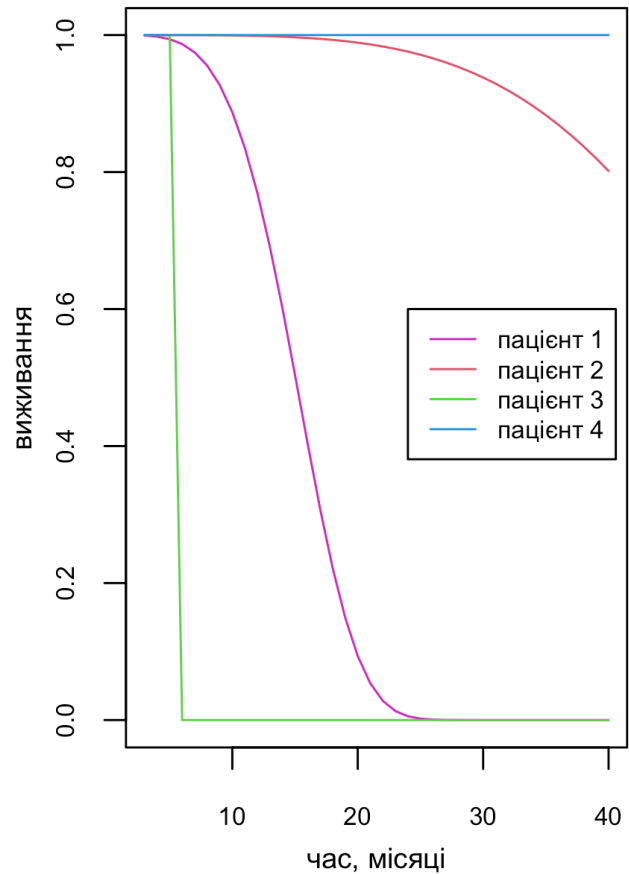


Рис. 11. Динаміка прогнозованого індивідуального виживання.

вим вмістом еозинофільних цитотоксичних речовин із тяжкістю стану хворого при алергічному процесі [19]. У патогенезі запалення транспорт лейкоцитів регулюється складними та скоординованими діями багатьох молекулярних медіаторів, включно хемокіни, селектини та молекули клітинної адгезії, серед яких є VCAM-1 [20]. Однак, за даними літератури, відсутні повідомлення щодо значення ендотеліальної дисфункції, як фактора ризику рецидивуючого візінгу в дітей раннього віку із бронхіолітом.

Відомо, що вітамін D сприяє стабільності та цілісності епітеліального бар'єра, а саме підтримці міцності щільних міжклітинних з'єднань між епітеліальними клітинами, в тому числі респіраторного епітелію [21].

У нашому дослідженні ми мали на меті дослідити можливу роль VCAM-1, EDN та забезпеченість вітаміну D як важливих прогностичних факторів ризику рецидивного візінгу у дітей раннього віку із бронхіолітом.

ВИСНОВКИ. 1. VCAM-1 та EDN виявились суттєвими маркерами прогнозу розвитку рецидивуючого візінгу в

дітей із бронхіолітом. Роль VCAM-1 є виключно важливою для створення прогнозу, оскільки саме за рівнем цього маркера визначається гетерогенність двох популяцій. Рівень EDN ≤ 7 нг/мл у сироватці крові є прогностичним маркером для ризику виникнення рецидивуючого візінгу в дітей, хворих на бронхіоліт.

2. Прогноз слід здійснювати у вказаних групах окремо на основі вказаних формулювань, що ґрунтуються на двопопуляційній моделі Вейбулла.

3. На прикладах різних за характеристиками дітей показана повна відповідність прогнозу і реально спостереженим часовим проміжкам розвитку.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Проведене дослідження доповнює прогностичні критерії щодо розвитку рецидивуючого візінгу в дітей раннього віку із бронхіолітом, однак залишається актуальним завданням подальшого вивчення факторів ризику рецидивуючого візінгу в дітей, які в анамнезі хворіли на бронхіоліт.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Токарчук Н. І. Діагностичне значення маркерів алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку / Н. І. Токарчук, А. А. Оверчук // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2022. – Т. 12, № 1 (43). – С. 31–36. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6
2. Токарчук Н. І. Значення білка СС16 при бронхіоліті у дітей раннього віку / Н. І. Токарчук, А. А. Оверчук // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2022. – Т. 12, № 2 (44). – С. 34–37. DOI: 10.24061/24134260.XII.2.44.2022.6
3. Recurrent wheezing phenotypes after severe bronchiolitis and progression to asthma / J. M. Mansbach, Q. S. Ying, J. A. Espinola [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*. – 2023. – Vol. 2 (1). – P. 84–87. DOI: 10.1016/j.jacig.2022.08.008.
4. M. Kou. Bronchiolitis: From practice guideline to clinical practice / M. Kou, V. Hwang, N. Ramkellawan // *Emergency Medicine Clinics*. – 2018. – Vol. 36 (2). – P. 275–286. DOI: 10.1016/j.emc.2017.12.006.
5. Vitamin D in European children—statement from the European Academy of Paediatrics (EAP) / Z. Grossman, A. Hadjipanayis, T. Stiris [et al.] // *European journal of pediatrics*. – 2017. – Vol. 176 (6). – P. 829–831. DOI: 10.1007/s00431-017-2903-2.
6. Vitamin D supplementation modulates T cell-mediated immunity in humans: results from a randomized control trial / G. G. Konijeti, P. Arora, M. R. Boylan [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – Vol. 101 (2). – P. 533–538. DOI: 10.1210/jc.2015-3599.
7. VDR gene polymorphisms and allergic diseases: evidence from a meta-analysis / L. Zhang, S. Zhang, C. He, X. Wang // *Immunological investigations*. – 2020. – Vol. 49 (1–2). – P. 166–177. DOI: 10.1080/08820139.2019.1674325.
8. Eosinophil-derived neurotoxin: An asthma exacerbation biomarker in children / H. S. Kim, H. J. Yang, D. J. Song [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2022. – Vol. 43, No. 2. – P. 133–139. DOI: 10.2500/aap.2022.43.210001.
9. Impact of an educational intervention to improve physician adherence to bronchiolitis clinical practice guidelines: a pre-post intervention study / M. C. Genies, J. M. Kim, K. Pyclik [et al.] // *Clinical Pediatrics*. – 2018. – Vol. 57 (3). – P. 253–258. DOI: 10.1177/0009922817698804.
10. Analysis of the predicting factors of recurrent wheezing in infants / J. Zhai, Y. Zou, J. Liu [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2019. – No. 45. – P. 1–8. DOI: 10.1186/s13052-019-0609-y.
11. Domingo C. From the Allergic Cascade to the Epithelium-Driven Disease: The Long Road of Bronchial Asthma / C. Domingo, R. M. Mirapeix // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – No. 24 (3). – P. 2716. DOI: 10.3390/ijms24032716.
12. Ishaq A. The Maxwell–Weibull distribution in modeling lifetime datasets / A. I. Ishaq, A. A. Abiodun // *Annals of Data Science*. – 2020. – No. 7 (4). – P. 639–662. DOI: 10.1007/s40745-020-00288-8.
13. Wang P. A two way flexible generalized gamma transformation cure rate model / P. Wang, S. Pal // *Statistics in Medicine*. – 2022. – No. 41 (13). – P. 2427–2447. DOI: 10.1002/sim.9363.
14. Lu M. Survival Analysis with Interval-Censored Data: A Practical Approach with Examples in R, SAS, and BUGS / M. Lu // *The American Statistician*. – 2019. – Vol. 73 (2). – P. 211–212. DOI: 10.1080/00031305.2019.1603477.
15. Nishio M. Performance of Hamiltonian Monte Carlo and No-U-Turn Sampler for estimating genetic parameters and breeding values / M. Nishio, A. Arakawa // *Genetics Selection Evolution*. – 2019. – Vol. 51. – P. 1–12. DOI: 10.1186/s12711-019-0515-1.
16. Vieland V. J. A new linear regression-like residual for survival analysis, with application to genome wide association studies of time-to-event data / V. J. Vieland, S. C. Seok, W. C. Stewart // *Plos One*. – 2020. – No. 15 (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0232300.
17. Airway microbiome, host immune response and recurrent wheezing in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis / X. Zhang, X. Zhang, N. Zhang [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2020. – Vol. 31 (3). – P. 281–289. DOI: 10.1111/pai.13183.
18. Clinical potential of eosinophil-derived neurotoxin in asthma management / A. Malinovsky, N. Rydell, T. Fujisawa [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2022. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.046.
19. Blood eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin are associated with different asthma expression and evolution in adults / V. Granger, F. Zerimech, J. Arab [et al.] // *Thorax*. – 2022. – Vol. 77 (6). – P. 552–562. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217343.
20. RAGE dependent VCAM 1 expression in the lung endothelium mediates IL 33 induced allergic airway inflammation / T. N. Perkins, E. A. Oczypok, P. S. Milutinovic [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74 (1). – P. 89–99. DOI: 10.1111/all.13500.
21. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation / H. M. Fakhoury, P. R. Kvietyts, W. Alkattan [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2022. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105663.

REFERENCES

1. Tokarchuk, N., & Overchuk, A. A. (2022). Diahnostychnye znachennya markeriv alerhichnoho zapalennya pry bronkhlioliti u ditey malyukovoho viku [Diagnostic value of markers of allergic inflammation in bronchiolitis in infants]. *Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatalna medytsyna – Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 12(1(43)), 31-36. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6.
2. Tokarchuk, N., & Overchuk, A.A. (2022). Znachennya bilka СС16 pry bronkhlioliti u ditey rannioho viku [The significance of СС16 protein in bronchiolitis in young children]. *Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatalna medytsyna – Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 12(2(44)), 34-37. DOI: 10.24061/24134260.XII.2.44.2022.6.
3. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*, 2(1), 84-87. DOI: 10.1016/j.jacig.2022.08.008.
4. Kou, M., Hwang, V., & Ramkellawan, N. (2018). Bronchiolitis: From practice guideline to clinical practice. *Emergency Medicine Clinics*, 36(2), 275-286. DOI: 10.1016/j.emc.2017.12.006.

5. 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. DOI: 10.1007/s00431-017-2903-2.
6. 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. DOI: 10.1210/jc.2015-3599.
7. 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. DOI: 10.1080/08820139.2019.1674325.
8. Kim, H.S., Yang, H., Song, D.J., Lee, Y.J., Suh, D.I., Shim, J.Y., ... Kim, J.T. (2022). Eosinophil-derived neurotoxin: An asthma exacerbation biomarker in children. *Allergy and Asthma Proceedings*, 43(2), 133-139. DOI: 10.2500/aap.2022.43.210001.
9. 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. DOI: 10.1177/0009922817698804.
10. Zhai, J., Zou, Y., Liu, J., Jin, X., Ma, C., Li, J., ... Huang, B. (2019). Analysis of the predicting factors of recurrent wheezing in infants. *Italian Journal of Pediatrics*, 45, 1-8. DOI: 10.1186/s13052-019-0609-y.
11. 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. DOI: 10.3390/ijms24032716.
12. Ishaq, A.I., & Abiodun, A.A. (2020). The Maxwell-Weibull distribution in modeling lifetime datasets. *Annals of Data Science*, 7(4), 639-662. DOI: 10.1007/s40745-020-00288-8.
13. Wang, P., & Pal, S. (2022). A two way flexible generalized gamma transformation cure rate model. *Statistics in Medicine*, 41(13), 2427-2447. DOI: 10.1002/sim.9363
14. Lu, M. (2019). Survival Analysis with Interval-Censored Data: A Practical Approach with Examples in R, SAS, and BUGS. *The American Statistician*, 73(2), 211-212. DOI: 10.1080/00031305.2019.1603477.
15. Nishio, M., & Arakawa, A. (2019). Performance of Hamiltonian Monte Carlo and No-U-Turn Sampler for estimating genetic parameters and breeding values. *Genetics Selection Evolution*, 51, 1-12. DOI: 10.1186/s12711-019-0515-1.
16. Vieland, V.J., Seok, S.C., & Stewart, W.C. (2020). A new linear regression-like residual for survival analysis, with application to genome wide association studies of time-to-event data. *Plos One*, 15(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0232300.
17. Zhang, X., Zhang, X., Zhang, N., Wang, X., Sun, L., Chen, N., ... He, Q. (2020). Airway microbiome, host immune response and recurrent wheezing in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 31(3), 281-289. DOI: 10.1111/pai.13183.
18. Malinowski, A., Rydell, N., Fujisawa, T., Borres, M.P., & Kim, C. K. (2022). Clinical potential of eosinophil-derived neurotoxin in asthma management. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.046.
19. Granger, V., Zerimech, F., Arab, J., Siroux, V., De Nadai, P., Tsicopoulos, A., ... Nadif, R. (2022). Blood eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin are associated with different asthma expression and evolution in adults. *Thorax*, 77(6), 552-562. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217343.
20. 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. DOI: 10.1111/all.13500.
21. Fakhoury, H.M., Kvietyts, 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. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105663.

Отримано 13.02.2023

Прийнято до друку 20.03.2023

Електронна адреса для листування: anastasyaoverchuk@gmail.com