

УДК 519.6:616.988.7-053.4:615.37

**О.М. Волошин<sup>1</sup>, Ю.В. Марушко<sup>2</sup>, І.І. Савченко<sup>1</sup>**

## Бутстреп-аналіз імунного статусу в дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями

<sup>1</sup>Луганський державний медичний університет, м. Рівне, Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 13-21. doi 10.15574/SP.2023.131.13

**For citation:** Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II. (2023). A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 13-21. doi 10.15574/SP.2023.131.13.**Мета** — провести системний аналіз показників гуморального і клітинного імунітету крові в дітей дошкільного віку з різною частотою випадків гострої респіраторної інфекції (ГРІ) протягом попереднього року за допомогою бутстреп-аналізу.**Матеріали та методи.** Обстежено 26 дітей (11 хлопчиків і 15 дівчаток) віком 1–4 роки, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу наявності в них ГРІ. Вивчено сироваткові концентрації імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, E та низку показників клітинного імунітету крові. Розраховано також два інтегральні показники рекурентності ГРІ, а саме інфекційний індекс та індекс резистентності. Статистичну обробку отриманого цифрового матеріалу виконано за допомогою ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28».**Результати.** У дітей дошкільного віку з різною частотою ГРІ в анамнезі встановлено пряму помірну бутстреп-взаємозалежність між індексом резистентності та сироватковою концентрацією IgA ( $B_p=0,407$ ;  $p<0,001$  [0,397–0,418]). Ранговий кореляційний аналіз, множинна лінійна та порядкова логістична регресії в поєднанні з бутстрепінгом не показали значущого взаємозв'язку між окремими сироватковими Ig, з одного боку, та окремими вивченими показниками клітинного імунітету крові, з іншого. Парціальний кореляційний бутстреп-аналіз виявив значущий вплив багатьох вивчених коваріатів на силу взаємозв'язку між показниками в обраних парних комбінаціях.**Висновки.** За умови початкової кількісної обмеженості групи спостереження дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями процедура бутстрепінгу суттєво розширює можливості інтерпретації клінічних та імунологічних результатів дослідження. Окрім стандартної оцінки асимптотичної значущості парціальних коефіцієнтів кореляції, бутстреп-визначення меж їхнього 95% довірчого інтервалу є додатковим і вельми інформативним способом перевірки статистичної вірогідності отриманих результатів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальними етичними комітетами зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, сироваткові імуноглобуліни, показники клітинного імунітету крові, бутстрепінг.

### A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections

**O.M. Voloshin<sup>1</sup>, Yu.V. Marushko<sup>2</sup>, I.I. Savchenko<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**Purpose** — to carry out a systematic analysis of humoral and blood cellular immunity parameters in preschool children with a different frequency of acute respiratory infection (ARI) during the previous year using bootstrap analysis.**Materials and methods.** Twenty-six children (11 boys and 15 girls) aged 1 to 4 years old, undergoing inpatient treatment on ARI, were involved in the clinical study. Serum concentrations of immunoglobulins (Ig) of classes A, M, G, E and a number of blood cellular immunity parameters were studied. Also, two indicators of ARI recurrence were calculated, namely, the infectious index and the resistance index. The statistical processing of the primary digital material obtained was performed by IBM SPSS Statistics 28 licensed program.**Results.** A direct moderate bootstrap correlation between the resistance index and serum IgA concentration in the preschool children with the different frequency of ARI according to their anamnesis ( $B_p=0.407$ ;  $p<0.001$  [0.397–0.418]) was established. A rank correlation analysis, a multiple linear and an ordinal logistic regression combined with bootstrapping showed no significant relationship between particular serum Ig, on the one hand, and particular blood cellular immunity parameters, on the other hand. A partial bootstrap correlation analysis revealed the significant influence of many covariates studied on the strength of relationship between the indicators in the selected pair combinations.**Conclusions.** Provided the initial quantitative limitation of the observation group of the preschool children suffering from recurrent respiratory infections, the bootstrapping procedure applied significantly expands the interpretive possibilities of the clinical and immunological study results. Besides the standard estimation of the asymptotic significance of partial correlation coefficients, the bootstrap definition of their 95% confidence interval is an additional and highly informative way to check the results' statistical validity.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local ethics committees of the institutions mentioned in the paper. An informed parental consent was obtained for the study in children.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** preschool children, recurrent respiratory infections, serum immunoglobulins, blood cellular immunity parameters, bootstrapping.

## Вступ

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у дітей були і залишаються однією з найактуальніших проблем повсякденної педіатричної практики [7,16,24], оскільки їхня частка в структурі первинної медичної допомоги становить близько 40% [1]. Високий рівень поширеності ГРІ серед дітей, особливо дошкільного віку, зумовлений насамперед незрілістю їхньої імунної системи, незавершеністю процесу становлення нормальної мікробіоти, а також наявністю низки фізіологічних, генетичних, екологічних і соціальних факторів [1,3,5,11,12,18]. Натепер вельми важливим аспектом захворюваності дітей на ГРІ є повторні або рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) [13,14,16], відносна кількість яких, наприклад, серед дітей віком 1–4 роки в розвинених країнах становить приблизно 18% [1]. Китайськими дослідниками зафіксовано ще більшу частку педіатричних РРІ серед амбулаторних випадків — 30% [14].

Аналіз імунологічних показників крові є одним із напрямів запланованого нами комплексного клінічного дослідження в дітей дошкільного віку, які хворіють на РРІ. Раніше опубліковано результати вивчення окремих показників гуморального [22] та клітинного імунітету крові [23] у таких дітей. Водночас через певні об'єктивні причини кількість пацієнтів, у яких проведено зазначені дослідження, була обмеженою (n=26).

Варто зауважити, що здійснення клінічних досліджень іноді пов'язане зі значними труднощами при формуванні груп спостереження, що за кількістю були б достатніми для проведення коректного статистичного аналізу. По-перше, не всі батьки погоджуються на те, аби в їхньої дитини на тлі виражених клінічних проявів захворювання були виконані лабораторні та/або інструментальні дослідження, які найчастіше не є безумовно необхідними діагностичними заходами з точки зору найшвидшого встановлення діагнозу або одужання пацієнта. По-друге, зазвичай проведення сучасних наукових досліджень потребує належного фінансового забезпечення. Водночас не завжди існує можливість залучити зовнішні джерела для такого фінансування. Тому наразі вельми актуальним є питання щодо застосування сучасних методів статистичного аналізу за умови кількісної обмеженості вибірки задля

отримання вірогідних висновків за результатами дослідження. Одним із таких методів є бутстреп-аналіз або бутстрепінг, який полягає в повторному багаторазовому використанні початкових даних для підвищення ступеня відтворюваності результатів [15,25]. Іншими словами, за своєю сутністю бутстрепінг — це один із методів чисельного ресемплінгу, що здійснюється з використанням можливостей комп'ютера. Характерно, що за однією наявною вибіркою значень будь-якої величини, без проведення повторних спостережень, генеруються нові повторні вибірки у великій кількості — від кількох десятків до кількох десятків тисяч. Бутстрепінг дає змогу отримати робастні оцінки середньоквадратичних похибок і довірчих інтервалів (ДІ) таких величин, як середнє арифметичне, медіана, відношення шансів, коефіцієнти кореляції, регресії тощо. Варто зазначити, що непараметричний бутстрепінг передбачає проведення статистичної обробки даних незалежно від типу їхнього початкового розподілу.

Як свідчать джерела літератури, натепер бутстрепінг вельми поширено застосовується в наукових медичних дослідженнях під час проведення різноманітних видів статистичного аналізу [2,4,6,8,9,20,21].

**Мета** дослідження — провести системний аналіз показників гуморального і клітинного імунітету крові в дітей дошкільного віку з різною частотою випадків ГРІ протягом попереднього року за допомогою бутстреп-аналізу.

## Матеріали та методи дослідження

Обсерваційне поперечне дослідження здійснено в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень м. Рубіжне та м. Северодонецьк Луганської області (Україна) у 2020 р. У його межах проведено обстеження 26 дітей (11 хлопчиків і 15 дівчаток) віком 1–4 роки, госпіталізованих із приводу наявності в них ГРІ. Крім розподілу за статевою ознакою, дітей стратифіковано за віком на молодшу (12–35 міс.; n=16) і старшу (36–49 міс.; n=10) підгрупи. За даними анамнезу в пацієнтів зареєстровано від 1 до 10 випадків ГРІ протягом попереднього року, у тому числі з поточним захворюванням. Розподілення клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей: ринофарингіт — 2 (7,69%), ларинготрахеїт — 1 (3,85%), бронхіт — 10 (38,46%), обструктивний брон-

хіт — 6 (23,08%), позалікарняна пневмонія — 7 (26,92%).

*Критерії залучення* дітей до групи спостереження: 1) вік — від 1 року до 4 років 11 місяців 29 днів; 2) стать — хлопчики та дівчатка; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення наукових досліджень в дитини, а також щодо збору й обробки персональних відомостей пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час проведення терапевтичних заходів або самовільного припинення батьками лікування дитини до закінчення запланованого обстеження цю дитину вилучали з групи спостереження. Слід зауважити, що дизайном дослідження не було передбачено формування групи контролю, оскільки діти в групі спостереження мали суттєве диференціювання за частотою випадків ГРІ.

На підставі даних анамнезу в кожній дитині розраховано два інтегральні клінічні показники: 1) модифікований інфекційний індекс (ІнІ) у вигляді співвідношення кількості випадків ГРІ за попередній рік до віку дитини, вираженого в місяцях; 2) індекс резистентності (ІнР), що відображає середню кількість випадків ГРІ на місяць протягом попереднього року. Враховано також значення максимальної температури тіла ( $\max t$ ) під час захворювання.

Дослідження сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G і Е, а також показників клітинного імунітету крові виконано в клініко-діагностичній лабораторії ТОВ «Сінево Україна». Аналіз Ig здійснено на модульній платформі «Cobas® 8000» (Німеччина) із застосуванням імунотурбідиметричного (IgA, IgM, IgG) й імуноферментного (IgE) методів та наборів «Roche Diagnostics» (Швейцарія). Враховано також показник сумарних Ig — Ig (A+M+G). Параметри клітинного імунітету крові вивчено на проточному цитометрі «COULTER EPICS XL-MCL™ Flow Cytometer/ FS-500» (США) із застосуванням відповідних наборів «Beckman Coulter» (США).

Паралельно із забором крові для імунологічних тестів, тобто одного і того ж дня, проведено клінічний аналіз венозної крові для подальшого розрахунку абсолютних значень показників клітинного імунітету. Цей аналіз здійснено на автоматичному гематологічному

аналізаторі «MicroCC-20 Plus» (США) у лабораторії «Мікротестлаб» (м. Сєвєродонецьк). Загалом кількісно визначено такі показники клітинного імунітету крові: лейкоцити (WBC), лімфоцити (ln(Lym)), Т-лімфоцити (T(Lym), CD3+CD19-), лейкоцитарно-Т-лімфоцитарний індекс (ЛТЛІ) як співвідношення між абсолютними значеннями WBC і T(Lym), Т-хелпери/індуктори (Th, CD3+CD4+), Т-цитотоксичні Lym (Tct, CD3+CD8+), імунорегуляторний індекс як співвідношення між Th і Tct (ІРІ, CD4+CD8-/CD8+CD4-), Т(NK)-клітини (CD3+CD56+), що мають природну кілерну активність та ознаки Т-лімфоцитів, NK-клітини або натуральні кілери (CD3-CD56+), що виявляють природні неімунні цитотоксичні властивості, а також В-лімфоцити (B(Lym), CD3-CD19+).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісіями з біоетики ДЗ «Луганський державний медичний університет» та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Статистичний аналіз отриманих цифрових даних здійснено з використанням ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 28» на платформі «PS IMAGO PRO 8.0» (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень усіх досліджених інтервальных показників у варіаційних рядах проведено шляхом визначення критерію Шапіро—Уїлка. Для опису вивчених варіаційних рядів використано такі непараметричні характеристики, як медіана (Me) або  $Q_2$  (50%) квантиль,  $Q_1$  (25%) і  $Q_3$  (75%) квантилі, відносний показник квантильної варіації ( $V_q$ ), мінімальне ( $X_{\min}$ ) та максимальне ( $X_{\max}$ ) значення показника. Аналіз відмінності недискретних показників у двох і трьох незалежних вибірках здійснено шляхом розрахунку відповідно U-критерію Манна—Уїтні та H-критерію Краскела—Уолліса. Оцінку кореляції між двома ознаками з порядковою або номінальною шкалою розподілення виконано шляхом кросстабуляції з розрахунком коефіцієнта  $\phi_c$ -Крамєра. Взаємозалежність між встановленими в дітей діагнозами та інтервальними показниками (ІнІ, ІнР) також визначено в таблицях спря-

женості з попереднім перекодуванням не-дискретних величин у дискретні. Стан парного взаємозв'язку між двома інтервальними показниками або за умови комбінування інтервального і дихотомічного показників з'ясовано шляхом визначення стандартного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ). Враховано стандартні 95% ДІ для окремих статистичних показників. Якісну оцінку сили кореляційного зв'язку здійснено за шкалою Чеддока. Шляхом використання відповідного синтаксису у програмі статистичної обробки даних розраховано також парціальні коефіцієнти кореляції ( $\rho_{(xy-z)}$ ) для оцінки тісноти кореляційного зв'язку між двома показниками за умови виключення впливу третього показника. Множинну лінійну і порядкову логістичну регресію застосовано для визначення ступеня залежності між інтегральними індексами захворюваності обстежених дітей на ГРІ та вивченими показниками імунного статусу.

Програмні модулі бутстрепінгу використано в переважній більшості проведених статистичних досліджень. При цьому застосовано простий метод вибірки, в усіх випадках обрано однакову кількість (1000) ресемплінг-вибірок, а для визначення 95% ДІ в межах здійснення бутстрепінгу обрано зміщене корегування з підсиленням — Bias-correlated and accelerated. Отримані результати прийнято статистично вірогідними за їхньої асимптотичної значущості, що була меншою за 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

Значення врахованих параметрів дескриптивних статистик для досліджених клінічних і лабораторних показників в обстежених дітей наведено в таблиці 1. Передусім варто зауважити, що ці параметри щодо показників клітинного імунітету крові є практично ідентичними тим, що були опубліковані раніше [23]. Водночас їхні значення для вивчених Ig дещо відрізнялися від тих, які наведено в одній із попередніх публікацій [22], оскільки кількість дітей у групах спостереження була різною.

Слід зазначити, що лише 4 (21,1%) із 19 врахованих показників виявилися підпорядкованими закону нормального розподілу Гауса. Тому початково для опису всіх вивчених варіаційних рядів застосовувався єдиний підхід із використанням критеріїв непараметричної статистики. З'ясовано, що найнижчі значення квартильної варіації, які не перевищували 20%, фіксували-

ся для 3 (15,8%) показників, а саме  $\max t$ , IgG та Ig(A+M+G). Ще для 9 (47,4%) індикаторів цей статистичний критерій перебував у діапазоні 20–50%. Серед них були й обидва інтегральні показники частотної захворюваності дітей дошкільного віку на ГРІ (InI й InP), для яких значення  $V_q$  становили відповідно 47,29% і 37,54%. Це є підтвердженням того, що група спостереження мала суттєву диференціацію за кількістю випадків ГРІ протягом попереднього року. Квартильна варіація щодо решти 7 (36,8%) вивчених показників перевищувала 50%. При цьому найвищою вона виявилася для концентрації IgE через достатньо значну відмінність між її мінімальним і максимальним значенням серед обстежених дітей.

У таблиці 2 відображено межі 95% ДІ для квартильних значень вивчених у дітей показників, отриманих шляхом бутстреп-аналізу. Отже, процедура бутстрепінгу надає можливість з 95% вірогідністю визначити діапазон коливань середніх показників у штучно згенерованій сукупності.

Статистичні дослідження із застосуванням стандартних таблиць спряженості та в комбінації з бутстрепінгом не показали залежності між кількісним розподіленням дітей за віком, статтю, частотою випадків ГРІ за попередній рік, рангом InI й InP, з одного боку, та варіантами встановлених у них клінічних діагнозів, з іншого. Лише за стандартної кростабуляції врахованих двох вікових підгруп пацієнтів і п'ятьох діагнозів значення коефіцієнта Крамера наближалось до статистично значущого рівня ( $\phi_c = 0,561$ ;  $p = 0,085$ ). Водночас поєднане застосування кростабуляції з бутстрепінгом показало позитивні межі 95% ДІ для цього коефіцієнта (0,278–0,890). Тому вельми імовірним є існування взаємозалежності між врахованими показниками навіть за асимптотичної значущості коефіцієнта кореляції, що перевищує 0,05. Насамперед така взаємозалежність пояснюється більшою кількістю пацієнтів молодшої вікової підгрупи з гострим обструктивним бронхітом та одночасно більшою кількістю пацієнтів старшої вікової підгрупи з гострим простим бронхітом порівняно з їхніми очікуваними значеннями.

Слід додати, що розрахунок критерію Манна–Уїтні не виявив жодної статистично значущої відмінності між дослідженими показниками імунного статусу в пацієнтів, розподілених за статевою ознакою і приналежністю до

Таблиця 1

Описові статистики вивчених показників в обстежених дітей

№ з/п	Показник	Статистичний параметр					
		Me	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	Q <sub>i</sub>	V <sub>q</sub> , %	X <sub>min</sub>	X <sub>max</sub>
1	Вік*, міс	31,50	23,75; 39,00	15,25	24,21	12	49
2	ІнІ, у.о.	0,129	0,100; 0,222	0,122	47,29	0,043	0,471
3	ІнР*, у.о.	0,333	0,250; 0,500	0,250	37,54	0,083	0,833
4	max t, °С	37,5	37,0; 38,5	1,5	2,00	36,6	39,0
5	IgA, г/л	0,62	0,45; 0,75	0,30	24,19	0,06	1,88
6	IgM, г/л	1,34	0,96; 1,76	0,80	29,85	0,66	4,03
7	IgG*, г/л	7,39	6,62; 9,31	2,69	18,20	3,50	11,60
8	Ig(A+M+G)*, г/л	9,43	8,35; 11,97	3,62	19,19	4,64	16,76
9	IgE, МО/мл	51,25	14,63; 110,50	95,87	93,53	4,45	555,00
10	WBC, × 10 <sup>9</sup> /л	6,45	4,73; 9,80	5,07	39,30	3,00	15,30
11	tn(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	2,23	1,52; 3,45	1,93	43,27	0,52	9,12
12	T(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	1,39	0,95; 2,41	1,46	52,52	0,38	7,19
13	ЛТЛІ, у.о.	4,45	2,80; 7,55	4,75	53,37	1,59	11,72
14	Th, × 10 <sup>9</sup> /л	0,84	0,52; 1,60	1,08	64,29	0,20	4,88
15	Tct, × 10 <sup>9</sup> /л	0,41	0,31; 0,73	0,42	51,22	0,16	1,90
16	IPI, у.о.	1,90	1,30; 2,43	1,13	29,74	1,10	4,00
17	T(NK), × 10 <sup>9</sup> /л	0,06	0,04; 0,10	0,06	50,00	0,01	0,31
18	NK, × 10 <sup>9</sup> /л	0,16	0,09; 0,27	0,18	56,25	0,02	0,49
19	B(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	0,43	0,29; 0,80	0,51	59,30	0,06	1,79

Примітки: \* — підпорядкування закону нормального розподілу; у.о. — умовна одиниця.

Таблиця 2

95% довірчі інтервали для квантилів вивчених показників

№ з/п	Показник	Межа 95% ДІ					
		Q <sub>1</sub>		Me (Q <sub>2</sub> )		Q <sub>3</sub>	
		нижня	верхня	нижня	верхня	нижня	верхня
1	Вік, міс.	16,25	30,00	27,00	38,00	35,00	44,50
2	ІнІ, у.о.	0,079	0,108	0,104	0,182	0,167	0,269
3	ІнР, у.о.	0,229	0,250	0,249	0,459	0,417	0,583
4	max t, °С	36,8	37,2	37,0	38,3	38,2	38,6
5	IgA, г/л	0,38	0,59	0,58	0,63	0,62	0,98
6	IgM, г/л	0,82	1,25	1,10	1,56	1,48	2,24
7	IgG, г/л	5,22	7,02	6,84	8,68	8,11	10,00
8	Ig(A+M+G), г/л	6,84	9,03	8,78	11,41	10,71	12,41
9	IgE, МО/мл	5,08	22,55	19,20	93,10	78,18	267,00
10	WBC, × 10 <sup>9</sup> /л	3,91	6,15	5,20	8,27	6,93	11,70
11	tn(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	1,27	2,03	1,60	3,08	2,34	4,42
12	T(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	0,66	1,25	1,08	2,02	1,59	3,26
13	ЛТЛІ, у.о.	1,96	3,88	3,08	6,76	5,97	9,36
14	Th, × 10 <sup>9</sup> /л	0,40	0,75	0,63	1,17	0,93	1,95
15	Tct, × 10 <sup>9</sup> /л	0,23	0,38	0,34	0,66	0,52	0,99
16	IPI, у.о.	1,28	1,80	1,65	2,20	2,13	2,63
17	T(NK), × 10 <sup>9</sup> /л	0,04	0,05	0,05	0,09	0,08	0,14
18	NK, × 10 <sup>9</sup> /л	0,07	0,13	0,12	0,25	0,19	0,42
19	B(Lym), × 10 <sup>9</sup> /л	0,15	0,38	0,33	0,61	0,48	1,10

Примітка: у.о. — умовна одиниця.

різних вікових підгруп. Статистично значуща диференціація зазначених показників за критерієм Краскела—Уолліса між трьома підгрупами дітей, сформованих за різною кількістю випадків ГРІ за попередній рік, різними діапазонами значень ІнІ та ІнР, також була відсутньою.

Здійснено комплексне визначення спрямованості і ступеня взаємозалежності між дослідженими показниками як шляхом стандартного рангового кореляційного аналізу Спірмена, так і його бутстрепінгової модифікації (табл. 3). Слід зазначити, що не бралися до уваги парні

Таблиця 3

Статистично значущі результати рангового кореляційного стандартного ( $\rho$ ) і бутстрепінгового ( $V\rho$ ) аналізу в обстежених дітей

№ з/п	Кореляційна пара	$\rho, V\rho$ ( $\rho=V\rho$ )	$\rho$ ( $\rho$ )*	Межа 95% ДІ ( $\rho$ )		$\rho$ ( $V\rho$ )**	Межа 95% ДІ ( $V\rho$ )	
				верхня	нижня		верхня	нижня
1	IgA*IgG	0,400	0,043	0,003	0,688	<0,001	0,390	0,410
2	IgA*IgE	0,407	0,039	0,012	0,693	<0,001	0,397	0,418
3	IgA*IgM	0,653	<0,001	0,345	0,834	<0,001	0,646	0,660
4	IgM*IgG	0,452	0,021	0,066	0,720	<0,001	0,442	0,462
5	IgM*IgE	0,560	0,003	0,208	0,783	<0,001	0,551	0,568
6	T(Lym)*NK	0,530	0,005	0,167	0,766	<0,001	0,521	0,538
7	T(Lym)*B(Lym)	0,531	0,005	0,169	0,767	<0,001	0,522	0,540
8	Th*T(NK)	0,831	<0,001	0,647	0,923	<0,001	0,827	0,835
9	Th*NK	0,549	0,004	0,194	0,777	<0,001	0,540	0,558
10	Th*B(Lym)	0,563	0,003	0,214	0,785	<0,001	0,555	0,572
11	Tct*T(NK)	0,806	<0,001	0,601	0,911	<0,001	0,801	0,810
12	Tct*NK	0,463	0,017	0,080	0,727	<0,001	0,453	0,472
13	Tct*B(Lym)	0,479	0,013	0,101	0,737	<0,001	0,470	0,489
14	Th*Tct	0,885	<0,001	0,752	0,949	<0,001	0,882	0,888
15	T(NK)*NK	0,523	0,006	0,158	0,762	<0,001	0,514	0,532
16	T(NK)*B(Lym)	0,566	0,003	0,217	0,786	<0,001	0,557	0,574

Примітки: \* — вірогідність стандартного коефіцієнта кореляції; \*\* — вірогідність коефіцієнта кореляції за результатами бутстрепінгу.

взаємозв'язки між вивченими інтегральними показниками та індикаторами, використаними для розрахунку цих інтегральних показників, адже в таких випадках наявність кореляції є абсолютно очевидною.

Насамперед заслуговує уваги цілковита ідентичність значень стандартного коефіцієнта рангової кореляції ( $\rho$ ) та його бутстреп-варіанту ( $V\rho$ ). Як з'ясувалося, для обох вивчених показників рекурентності ГРІ їхній взаємозв'язок із дослідженими показниками гуморального і клітинного імунітету крові майже завжди не виявлявся, за винятком встановленої помірно позитивної кореляції між IgA та IgG. Загалом, це узгоджується з думкою тих дослідників, які заперечують наявність у дітей взаємозалежності між частими ГРІ та показниками їхнього імунного статусу [3,17]. До того ж застосування множинної лінійної та порядкової логістичної регресії не показали значущого впливу вивчених показників імунного статусу на обидва індекси частотної захворюваності дітей на ГРІ. Варто також зауважити, що не зафіксовано значущого кореляційного зв'язку між окремими вивченими Ig, з одного боку, та окремими показниками клітинного імунітету крові, з іншого. Водночас не бралися до уваги результати кореляційного аналізу між парами показників окремо гуморального та клітинного імунітету, адже їх відображено у вже опублікованих статтях [22,23]. Деяка відмінність значень окремих коефіцієнтів кореляції та ступеня їхньої ста-

тистичної вірогідності, що наводяться тепер, порівняно з тими, що містяться в зазначених двох публікаціях, зумовлена різною кількістю одиниць спостереження та розрахунком дещо різних за чутливістю коефіцієнтів кореляції.

За даними таблиці 3, наведені імунологічні показники завжди перебували в прямій взаємозалежності, а високу її силу ( $\rho=0,7-0,9$ ) встановлено для таких пар показників клітинного імунітету крові, як T(Lym)\*B(Lym), Tct\*T(NK) і Th\*Tct. Для переважної більшості пар зафіксовано значущий ступінь кореляції ( $\rho=0,5-0,7$ ). Лише в кількох комбінаціях, зокрема, IgA\*IgE, Tct\*NK і Tct\*B(Lym), зв'язок був помірно позитивним ( $\rho=0,3-0,5$ ). Статистично вірогідна кореляція між IgA та IgE може свідчити про певну взаємопов'язаність імунного захисту, зокрема, дихальних шляхів та IgE-залежних алергічних реакцій, про що зазначається в наукових публікаціях [3,10,19].

Бутстрепінг під час здійснення кореляційного аналізу показав суттєво вужчі межі 95% ДІ для коефіцієнтів кореляції ( $V\rho$ ) порівняно з тими, що визначалися стандартним шляхом ( $\rho$ ). До того ж статистична значущість  $V\rho$ , на відміну від  $\rho$ , завжди була меншою за 0,001. Отже, процедуру бутстрепінгу слід розглядати у якості достатньо інформативного методу обробки результатів дослідження в разі початкової обмеженої кількості одиниць спостереження.

Парціальний або частковий кореляційний бутстреп-аналіз із модельованим усуненням

Таблиця 4

**Найбільш значущі результати парціального кореляційного бутстреп-аналізу показників імунного статусу в обстежених дітей**

№ з/п	Ранговий коефіцієнт кореляції $V_r(x^*y)$ ; $p$ (95% ДІ)	Парціальні коефіцієнти кореляції ( $V_r(x^*y-z)$ ; $p$ (95% ДІ))			
1	$V_r(\text{Вік}^*\text{ІgA})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{ІgA-IgG})$	x	x	x
	0,400; 0,043 (0,390–0,410)	0,266; 0,199 (-0,043–0,526)	—	—	—
2	$V_r(\text{Вік}^*\text{ІgG})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{ІgG-Стать})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{ІgG-WBC})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{ІgG-Tct})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{ІgG-B(Lym)})$
	0,343; 0,087 (0,332–0,354)	0,409; 0,042 (0,104–0,651)	0,401; 0,047 (0,034–0,634)	0,401; 0,047 (0,031–0,684)	0,416; 0,039 (0,016–0,713)
3	$V_r(\text{Вік}^*\text{Іg(A+M+G)})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{Іg(A+M+G)-WBC})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{Іg(A+M+G)-T(Lym)})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{Іg(A+M+G)-Tct})$	$V_r(\text{Вік}^*\text{Іg(A+M+G)-B(Lym)})$
	0,319; 0,112 (0,308–0,330)	0,409; 0,042 (-0,058–0,649)	0,400; 0,048 (-0,011–0,666)	0,410; 0,042 (0,011–0,683)	0,419; 0,037 (0,010–0,717)
4	$V_r(\text{ІнР}^*\text{ІgA})$	$V_r(\text{ІнР}^*\text{ІgA-WBC})$	$V_r(\text{ІнР}^*\text{ІgA-IgE})$	$V_r(\text{ІнР}^*\text{ІgA-T(Lym)})$	$V_r(\text{ІнР}^*\text{ІgA-B(Lym)})$
	0,407; 0,039 (0,397–0,418)	0,207; 0,320 (-0,057–0,501)	0,091; 0,666 (-0,232–0,466)	0,190; 0,364 (-0,136–0,544)	0,197; 0,345 (-0,091–0,520)
5	$V_r(\text{ІнІ}^*\text{NK})$	$V_r(\text{ІнІ}^*\text{NK-Th})$	$V_r(\text{ІнІ}^*\text{NK-T(NK)})$	x	x
	0,353; 0,077 (0,342–0,364)	0,413; 0,040 (-0,182–0,804)	0,470; 0,018 (-0,225–0,825)	—	—
6	$V_r(\text{WBC}^*\text{ІgE})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{ІgE-T(Lym)})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{ІgE-Th})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{ІgE-Tct})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{ІgE-T(NK)})$
	0,367; 0,065 (0,308–0,330)	0,456; 0,022 (0,144–0,774)	0,444; 0,026 (0,137–0,768)	0,477; 0,016 (0,145–0,740)	0,405; 0,045 (0,042–0,740)
7	$V_r(\text{WBC}^*\text{T(NK)})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{T(NK)-ІgA})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{T(NK)-ІgM})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{T(NK)-ІgG})$	$V_r(\text{WBC}^*\text{T(NK)-ІgE})$
	0,354; 0,076 (0,343–0,365)	0,456; 0,022 (-0,048–0,801)	0,447; 0,025 (-0,152–0,837)	0,425; 0,034 (-0,045–0,754)	0,509; 0,009 (0,058–0,804)
8	$V_r(\text{ІgA}^*\text{ІgE})$	$V_r(\text{ІgA}^*\text{ІgE-Th})$	$V_r(\text{ІgA}^*\text{ІgE-T(NK)})$	$V_r(\text{ІgA}^*\text{ІgE-NK})$	$V_r(\text{ІgA}^*\text{ІgE-B(Lym)})$
	0,452; 0,021 (0,442–0,462)	0,425; 0,026 (-0,015–0,836)	0,430; 0,032 (-0,071–0,861)	0,439; 0,028 (-0,008–0,859)	0,453; 0,023 (-0,052–0,862)
9	$V_r(\text{ІgM}^*\text{ІgG})$	$V_r(\text{ІgM}^*\text{ІgG-Стать})$	x	x	x
	0,560; 0,003 (0,551–0,568)	0,520; 0,008 (-0,056–0,826)	—	—	—
10	$V_r(\text{ІPI}^*\text{NK})$	$V_r(\text{ІPI}^*\text{NK-IgA})$	$V_r(\text{ІPI}^*\text{NK-IgM})$	$V_r(\text{ІPI}^*\text{NK-IgG})$	$V_r(\text{ІPI}^*\text{NK-IgE})$
	0,363; 0,068 (0,353–0,374)	0,560; 0,004 (0,023–0,780)	0,513; 0,009 (0,107–0,724)	0,519; 0,008 (0,081–0,722)	0,542; 0,005 (0,046–0,778)

Примітка: x — немає інших значущих змін парціального  $V_r$  порівняно з  $V_r$ .

впливу окремих вивчених коваріатів проведено лише щодо тих пар показників, між якими статистична значущість рангової взаємозалежності початково була або дещо меншою, або дещо більшою за прийнятий її пороговий рівень — 0,05 (табл. 4). При цьому кожного разу віртуально виключалася присутність лише одного з коваріатів.

Встановлено, що припинення впливу  $\text{ІgG}$  на зв'язок у комбінації  $\text{Вік}^*\text{ІgA}$  (табл. 4, п. 1) призводить до втрати його статистичної значущості. Навпаки, відсутність початкового взаємозв'язку між віком дітей та рівнем сироваткового  $\text{ІgG}$  (табл. 4, п. 2) змінилася на помірно виражену пряму кореляцію в разі неврахування присутності таких показників, як стать,  $\text{WBC}$ ,  $\text{Tct}$  і  $\text{B(Lym)}$ . Аналогічні зміни мали місце в парі  $\text{Вік}^*\text{Іg(A+M+G)}$  (табл. 4, п. 3), коли ігнорування впливу низки коваріатів, зокрема,  $\text{WBC}$ ,  $\text{T(Lym)}$ ,  $\text{Tct}$  і  $\text{B(Lym)}$ , показало наявність помірно вираженої взаємозалежності між віком дітей

та сироватковим рівнем сумарних  $\text{Іg}$ . Примітно, що в разі виключення ефекту  $\text{WBC}$  і  $\text{T(Lym)}$  95% ДІ для парціального  $V_r$  перетнув нульову позначку, що ставить під сумнів його вірогідність. Вихідне існування позитивної помірної кореляції між  $\text{ІнР}$  та  $\text{ІgA}$  (табл. 4, п. 4) зникло за умови виключення присутності  $\text{WBC}$ ,  $\text{ІgE}$ ,  $\text{T(Lym)}$  та  $\text{B(Lym)}$ , що підтверджується як недостатньою асимптотичною значущістю самих парціальних  $V_r$ , так і «поглинанням» нульової позначки 95% ДІ в усіх чотирьох випадках. Ігнорування ефекту  $\text{Th}$  і  $\text{T(NK)}$  на взаємозалежність між  $\text{ІнІ}$  і  $\text{NK}$  (табл. 4, п. 5), з одного боку, супроводжувалося деяким збільшенням її тісноти, виходячи з асимптотичної значущості часткових  $V_r$ . Проте, з іншого боку, 95% ДІ в обох випадках мав від'ємно-позитивні межі, що не свідчить на користь зазначених змін. Стартова відсутність зв'язку між  $\text{WBC}$  та  $\text{ІgE}$  (табл. 4, п. 6) змінилась його появою через припинення впливу таких коваріатів,

як T(Lym), Th, Tct і T(NK), причому ця зміна підтверджена і відповідною асимптотичною значущістю парціальних  $V_r$ , і лише позитивними межами їх 95% ДІ. Неврахування присутності окремих факторів, зокрема, IgA, IgM, IgG та IgE, у парі WBC\*T(NK) (табл. 4, п. 7) виявилося появою статистично значущих часткових  $V_r$ . Водночас лише в разі виключення впливу IgE статистична вірогідність прямої значущої кореляції в зазначеній парі показників поєднувалась з однобічно-позитивними межами його 95% ДІ. У парі IgA\*IgE (табл. 4, п. 8) тіснота початкової помірної позитивної взаємозалежності практично не змінилася, враховуючи значення парціальних  $V_r$  за умови ігнорування ефекту Th, NK, T(NK) і V(Lym). Разом з тим у всіх цих комбінаціях 95% ДІ знову містив нульову позначку, що не свідчить на користь вірогідності отриманих результатів, не зважаючи на достатній рівень асимптотичної значущості часткових  $V_r$ . Щодо комбінації IgM\*IgG (табл. 4, п. 9), то ступінь кореляції в ній залишався вельми сталим у разі виключення впливу більшості вивчених коваріатів. Тільки в разі усунення присутності такої ознаки, як стать обстежених дітей, існування зв'язку між цими двома Ig є сумнівним знову через те, що 95% ДІ «поглинув» нульову позначку. Нарешті, початкова відсутність взаємозалежності в комбінації IPI\*NK (табл. 4, п. 10) змінилася появою значущих парціальних  $V_r$  за умови неврахування ефекту всіх чотирьох досліджених сироваткових Ig. При цьому їхній 95% ДІ мав лише позитивні значення, що є вагомим аргументом на користь вірогідності зафіксованих змін.

### Висновки

Отже, встановлено, що за умови початкової кількісної обмеженості групи спостереження дітей дошкільного віку процедура бутстрепінгу суттєво розширює можливості інтерпретації результатів дослідження. Щодо врахованих інтегральних індексів рекурентності ГРІ, то

за допомогою рангового кореляційного бутстреп-аналізу зафіксовано лише пряму помірну взаємозалежність між IPI і сироватковою концентрацією IgA ( $V_r=0,407$ ;  $p<0,001$  (0,397–0,418)). Водночас здійснений ранговий кореляційний аналіз, а також множинна лінійна та порядкова логістична регресії в поєднанні з бутстрепінгом не показали значущого взаємозв'язку між окремими сироватковими Ig, з одного боку, та окремими вивченими показниками клітинного імунітету крові, з іншого. Парціальний кореляційний бутстреп-аналіз виявив статистично значущий вплив багатьох вивчених коваріатів на силу взаємозв'язку між показниками в обраних парних комбінаціях. Зокрема, початкова вірогідна кореляція між IPI та рівнем сироваткового IgA зникала за умови модельованого виключення ефекту таких показників імунного статусу, як WBC, IgE, T(Lym) і V(Lym). Окрім стандартної оцінки асимптотичної значущості парціальних коефіцієнтів кореляції, бутстреп-визначення меж їхнього 95% ДІ є додатковим і вельми інформативним способом перевірки статистичної вірогідності отриманих результатів.

### Перспективи подальших досліджень.

Надалі планується продовжити застосування бутстрепінгу для статистичного аналізу вже отриманих результатів для з'ясування найбільш значущих факторів, що чинять суттєвий вплив на показники рекурентності ГРІ в дітей дошкільного віку.

**Фінансування.** Дослідження проведено в межах виконання ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету (м. Рубіжне) — «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1–14 років». Проведене наукове дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ballarini S, Rossi GA, 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. doi: 10.3390/microorganisms9020448.
- Cheng Z, Cai M, Tao H, He Z, Lin X, Lin H, Zuo Y. (2016). Efficiency and productivity measurement of rural township hospitals in China: a bootstrapping data envelopment analysis. *BMJ Open*. 6: e011911. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011911.
- Chernyshova LI. (2018). Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture). *Sovremennaya pediatriya*. 3: 92–97. [Чернишова ЛІ. (2018). Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція)]. *Современная педиатрия*. 3: 92–97]. doi: 10.15574/SP.2018.91.92.
- Di Felice G, Vidali M, Parisi G et al. (2022). Reference Intervals for Coagulation Parameters in Developmental Hemosta-



- sis from Infancy to Adolescence. *Diagnostics*. 12 (10): 2552. doi: 10.3390/diagnostics12102552.
5. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Mayorga Butrón JL. (2019). Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clinscal Otolaryngology*. 44: 502-510. doi: 10.1111/coa.13335.
  6. Florin TA, Ambroggio L, Lorenz D, Kachelmeyer A, Ruddy RM, Kuppermann N, Shah SS. (2021). Development and Internal Validation of a Prediction Model to Risk Stratify Children With Suspected Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 73 (9): e2713–e2721. doi: 10.1093/cid/ciaa1690.
  7. Jaybhaye AP, Sangle AL, Ugra D, Chittal RY. (2022). A Hospital-Based Study of Vitamin D Levels in Children With Recurrent Respiratory Infections. *Cureus*. 14 (8): e27864. doi: 10.7759/cureus.27864.
  8. Ji J, Yuan Z, Zhang X et al. (2015). Detection for pathway effect contributing to disease in systems epidemiology with a case-control design. *BMJ Open*. 5: e006721. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006721.
  9. Kim SY, Jang MS, Kim J. (2022). Impact of Third-Generation Cephalosporin Resistance on Recurrence in Children with Febrile Urinary Tract Infections. *Journal of Personalized Medicine*. 12 (5): 773. doi: 10.3390/jpm12050773.
  10. Kramarov SA, Yevtushenko VV. (2019). Experience with application of nasal interferon in the treatment and prevention of acute respiratory infections. *Actual Infectology*. 7 (4): 217–223. [Крамарев СО, Євтушенко ВВ. (2019). Досвід застосування назальних форм інтерферону в лікуванні й профілактиці гострих респіраторних інфекцій. *Актуальна інфектологія*. 7 (4): 217–223]. doi: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178883.
  11. Lambert L, Culley FJ. (2017). Innate Immunity to Respiratory Infection in Early Life. *Frontiers in Immunology*. 8: 1570. doi: 10.3389/fimmu.2017.01570.
  12. Lemko OI, Lukashchuk SV. (2019). Recurrent respiratory diseases in practice of family physician and pediatrician: main issues (a literature review). *Zaporozhye medical journal*. 21 (6): 835–842. [Лемко ОІ, Лукашук СВ. (2019). Рекурентні респіраторні захворювання у практиці сімейного лікаря і педіатра: основні питання (огляд літератури). *Запорозький медичний журнал*. 21 (6): 835–842]. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186715.
  13. Li H, Cui QK, Li Z, Li J, Li F. (2021). Clinical observation of the effect of modified Ginseng–Schisandra decoction (MGSD) on trace elements and immune function in children with spleen deficiency syndrome after recurrent respiratory tract infection (RRTI): a randomized controlled trial. *Translational Pediatrics*. 10 (6): 1692–1700. doi: 10.21037/tp-21-243.
  14. Li KL, Wang BZ, Li ZP, Li YL, Liang JJ. (2019). Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World Journal of Pediatrics*. 15: 255–261. doi: 10.1007/s12519-019-00248-0.
  15. Ogata K. (2021). On the Application of Bootstrapping and Monte Carlo Simulations to Clinical Studies: Psychometric Intelligence Research and Juvenile Delinquency. *Psychology*. 12: 1171–1183. doi: 10.4236/psych.2021.128072.
  16. Peeters D, van Geloven N, Visser LE et al. (2021). Study protocol for a randomised controlled trial evaluating the clinical effect of antibiotic prophylaxis in children with recurrent respiratory tract infections: the Approach study. *BMJ Open*. 11 (7): e044505. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044505.
  17. Raniszewska A, Górska E, Kotuła I, Stelmaszczyk–Emmel A, Popko K, Ciepiela O. (2015). Recurrent respiratory tract infections in children — analysis of immunological examinations. *Central European Journal of Immunology*. 40 (2): 167–173. doi: 10.5114/ceji.2015.52830.
  18. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. (2016). Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 4 (1): e31039. doi: 10.5812/pedinfect.31039.
  19. Shumna Ty, Nedelska SM, Solovieva SV, Masur VI, Kolesnik OYa. (2017). Characteristic of cellular immunity in children with recurrent respiratory diseases, depending on the level of immunoglobulin E production. *Zaporozhye medical journal*. 19 (6): 769–772. [Шумна ТЄ, Недельська СМ, Соловійова СВ, Мазур ВІ, Колесник ОЯ. (2017). Характеристика показників клітинного імунітету в дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями залежно від здатності до утворення імуноглобуліну Е. *Запорозький медичний журнал*. 19 (6): 769–772]. doi: 10.14739/2310-1210.
  20. Soeteman M, Kappen TH, van Engelen M et al. (2023). Validation of a modified bedside Pediatric Early Warning System score for detection of clinical deterioration in hospitalized pediatric oncology patients: A prospective cohort study. *Pediatric Blood & Cancer*. 70: e30036. doi: 10.1002/pbc.30036.
  21. Srivastava R, Dunbar M, Shevell M et al. (2022). Development and Validation of a Prediction Model for Perinatal Arterial Ischemic Stroke in Term Neonates. *JAMA Network Open*. 5 (6): e2219203. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.19203.
  22. Voloshin OM, Marushko YuV, Dontsova KM. (2020). Recurrent respiratory diseases and humoral immune status in preschool children. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 8 (4): 393–401. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ, Донцова КМ. (2020). Рекурентні респіраторні захворювання та стан гуморального імунітету у дітей дошкільного віку. *Східноукраїнський медичний журнал*. 8 (4): 393–401]. doi: 10.21272/eumj.2020.
  23. Voloshin OM, Marushko YuV. (2021). Peculiarities of cellular immunity among preschool children suffering from recurrent respiratory diseases. *Bulletin of problems biology and medicine*. 1: 337–342. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ. (2021). Особливості клітинного імунітету у дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними захворюваннями. *Вісник проблем біології і медицини*. 1: 337–342]. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-337-342.
  24. Voloshin OM, Marushko YuV. (2022). Comprehensive analysis of serum concentration of matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7: 29–37. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ. (2022). Комплексний аналіз сироваткової концентрації матриксної металопротеїнази 1 типу та тканинного інгібітора металопротеїнази 1 типу у дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями. *Сучасна педіатрія. Україна*. 7: 29–37]. doi: 10.15574/SP.2022.127.29.
  25. Zeqo LM, Tasho EM, Karanxha J. (2022). Bootstrapping the coefficients of multiple logistic regression model in medicine data. *Asian-European Journal of Mathematics*. 15 (10): 2250248. doi: 10.1142/S1793557122502485.

**Відомості про авторів:**

**Волошин Олександр Миколайович** — к.мед.н., доц., зав. каф. педіатрії з дитячими інфекціями ДЗ «Луганський державний медичний університет». Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, буд. 36. <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>.

**Марушко Юрій Володимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 234-40-62. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

**Савченко Ірина Іванівна** — асистент каф. внутрішньої медицини № 1 ДЗ «Луганський державний медичний університет». Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, буд. 36. <https://orcid.org/0000-0003-0820-2152>.

Стаття надійшла до редакції 13.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.