

УДК 616.248-053.2-08:616.233

## ПОКАЗНИКИ ЛАБІЛЬНОСТІ ТА ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ФІЗИЧНОГО ЗУСИЛЛЯ, ЗАЛЕЖНО ВІД АЦЕТИЛЯТОРНОГО СТАТУСУ

О.О. Шахова

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

### Indicators of bronchial lability and hyperreactivity in children with exercise induced asthma depending on the acetylation status

Shahova O.O.

HSEIU "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

**The Aim.** To assess the indices of nonspecific bronchial hyperreactivity in children with exercise induced asthma taking into account the acetylation status of patients.

**Materials and methods.** Fifty children with exercise induced asthma were examined. Study of bronchial hyperreactivity was performed using standardized inhalation spirometric test with histamine (PC20H) taking into account the standardization study recommendations. Indices of the nonspecific bronchial hyperresponsiveness were investigated with regard to their lability in response to physical activity and bronchodilatory effect of salbutamol. Additionally genetic marker - type of acetylation by method of V.M. Prebsting – V.I. Gavrilov in the modification of Timofeeva was determined, which represented the features of phase II of biotransformation of xenobiotics.

**The Results.** It was found that the tendency of the more evident bronchial lability at the various caliber of the bronchi both due to bronchospasm and dilation components were typical for children with exercise induced asthma and slow acetylation status. There was also noted that more severe airway hyperresponsiveness to histamine was observed in children with exercise-induced asthma phenotype and slow acetylation status. There was shown that a slow acetylation phenotype was associated with a relative risk of increased dilative respiratory reaction of 1.5 [95% CI: 0.9-2.5], with odds ratio - 2.0 [95% CI: 0.6- 6.3].

**Conclusion.** Thus, under the condition of the slow acetylation status in the presented populations of children, the risk of non-specific bronchial hypersusceptibility was increased both due to the lability of the bronchi and airway hyperresponsiveness. This can be used to solve the clinical problem of verification of achievement of the complete clinical and instrumental remission of the disease.

**Key words:** bronchial asthma, children, phenotypes, hypersensitivity, hyperreactivity, lability of the bronchi.

### Показатели лабильности и гиперреактивности бронхов у детей, страдающих бронхиальной астмой физического усилия, в зависимости от ацетиляторного статуса

Шахова О.А.

ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

**Цель.** Оценить показатели неспецифической реактивности бронхов у детей, страдающих астмой физического усилия, с учетом ацетиляторного статуса пациентов.

**Материалы и методы.** Обследовано 50 детей, страдающих бронхиальной астмой физического усилия. Исследование гиперреактивности бронхов проводили с помощью стандартизованного ингаляционного спирометрического теста с гистамином (ПК20Г) с учетом рекомендаций по стандартизации исследования. Показатели неспецифической гипервосприимчивости бронхов исследовали с учетом их лабильности в ответ на физическую нагрузку и бронхорасширяющий эффект сальбутамола. Кроме того, определяли генетический маркер – тип ацетилирования методом В.М. Пребстинг – В.И. Гаврилова в модификации Тимофеевой, который характеризовал особенности II фазы системы биотрансформации ксенобиотиков.

**Результаты.** Установлено, что для детей, страдающих бронхиальной астмой физического усилия и медленным ацетиляторным статусом характерна тенденция к более выраженной лабильности бронхов на уровне их различного калибра как за счет бронхоспазма, так и дилатационного компонента. Так же отмечено, что у детей с фенотипом астмы физического усилия с медленным ацетиляторным статусом наблюдалась более выраженная гипервосприимчивость дыхательных путей к гистамину. Показано, что медленный ацетиляторный фенотип ассоциировал с относительным риском выраженной дилатационной реакции дыхательных путей в 1,5 раза [95% ДИ: 0,9-2,5], при соотношении шансов - 2,0 [95% ДИ: 0,6-6,3].

**Заключение.** Таким образом, в представленных популяциях детей, увеличивается риск развития неспецифической гипервосприимчивости бронхов при медленном характере ацетилирования как за счет лабильности бронхов, так и гиперчувствительности дыхательных путей, что можно использовать для решения клинической задачи по верификации достижения полной клинико-инструментальной ремиссии заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, фенотипы, гипервосприимчивость, гиперреактивность, лабильность бронхов.

Адреса для кореспонденції:

Шахова Ольга Олександрівна – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету. 58000, м. Чернівці, вул. Руська 207А, Обласна дитяча клінічна лікарня, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, тел.

моб. + 380507584218; e-mail: olga.cv.ua@rambler.ru

**Вступ.** Бронхіальна астма (БА) наразі залишається вагомим проблемою дитячої алергології, оскільки струнка теорія хронічного запалення дихальних шляхів вимагає переосмислення у світлі нових накопичених даних про те, що вказані характеристики захворювання є епіфеноменом, що слугуватиме основою для сучасних підходів у лікуванні та профілактиці недуги [1]. Одним із актуальних аспектів недостатнього контролю БА визначається її фенотипова неоднорідність [2, 3]. Останнім часом значно зріс інтерес спеціалістів до проблеми бронхіальної астми фізичного зусилля («фізичної напруги» – Exercise-induced asthma, EIA), яка розглядається як фенотип астми, що викликається фізичним навантаженням. Характерною особливістю даною фенотипу є виникнення бронхоспастичної реакції через 10-15 хвилин після завершення фізичного навантаження, тому часто спірографічні проби з дозованим фізичним навантаженням можуть не виявляти астму фізичного зусилля [4, 5]. Виходячи з цього, доцільним вважалось проаналізувати з позицій доказової медицини показники, що відображають характерний феномен захворювання – гіперреактивність бронхів залежно від даного фенотипу для вдосконалення індивідуальних лікувально-профілактичних заходів [6].

Наукові дослідження, присвячені вирішенню окремих фенотипів захворювання, а саме бронхіальній астмі фізичного зусилля (БАФЗ) наразі є актуальною і, водночас, остаточно не вирішеною проблемою дитячої алергології [7, 8]. І в цьому відношенні одним із важливих впливових чинників на неспецифічну гіперреактивність бронхів є особливості ацетиляторного фенотипу, оскільки відмічено, що фермент N-ацетилтрансфераза бере участь не тільки в реакціях другої фази біотрансформації ксенобіотиків та метаболізмі речовин, що містять у своїй молекулі аміногрупи, але й відіграє важливу роль у метаболізмі ендогенних субстратів, які регулюють процеси бронхоспазму та запускають запальну реакцію (серотонін, дофамін, лейкотриєн E4) [9, 10]. Відомо, що даний фермент є поліморфним та проявляється наявністю швидких та повільних «ацетиляторів», причому у формуванні тяжких алергічних реакцій на фоні низької активності N-ацетилтрансферази відіграють роль не тільки провокуючі чинники, але й порушення метаболізму медіаторів алергії шляхом ацетилювання, зокрема гістаміну, серотоніну тощо [11]. Тому клінічне значення показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у групах хворих із різними фенотипами бронхіальної астми оцінюється неоднозначно та потребує подальшого вивчення, особливо за наявності індивідуальних характеристик організму дитини [12].

**Мета дослідження.** Оцінити показники неспецифічної реактивності бронхів у дітей, хворих на астму фізичного зусилля, з урахуванням ацетиляторного статусу

хворих.

**Матеріал і методи.** Із дотриманням принципів біоетики на базі пульмонологічного відділення ОДКЛ (м. Чернівці) обстежено 50 дітей, хворих на БА, які згруповані у дві клінічні групи спостереження. Зокрема, першу клінічну групу (I) сформували 27 дітей із фенотипом БА фізичного зусилля (індекс бронхоспазму (ІБС)>12%) за повільного характеру ацетилювання, а решта 23 хворих на БА увійшли до складу другої (II) клінічної групи зі швидким типом ацетилювання. За основними клінічними ознаками групи порівняння вірогідно не відрізнялися. Так, хлопчиків у I клінічній групі було 17 (63±7,9%), у групі порівняння – 18(78,3±8,6%), жителі сільської місцевості серед дітей, хворих на БАФЗ із повільним типом ацетилювання становили 63±9,3% (17 хворих), а у II клінічній групі – 61±10,2% (рф>0,05). Середній вік представників I клінічної групи становив 11,3±0,6 року, дітей групи порівняння – 11,1±3,4 року (р>0,05).

Лабільність бронхів визначали згідно рекомендацій [12] шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження (ДФН) та інгаляцію β<sub>2</sub>-агоніста короткої дії (200 мкг салбутамолу) з наступним обчисленням показника лабільності бронхів як суми його компонентів – індексів бронхоспазму (ІБС):

$$ІБС = ((ОФВ1 \text{ вих.} - ОФВ1 \text{ після ДФН}) / ОФВ1 \text{ вих.}) \times 100\%$$

та бронходилятації (ІБД):

$$ІБД = ((ОФВ1 \text{ після інгал. салбутамолу} - ОФВ1 \text{ вих.}) / ОФВ1 \text{ вих.}) \times 100\%$$

Дослідження гіперсприйнятливості бронхів проводили за допомогою стандартизованого інгаляційного спірометричного тесту з гістаміном з урахуванням рекомендацій щодо стандартизації дослідження. Показники порогової концентрації гістаміну (ПК20Г) застосовували для визначення гіперчутливості дихальних шляхів [12, 13].

Окрім того, визначали генетичний маркер – тип ацетилювання за методом В.М. Пребстинг – В.І. Гаврилова в модифікації Тимофеевої, що характеризував особливості II фази системи біотрансформації ксенобіотиків.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з позиції біостатистики [14]. Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість, специфічність, передбачувану цінність позитивного та негативного результату та відношення правдоподібності результатів тесту. Оцінка ризику реалізації події проводилася з урахуванням вірогідності величин відносного ризику, співвідношення шансів та посттестової ймовірності, а також визначення їх довірчих інтервалів [15].

Результати дослідження та їх обговорення. Проведено оцінку показників лабільності бронхів у дітей груп порівняння залежно від характеру ацетилювання, а також середні значення інтегративного показника лабільності бронхів (ПЛБ), табл. 1.

Таблиця 1

Показники лабільності бронхів у дітей груп порівняння залежно від типу ацетилювання ( $M \pm m$ )

Тип ацетилювання	Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилатації, %	Показник лабільності бронхів, %
Повільний (n=27)	31,2±6,6	19±3,7	50,2±7,9
Швидкий (n=23)	17±3,6	16,2±2,1	33,2±3,1
P	>0,05	>0,05	<0,05

Примітки: 1. БА – бронхіальна астма;

2. P – критерій вірогідності за Стьюдентом

Виходячи з наведених даних, виявлена тенденція до виразнішої лабільності бронхів (переважно за рахунок значнішого бронхоспазму у відповідь на пробу з дозованим фізичним навантаженням) у представників I клінічної групи за наявності повільного ацетиляторного статусу порівняно зі швидкими «ацетиляторами». Так, позитивна бронхомоторна проба з  $\beta_2$ -адреноміметиком спостерігалася у 81,2% пацієнтів з повільним типом ацетилювання та лише у 19% дітей зі швидким ацетиляторним статусом ( $P < 0,05$ ). Показники ризику наявності позитивної реакції дихальних шляхів на  $\beta_2$ -адреноміметик були виразнішими у хворих з повільним ацетиляторним фенотипом порівняно до швидких «ацетиляторів» та дорівнювали: відносний ризик – 2,5 [95%ДІ:1,9-3,2], при співвідношенні шансів – 3,8 [95%ДІ:2,0-7,1].

Виразна дилатаційна реакція дихальних шляхів (ПЛБ більше 25%) притаманна кожному другому пацієнту I групи з повільним ацетиляторним статусом (51%) та кожному третьому хворому (35%) з фенотипом швидких ацетиляторів ( $P < 0,05$ ). Повільний ацетиляторний фенотип підвищував відносний ризик виразної дилатаційної реакції дихальних шляхів у 1,5 рази [95%ДІ:0,9-2,5] при співвідношенні шансів – 2,0 [95%ДІ:0,6-6,3].

Інтегральний показник лабільності бронхів у дітей з БАФЗ та швидким типом ацетилювання, можливо, є складовою епіфеномену, що зумовлює особливості перебігу хвороби в таких пацієнтів, що віддзеркалюється наявністю зареєстрованих міцних позитивних вірогідних кореляційних зв'язків ПЛБ із тяжкістю обструкції бронхів ( $r=0,9$ ,  $p < 0,05$ ), тривалістю перебігу хвороби ( $r=0,9$ ,  $p < 0,03$ ). У дітей з повільним ацетиляторним статусом та фенотипом астми фізичного зусилля, натомість, встановлено зворотній кореляційний зв'язок ПЛБ із тяжкістю обструкції бронхів ( $r=-0,9$ ,  $p < 0,001$ ), що, ймовірно, зумовлювалося особливостями запалення дихальних шляхів та індивідуальними темпами метаболізму протизапальних препаратів.

Для детальнішого аналізу чутливості дихальних шляхів до дозованого фізичного навантаження, з урахуванням бронходилатуючого ефекту  $\beta_2$ -адреноміметика, проведена оцінка показників їх лабільності на рівні бронхів різного калібру (табл. 2).

Таблиця 2

Показники лабільності бронхів різного калібру у дітей клінічних груп ( $M \pm m$ )

Калібр бронхів	Показники лабільності, %	Діти з БАФЗ, з повільним типом ацетилювання n=27	Діти з БАФЗ, зі швидким типом ацетилювання n=23	P
Дрібний калібр	ІБС	27,0±4,3	19,1±5,7	>0,05
	ІБД	37,0±8,7	18,5±5,8	>0,05
	ПЛБ	67,1±9,6	38,5±6,5	<0,05
Середній калібр	ІБС	29,1±5,2	18,1±4,9	>0,05
	ІБД	47,4±7,1	30,5±6,3	>0,05
	ПЛБ	77,1±5,8	48,0±4,9	<0,05
Великий калібр	ІБС	29,2±3,1	12,6±6,3	<0,05
	ІБД	47,1±8,9	34,7±6,9	>0,05
	ПЛБ	72,7±6,8	47,3±6,7	<0,05

Примітки: БА – бронхіальна астма;

P – критерій вірогідності за Стьюдентом

Отже, встановлено тенденцію до виразнішої лабільності на усіх рівнях бронхів у дітей хворих на бронхіальну астму фізичного зусилля за повільного характеру ацетилювання як за рахунок бронхоспастичного, так і дилатаційного компоненту. Схожа тенденція спостерігалася при аналізі дилатаційної реакції на інгаляцію  $\beta_2$ -агоніста короткої дії. Так, негативна бронхомоторна проба із салбутамолом на рівні дрібних бронхів спостерігалася у 3,7% пацієнтів I групи та майже у кожного п'ятого хворого II клінічної групи (13%,  $P > 0,05$ ). На рівні дрібних бронхів ІБД не перевищував 15% у третини пацієнтів зі швидким типом ацетилювання проти 37% хворих I групи порівняння ( $P > 0,05$ ).

У таблиці 3 наведені показники гіперсприйнятливості бронхів у дітей груп порівняння.

Таблиця 3

Показники гіперсприйнятливості бронхів у дітей клінічних груп ( $M \pm m$ )

Клінічні групи	ПК20Г, мг/мл	ПД20Г, мг	ДЗК, у.о.
Повільний (n=27)	0,4±0,1	0,2±0,08	1,8±0,2
Швидкий (n=23)	0,7±0,2	0,2±0,05	1,8±0,3
P	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: P – критерій вірогідності за Стьюдентом

БАФЗ – бронхіальна астма фізичного зусилля

Наведені результати дають підстави вважати, що незважаючи на відсутність вірогідної різниці у показниках гіперсприйнятливості дихальних шляхів у пацієнтів груп порівняння, встановлена тенденція до більш виразної гіперсприйнятливості бронхів до гістаміну у дітей за повільного характеру ацетилювання по відношенню до дітей II клінічної групи. Так, відмічено, що виразна гіперсприйнятливості бронхів (ПК20Г < 0,7 мг/мл) спостерігається у 73,3% представників I групи, та у 66,6% дітей групи порівняння. Показники ризику розвитку виразної гіперчутливості дихальних шляхів у дітей хворих на БАФЗ за повільного характеру ацетилювання порівняно до швидких ацетиляторів дорівнювали: відносний ризик – 1,1 (95%ДІ: 0,5-2,4), при співвідношенні шансів 1,4 (95%ДІ: 0,3-7,2).

Таким чином, наведені вище результати оцінки ризику розвитку неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів у дітей із БАФЗ залежно від швидкості ацетилювання дають підстави вважати, що у представлених популяціях дітей, збільшується ризик розвитку неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів за повільного характеру ацетилювання як за рахунок лабільності бронхів, так і гіперчутливості дихальних шляхів при проведенні бронхопровокаційної проби з гістаміном, що можна використовувати для вирішення клінічного завдання щодо верифікації повної клінічно-інструментальної ремісії захворювання.

## Висновки

1. Дітям, хворим на бронхіальну астму фізичного зусилля з повільним ацетиляторним статусом притаманна тенденція до виразнішої лабільності бронхів, на рівні їх різного калібру як за рахунок бронхоспастичної, так і дилатаційної компоненти.
2. Повільний ацетиляторний фенотип підвищував відносний ризик виразної дилатаційної реакції дихальних шляхів у 1,5 рази [95%ДІ: 0,9-2,5] при співвідношенні шансів – 2,0 [95%ДІ: 0,6-6,3].
3. У дітей з фенотипом астми фізичного зусилля з повільним ацетиляторним статусом спостерігалася виразніша гіперсприйнятливості дихальних шляхів до гістаміну.
4. Показники ризику розвитку виразної гіперчутливості дихальних шляхів у дітей хворих на бронхіальну астму фізичного зусилля за повільного ацетилювання порівняно до швидких ацетиляторів дорівнювали: відносний ризик – 1,1 (95%ДІ: 0,5-2,4), при співвідношенні шансів 1,4 (95%ДІ: 0,3-7,2).  
Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні у дітей з фенотипом астми фізичного зусилля параклінічних маркерів, які відображають основні характеристики захворювання – запалення та гіперсприйнятливості бронхів.

## Література

1. Wandalsen G.F., Chong-Neto H.J., Souza F.S. Early weight gain and the development of asthma and atopy in children. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14: 126-130.
2. Saglani S., Lloyd C.M. Eosinophils in the pathogenesis of pediatric severe asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14(2): 143-148.
3. Walsh G.M. An update on biologic-based therapy in asthma. *Immunotherapy.* 2013; 5(11): 1255-1264.
4. Compalati E., Braido F., Canonica G. W. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20(1): 109-117.
5. Laforest L., Licaj I., Devouassoux G. Prescribed Therapy

- for Asthma: Therapeutic Ratios and Outcomes. *BMC Fam. Pract.* 2015; 16: 49-52.
6. Gao P., Gibson P.G., Baines K.J. Anti-inflammatory deficiencies in neutrophilic asthma: reduced galectin-3 and IL-1RA/IL-1 Beta. *Respiratory Research.* 2015; 16: 5-6.
  7. Sadatsafavi M., Lynd L.D., Marra C.A. Dispensation of long-acting  $\beta$ -agonists with or without inhaled corticosteroids, and risk of asthma-related hospitalisation: a population-based study. *Thorax.* 2014; 69(4): 328-334.
  8. Zedan M., Attia G., Zedan M.M., Osman A. Clinical asthma phenotypes and therapeutic responses. *ISRN Pediatrics.* 2013; Article ID 824781: 1-7. – <http://dx.doi.org/10.1155/2013/824781>
  9. Wagener A.H., Nijs de S.B., Lutter R. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax.* 2015; 70(2): 115-120.
  10. Перцева Т.А., Мироненко Е.В. Фенотипы бронхиальной астмы: история изучения и современное состояние вопроса. *Здоров'я України.* 2012; 2(18): 19.
  11. Микалюк Л.В. Оптимізація лікування бронхіальної астми в школярів за різної активності п-ацетилтрансферази (результати клінічно-імунологічних досліджень). *Буковинський медичний вісник.* 2011; 15: 4 (60): 193-197.
  12. Lopesa W.A., Radominskib R.B., RosarioFilnoc N.A. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents. *Allergol. Immunopatol.* 2009; 37:4: 1765-179.
  13. Новик Г.А., Боричев А.В. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): навчальний посібник. СПб.: ГПМА; 2007:68.
  14. Greenberg R.S., Daniels S.R., Flanders W.D. *Medical Epidemiology.* 4th Edition. Norwalk: CT: Appleton & Lange; 2004:196.
  15. Москаленко В.Ф. Біостатистика. К: Книга плюс; 2009: 184.

## References

1. Wandalsen G.F., Chong-Neto H.J., Souza F.S. Early weight gain and the development of asthma and atopy in children. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14: 126-130.
2. Saglani S., Lloyd C.M. Eosinophils in the pathogenesis of pediatric severe asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14(2): 143-148.
3. Walsh G.M. An update on biologic-based therapy in asthma. *Immunotherapy.* 2013; 5(11): 1255-1264.
4. Compalati E., Braido F., Canonica G. W. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20(1): 109-117.

5. Laforest L., Licaj I., Devouassoux G. Prescribed Therapy for Asthma: Therapeutic Ratios and Outcomes. *BMC Fam. Pract.* 2015; 16: 49-52.
6. Gao P., Gibson P.G., Baines K.J. Anti-inflammatory deficiencies in neutrophilic asthma: reduced galectin-3 and IL-1RA/IL-1 Beta. *Respiratory Research.* 2015; 16: 5-6.
7. Sadatsafavi M., Lynd L.D., Marra C.A. Dispensation of long-acting  $\beta$ -agonists with or without inhaled corticosteroids, and risk of asthma-related hospitalisation: a population-based study. *Thorax.* 2014; 69(4): 328-334.
8. Zedan M., Attia G., Zedan M.M., Osman A. Clinical asthma phenotypes and therapeutic responses. *ISRN Pediatrics.* 2013; Article ID 824781: 1-7. – <http://dx.doi.org/10.1155/2013/824781>
9. Wagener A.H., Nijs de S.B., Lutter R. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax.* 2015; 70(2): 115-120.
10. Pertseva T.A., Mironenko E.V. Fenotipy bronhialnoy astmyi: istoriya izucheniya i sovremennoe sostoyanie voprosa. *Zdorov'ya UkraYini.* 2012; 2(18): 19.
11. Mikalyuk L.V. Optimizatsiya likuvannya bronhialnoyi astmi v shkolyariv za rlnnoyi aktivnostil n-atsetiltransferazi (rezultati klinichno-immunologichnih doslidzhen). *Bukovinskiy medichniy visnik.* 2011; 15: 4 (60): 193-197.
12. Lopesa W.A., Radominskib R.B., RosarioFilnoc N.A. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents. *Allergol. Immunopatol.* 2009; 37:4: 1765-179.
13. Novik G.A., Borichev A.V. Spirometriya i pikfloumetriya pri bronhialnoy astme u detey (praktika otsenki i monitoringa): navchalniy posibnik. SPb.: GPMA; 2007:68.
14. Greenberg R.S., Daniels S.R., Flanders W.D. *Medical Epidemiology.* 4th Edition. Norwalk: CT: Appleton & Lange; 2004:196 .
15. Moskalenko V.F. *Biostatistika.* K: Kniga plyus; 2009: 184.

**Відомості про автора:**

**Шахова Ольга Олександрівна** – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету. 58000, м. Чернівці, вул. Руська 207А, Обласна дитяча клінічна лікарня, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, тел. моб. + 380507584218; e-mail: [olga.cv.ua@rambler.ru](mailto:olga.cv.ua@rambler.ru)

© О.В. Шахова, 2016

---