

УДК 616-002-022.1-053.3-07

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОКРЕМИХ ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ У ВЕРИФІКАЦІЇ РАНЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ

Безруков Л.О., Колоскова О.К., Власова О.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

Diagnostic role of some immunological markers in early neonatal verification of sepsis

Bezrukov L.O., Koloskova O.K., Vlasova O.V.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Department of Pediatrics and children's infectious diseases, Chernivtsi, Ukraine

Objective: is to optimize the verification of early sepsis in infants with a view to rational antibiotic therapy during the first 48 hours of life.

Material and methods: by simple sequential selection, a cohort of 100 infants aged 0-48 hours of life was formed. The criteria for including into the study were: age 0-48 hours of life, the continuity of patient involvement, enrollment of patients in the same obstetric institution, the presence of susceptibility factors for early neonatal sepsis of on the mother's and/or baby's side, considering the propensity factors, the presence of clinical manifestations of organ dysfunction which can be caused by both infectious and noninfectious causes. The results of the research were analyzed using computer packages "STATISTICA" StatSoft Inc. and Excel XP for Windows on a PC using parametric and nonparametric methods of calculation.

Results: an analysis of the diagnostic value of certain immunological verification tests in early neonatal sepsis showed that they mostly had moderate specificity, but their use is combined with a high incidence of false negative results with low values of prognostic value of the negative test. In this regard, these tests can probably justify prescription of antibiotics in infants with suspected early neonatal sepsis but not afford ground for not applying the antibiotic therapy in conditions that imitate it.

Conclusions: immunological indices of inflammatory response can not be used as stand-alone tests for early detection of neonatal sepsis because of low sensitivity, lack of prognostic value of a negative result and a low likelihood ratio, while pointing to the likely risk of its occurrence.

Key words: immunological markers, early sepsis, infants.

Диагностическое значение отдельных иммунологических маркеров в верификации раннего неонатального сепсиса

Безруков Л.А., Колоскова Е.К., Власова Е.В.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», кафедра педиатрии и детских инфекционных заболеваний, Черновцы, Украина

Цель работы: оптимизация верификации раннего неонатального сепсиса у новорожденных с целью рациональной антибиотикотерапии в течение первых 48 часов жизни.

Материал и методы: методом простой последовательной выборки сформирована группа из 100 новорожденных в возрасте 0-48 часов жизни. Критериями вхождения в исследование выступали: возраст 0-48 часов жизни, непрерывность набора пациентов, набор пациентов в одном родовспомогательном учреждении, наличие факторов предрасположенности к раннему неонатальному сепсису со стороны матери и/или новорожденного, с учетом специфических факторов предрасположенности, наличие клинических проявлений органной дисфункции, которые обусловлены как инфекционными, так и неинфекционными причинами. Полученные результаты исследования проанализированы с помощью компьютерных пакетов "STATISTICA" StatSoft Inc. и Excel XP для Windows на персональном компьютере с использованием параметрических и непараметрических методов анализа.

Результаты: анализ диагностической ценности некоторых иммунологических тестов в верификации раннего неонатального сепсиса показал, что все они обладали умеренной специфичностью, но их использование сочетается с высокой частотой возникновения ложноположительных результатов при низких значениях прогностической ценности отрицательного теста. В связи с этим, данные тесты скорее позволяют оправдать назначение антибиотиков новорожденным с подозрением на ранний неонатальный сепсис, чем обосновать нецелесообразность назначения антибактериальной терапии при состояниях, которые сепсис мимикрируют.

Выводы: иммунологические показатели воспалительного ответа не могут быть использованы как самостоятельные тесты для выявления раннего неонатального сепсиса в связи с низкой чувствительностью, недостаточной прогностической ценностью отрицательного результата и низким соотношением правдоподобия, хотя указывают на вероятный риск развития сепсиса раннего начала.

Ключевые слова: иммунологические маркеры, ранний сепсис, новорожденные.

Адреса для кореспонденції:

Колоскова Олена Константинівна – д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб; тел. 0506553988;

e-mail: koloskov-elena@yandex.ua; Адреса: 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.

Виявлення інфекційної патології у перші два дні життя дитини [1] є звичайним компонентом повсякденної діяльності лікаря-неонатолога. Тривожний та відповідальний крок „Виключи сепсис” посідає, напевне, друге місце серед найбільш частих висновків у неонатології, поступаючись першим місцем висновку „Здорова дитина” [2, 3]. Вирішення цієї клінічної дилеми насамкінець розв’язує питання щодо призначення антибактеріальної терапії. Раннє призначення цих препаратів за неонатальної інфекції зазвичай зменшує ризик виникнення життєнебезпечних ускладнень та сприяє видужанню дитини. Водночас необґрунтована антибіотикотерапія закономірно призводить до селекції резистентних штамів мікроорганізмів, котра значно утруднює лікування інфекційної патології [4-6]. Разом із тим слід підкреслити, що за останні 30 років не відмічено суттєвого прогресу у зниженні смертності від неонатального сепсису, за винятком тих дітей, які народилися від матерів, котрим здійснювалася профілактика антибіотиками GBS-інфекції у пологах. Але такий успіх вже обертається формуванням антибіотикорезистентної грам-негативної флори, яка може призвести до виникнення нових проблем у лікуванні сепсису у найближчому майбутньому [7-9].

Під сепсисом розуміють системну відповідь організму на інфекцію, що перебігає повсякчас із ознаками гострої органної дисфункції і септичного шоку (важкого сепсису із гіпотензією, що не контролюється введенням рідини). Сепсис визначається як наявність (ймовірного або задокументованого) інфекційного процесу із наявними системними проявами інфекції у вигляді сепсис-індукованої органної дисфункції та/або тканинної гіперперфузії.

Неонатальний сепсис поділяється за часом виникнення на сепсис із раннім початком (СРП) або із пізнім початком (СПП). Клінічна картина СРП періоду новонародженості у 85% випадків маніфестує протягом перших 24 годин життя, і лише у 5% немовлят – у перші 24-48 годин, а в решти хворих – упродовж 48-72 годин життя. Найбільш швидкими є темпи маніфестації СРП у недоношених новонароджених.

Етіологічно СРП пов’язаний із інфікуванням новонародженого під час проходження колонізованими родовими шляхами матері. Трансплацентарне або висхідне інфікування мікроорганізмами шийки зумовлює випадки СРП, викликані мікроорганізмами, які колонізують сечостатеву систему матері [10]:

- Group B Streptococcus (GBS)
- Escherichia coli
- Coagulase-negative Staphylococcus
- Haemophilus influenzae
- Listeria monocytogenes

Вирізняють також **фактори ризику**, які сприяють розвитку неонатального сепсису та відображають стрес плоду у пологах, а також вплив небезпечних чинників довкілля матері в антенатальному періоді. Найбільш роз-

повсюджені фактори ризику, пов’язані з раннім початком сепсису новонароджених, наступні:

- Материнська колонізація стрептококом групи В (особливо при відсутності лікування під час пологів) [11]
- Передчасний розрив плодових оболонок
- Передчасне вилиття навколоплідних вод
- Тривалий розрив плодової оболонки
- Недоношеність
- Материнська інфекція сечових шляхів
- Хоріоамніоніт

У свою чергу, **до факторів схильності**, які пов’язані або призводять до СРП, відносяться наступні [12-13]:

- Низька оцінка за шкалою Апгар (< 6 в 1 або 5 хвилин)
- Материнська лихоманка, яка перевищує 38°C
- Материнська інфекція сечових шляхів
- Поганий допологовий догляд
- Погане харчування матері
- Низький соціально-економічний статус
- Історія невиношування вагітності
- Материнська токсикоманія
- Низька вага при народженні
- Проблеми транспортування
- Асфіксія плоду при народженні
- Меконіальні навколоплідні води
- Вроджені аномалії розвитку плоду

Пізній неонатальний сепсис дебютує починаючи з 4 та може траплятися до 90 доби життя. Мікроорганізми, які спричиняють виникнення СПП, представлені наступними:

- Коагулазо-негативні штами Staphylococcus
- Staphylococcus aureus
- E. coli
- Klebsiella
- Pseudomonas
- Enterobacter
- Candida albicans
- Group B Streptococcus (GBS)
- Serratia
- Acinetobacter
- Анаероби

Сучасні тенденції в етіології СПП свідчать про збільшення частоти стрептококового сепсису [14], а у його розвитку вагому роль відіграють наступні фактори ризику [15]^[7]:

- Недоношеність
- Катетеризація центральних вен (тривалістю більше 10 діб)
- Носові канюлі або використання СРАР для створення безперервного позитивного тиску в дихальних шляхах
- Н₂-блокатори гістамінових рецепторів або інгібітори протонної помпи
- Патологія шлунково-кишкового тракту

Вхідними воротами при неонатальному сепсисі можуть виступати шкіра немовляти, слизова оболонка дихальних шляхів, кон'юнктиви, шлунково-кишковий тракт, пупок. Сприятливими факторами колонізації виступають інвазивні методи лікування та догляду за новонародженими (судинні чи сечові катетери), інші лінії, а джерелом інфікування є дорослі, які здійснюють догляд за немовлятам.

З клінічної точки зору для СРП більш типовою є пневмонія, в той час як менінгіт і бактеріємія трапляються частіше за сепсис із пізнім початком.

Відомо, що недоношені, незрілі новонароджені є більш схильними до сепсису через відсутність здатності до локалізації інфекційного процесу. Фізіологічні бар'єри, що перешкоджають колонізації мікроорганізмів, у новонароджених є функціонально неспроможними: шкіра і слизові оболонки є уразливими, а наявність інвазивних процедур, особливо у недоношених та ослаблених хворобами новонароджених, значно порушують роль фізичних бар'єрів на шляху інфекції.

На додаток до конкретних мікробних чинників, зазначених вище, численні фактори виступають чинниками схильності до сепсису [12], які відіграють особливо істотну роль у недоношених і включають всі рівні захисту організму, в тому числі клітинного імунітету, гуморального імунітету і бар'єрної функції. Незрілість імунного захисту, а також різноманітні екологічні та материнські фактори сприяють реалізації ризику неонатального сепсису, захворюваності та смертності, особливо недоношених і/або немовлят із екстремально низькою масою тіла при народженні [12, 13].

Частота бактеріального сепсису, особливо спричиненого грамнегативною флорою, у немовлят чоловічої статі є вищою; недоношені діти мають вищу захворюваність на сепсис. Частота сепсису значно вище у дітей з масою тіла при народженні менше 1000 г (26 на 1000 живонароджених), ніж у дітей з масою тіла при народженні 1000-2000 г (8-9 на 1000 народжених живими). Ризик смерті внаслідок сепсису у новонароджених з низькою масою тіла при народженні вище, ніж у доношених новонароджених дітей

Поліорганна дисфункція при сепсисі може дебютувати з серцево-легеневих порушень, які почасти представлені у ранній фазі легеневою гіпертензією, зниженням серцевого викиду і гіпоксемією. Спричинюють такі порушення гіперактивність гранулоцитів, накопичення токсинів, гідроксильних радикалів і тромбоксану В2, які володіють судинозвужувальним ефектом та викликають легеневу гіпертензію у легеневій тканині. Колонізація мікроорганізмів кишечника може відбуватися внутрішньоутробно або під час пологів через ковтання зараженої амніотичної рідини. Імунологічні засоби захисту шлунково-кишкового тракту в новонароджених є незрілими, особливо у недоношених немовлят. Дозрівання

адекватної проліферації лімфоцитів кишечника, яка відповідала би мітогенній стимуляції в повному обсязі та була би ефективною у протиінфекційному захисті, дозріває приблизно впродовж 46 тижнів. Виразково-некротичний ентероколіт пов'язують наразі з наявністю ряду видів бактерій у незрілому кишечнику, а їх розмноження є одним із компонентів патофізіології некротичного ентероколіту.

Гіпоглікемія, гіперглікемія, метаболічний ацидоз і жовтяниця є метаболічними ознаками неонатального сепсису. Характерним є дефіцит нутритивного статусу, а гіпоглікемія супроводжується гіпотонією, може бути вторинною по відношенню до неадекватної реакції надниркових залоз і порушенням синтезу кортизолу. Метаболічний ацидоз виникає внаслідок перемикання метаболізму на анаеробний шлях із накопиченням молочної кислоти. Жовтяниця виникає як наслідок порушення глюкуронізації у печінці та підвищеного гемолізу.

Менінгіт є частим проявом сепсису та при ранньому початку останнього дебютує впродовж 24-48 годин. Проте за СРП у клінічній картині неврологічні симптоми практично не трапляються, за винятком загальмованості або неспокою. Явні клінічні ознаки менінгіту трапляються лише у третині випадків, і навіть за культурально підтвердженого менінгіту може бути відсутнім цитоз спинномозкової рідини.

Прояви менінгіту на тлі СПП маніфестують почасти неврологічними симптомами у 80-90% випадків:

- погіршення свідомості (ступор, неспокій)
- кома
- судоми
- вибухання тім'ячка
- екстензорна поза
- вогнищева неврологічна симптоматика
- ураження черепно-мозкових нервів
- потилична ригідність

Характерними симптомами також є температурна нестабільність, гіпотонія, млявість і проблеми вигодовування. Ознаки неврологічної гіперактивності, ймовірно, коли відбувається менінгіт з пізнім початком.

Оскільки смертність внаслідок сепсису може досягати 50%, вважається, що рівень її небезпеки занадто великий, щоб очікувати лабораторного підтвердження сепсису у вигляді позитивних культурологічних результатів. Отже, внаслідок того, що ранні ознаки сепсису у новонароджених є неспецифічними, проведення діагностичних досліджень зазвичай відбувається одночасно зі стартом лікування новонароджених, навіть перш ніж наявність сепсису буде доведена. Ці неспецифічні ранні клінічні ознаки сепсису можуть бути пов'язані з іншими захворюваннями неонатального періоду, такими як респіраторний дистрес-синдром (РДС), порушення обміну речовин, внутрішньочерепний крововилив, пологова травма тощо.

З урахуванням неспецифічності даних ознак, доцільно проводити першочергове лікування при підозрі на сепсис новонароджених до того моменту, коли даний діагноз буде спростований на користь інших патологічних процесів. Разом із тим, лікування неонатального сепсису повинно розпочинатися негайно через відносну імунологічну некомпетентність новонароджених. Крім того, Американська академія педіатрії (AAP) [16], Американська академія акушерства і гінекології (AAOG) і Центр з контролю і профілактики захворювань (CDC) [17] рекомендують здійснювати скринінг сепсису у безсимптомних хворих за наявності факторів ризику, пов'язаних із GBS інфекцією.

Виходячи з цього, ухвалення рішення щодо призначення антибіотиків представляється відповідальним завданням, вирішення якої багато в чому визначається клінічною інтуїцією.

При виразних клінічних проявах інфекційно-запального процесу неонатолог негайно розпочинає антибіотикотерапію, оскільки параклінічні методи дослідження в цьому випадку звичайно не несуть важливої додаткової інформації. Так, рівень С-реактивного білку (С-РБ), як протеїну ранньої фази запалення, зазвичай збільшується протягом 4-6 годин від початку інфекційного процесу і набуває патологічних величин упродовж 24 годин від моменту інфікування, пікових значень сягає протягом 2-3 днів і залишається підвищеним, поки запалення не усунуто. Наразі рівень С-РБ не рекомендується в якості єдиного діагностичного маркера неонатального сепсису, але він може успішно використовуватися як частина сепсис-роботи, або як один із критеріїв моніторингового спостереження за хворим на сепсис для оцінки відповіді організму на антибіотики, визначення тривалості терапії, або ідентифікації рецидиву інфекції.

У тих випадках, коли дитина виглядає клінічно здоровою, антибіотики, зазвичай, не призначаються, навіть при змінених лабораторних тестах [18].

Відносно вирішеною представляється ситуація, коли дитина народжується з наявністю в матері чинників ризику ранньої неонатальної стрептококової інфекції групи В. Алгоритм ведення таких новонароджених переважно визначається результатами клініко-лабораторного обстеження дитини та вказівками на проведення профілактики цієї інфекції за допомогою антибіотикотерапії під час пологів [19-21].

Значно важче вирішується задача призначення антибіотиків у тому випадку, коли у новонародженого є вказівки на наявність, так званих, чинників схильності до інфекції, та визначаються нечітко окреслені клінічні прояви, що можуть зумовлюватися як інфекційною, так і неінфекційною патологією [22]. У такому випадку надії неонатологів спрямовані у бік пошуків нових, або комбінації відомих, маркерів неонатальної бактеріальної інфекції. Проте клінічний досвід показує, що наразі не

існує такого тесту, що володів би 100%-вими чутливістю і специфічністю у виявленні ранньої неонатальної інфекції. Більшість запропонованих діагностичних тестів володіють високою специфічністю, проте недостатньою чутливістю і прогностичною цінністю негативного результату. Це обмежує можливість їх використання як вірогідного показника наявності чи виключення ранньої інфекції новонароджених [23-24]. Проте той факт, що такого тесту чи комбінації тестів, які за прикладом «чарівної кулі» дозволили б виявити інфекцію новонароджених, наразі не існує, все ж не заперечує їх клінічного значення та вимагає нового осмислення їх використання. У цьому плані найбільш перспективною видається інтегральна оцінка показників комплексного обстеження новонароджених, представлена у вигляді концепції PIRO (P – схильність, I – інфекція, R – запальна відповідь, O – органна дисфункція) [25-26].

Клінічне переосмислення діагностичної цінності імунологічних показників запальної відповіді у виявленні ранньої неонатальної інфекції дозволило використати їх з урахуванням чинників, які на них впливають і зумовлюють необхідність вибору точки розподілу у відповідності до періоду життя новонародженого, оскільки без такої інтерпретації отриманих результатів імунологічного обстеження неонатолог при вирішенні завдання «Виключи сепсис» у переважній більшості випадків вимушений вдаватися до антибіотикотерапії у кожній другій дитині з підозрою на ранню неонатальну інфекцію, збільшуючи, таким чином, кількість пацієнтів, яким вона не була показана.

Особливі труднощі у виявленні інфекційної патології неонатолог відчуває, коли в новонародженого виявляються чинники схильності до інфекції та, водночас, клінічні прояви, які можуть визначатися інфекційно-запальним процесом і захворюваннями, котрі його мімікують. Особливо важко це клінічне завдання вирішується, коли вказана ситуація виникає наприкінці першого – на початку другого дня життя. Це частково пояснюється тим, що у цей період життя дитини спостерігається природне зниження у крові таких маркерів запалення як інтерлейкін-6 і -8, а синтез С-реактивного білку є ще недостатнім для досягнення клінічно значущої концентрації.

Враховуючи викладене вище, раннє виявлення генералізації інфекційно-запальної патології у новонароджених перших двох діб життя представляється актуальною та перспективною клінічною задачею, вирішення котрої дозволяє підвищити ефективність лікування таких хворих, перш за все, за рахунок раціонального підходу до проведення антибіотикотерапії. У зв'язку з цим, наводимо результати власних досліджень, проведених у даному напрямку.

Мета роботи: оптимізувати верифікацію сепсису раннього початку в новонароджених з метою раціональної антибіотикотерапії упродовж перших 48 годин життя

шляхом встановлення діагностичної цінності окремих імунологічних тестів.

Матеріал і методи дослідження. Методом простої послідовної вибірки сформована когорта зі 100 новонароджених віком 0-48 годин життя. Критеріями входження у дослідження виступали: вік 0-48 годин життя, безперервність набору пацієнтів, набір пацієнтів в одному пологодопоміжному закладі, наявність факторів схильності до раннього неонатального сепсису з боку матері та/або новонародженого, з урахуванням специфічних факторів схильності, наявність клінічних проявів органної дисфункції, котрі могли зумовлюватися як інфекційними, так і неінфекційними причинами.

Критеріями невходження з дослідження були: наявність факторів ризику СРП, окрім недоношеності, здійснення внутрішньоутробної профілактики інфекції, викликані стрептококом групи В, наявність природжених вад і аномалій розвитку, а також помилок обміну, наявність у сімейному анамнезі клінічно значущих спадкових захворювань, прояви яких можуть мімікрувати інфекцію.

Серед обстежених дітей хлопчиків було 57, дівчаток – 43; 51 пацієнт проживав у сільській місцевості, а у місті – 49 новонароджених.

За терміном гестації пацієнти розподілялися наступним чином: менше 37 тижнів – 34% новонароджених, з них 14 – із терміном гестації \leq 34 тижнів і 2 новонароджених – із терміном гестації 31 тиждень. Гестаційний вік більше 42 тижнів реєструвався лише у 2 новонароджених, а доношеними народилися 64% немовлят.

У результаті динамічного клінічного спостереження з урахуванням ретроспективних даних після виписки дитини зі стаціонару сформовано 2 клінічні групи порівняння. Першу (I) сформували 36 новонароджених, у яких підтверджений ранній неонатальний сепсис за даними комісійної ретроспективної оцінки історії розвитку новонародженого. До другої (II) групи порівняння увійшли 64 дитини, у яких при комісійній ретроспективній оцінці історії розвитку наявність СРП спростовано. За основними клінічними характеристиками сформовані групи були зіставлювані (табл.1).

Таблиця 1

Загальна характеристика груп порівняння (%)

Клінічні групи	Кількість дітей	Стать		Місце проживання		Повна сім'я
		Хлопч.	Дівчат.	Місто	Село	
I група	36	66,7±7,8	33,3±7,8	50,6±8,3	49,4±8,3	77,8±6,9
II група	64	50,0±6,2	50,0±6,2	48,4±6,2	51,6±6,2	81,3±4,9
P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: P – критерій Ст'юдента

За наслідками захворювання спостерігалися наступні відмінності: у I клінічній групі виписано 8 дітей (8,3±4,6% випадків), переведено до неонатального центру 28 пацієнтів (77,8±6,9%), з них померло 5 хворих (13,9±5,6%). У II

групі порівняння ці показники відповідно становили: 79,7±5,0% (P<0,0001), 20,3±5,0% (P<0,001) та жодна дитина не померла.

Усім новонародженим проведено всебічне обстеження. Аналіз отриманих результатів здійснювався у паралельних групах методом «випадок-контроль». Дизайн обстеження включав виявлення у загальній когорті дітей клініко-анамнестичних і параклінічних показників, які асоціювали з наявністю інфекційно-запальних захворювань. Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів "STATISTICA" StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Оцінка діагностичної цінності тестів передбачала визначення чутливості (ЧТ), специфічності (СТ), позитивної і негативної передбачуваної цінності (ППЦ, НПЦ). Оцінка ризику реалізації події проводилась з урахуванням величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ) із визначенням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Ефективність проведеного лікування оцінювали з урахуванням зниження атрибутивного (ЗАР) та відносного (ЗВР), а також урахуванням кількості хворих, яких слід пролікувати для отримання одного позитивного результату.

Результати та їх обговорення. Враховуючи те, що імунна відповідь організму дитини на вторгнення збудника багато в чому визначається Т-лімфоцитами, представлялося доцільним вивчити діагностичну цінність вмісту CD₃, CD₄ і CD₈- лімфоцитів у периферичній крові у виявленні ранньої неонатальної інфекції в обстежених дітей (табл. 2).

Таблиця 2

Діагностична цінність вмісту у крові CD₃, CD₄ і CD₈- лімфоцитів для верифікації ранньої неонатальної інфекції

Показники	ЧТ(%)	СТ(%)	ППЦ(%)	НПЦ(%)	ВП(+)	ВП(-)
CD3 >1,5 Г/л	66,7	40,0	52,6	54,6	1,2	1,1
CD4 >1,0 Г/л	74,3	66,7	69,9	71,4	2,2	2,6
CD8 >0,5 Г/л	80,0	33,3	54,5	62,5	1,2	1,7
CD4/CD8 <1,5 у.о.	57,1	66,7	63,2	60,9	1,7	1,5

Одержані дані дають підстави вважати, що вміст Т-лімфоцитів та субпопуляцій, функція яких асоціює з хелперною та супресорно/цитотоксичною, при даній точці розподілу не володів діагностичною цінністю у підтвердженні СРП упродовж перших 48 годин життя новонароджених. У цілому, це відображує, напевне, участь даних імунокомпетентних клітин у розвитку як інфекційної, так і неінфекційної патології.

Всупереч недостатній діагностичній цінності показників абсолютного вмісту CD- лімфоцитів у крові у виявленні раннього неонатального сепсису, перевищення абсолютного вмісту CD4-клітин >1,0 г/л та зменшення імунорегуляторного індексу <1,5 у.о. вірогідно асоціювали з ризиком його реалізації. При перевищенні вмісту у крові CD4-

лімфоцитів >1,0 г/л показники ризику СРП становили: СШ 5,8 (95%ДІ 3,2 -10,6), ВР 2,4 (95%ДІ 1,8 – 3,3) при АР – 0,41. Зниження ІРІ <1,5 у.о. асоціювало з наступними показниками ризику раннього неонатального сепсису: СШ 2,7 (95% ДІ 1,5 – 4,7), ВР 1,6 (95%ДІ 1,2 – 2,2) при АР 0,24.

У таблиці 3 наведені імуногістохімічні показники киснезалежної мікробіцидності нейтрофілів крові, за даними НСТ-тесту, що відображують завершеність фагоцитозу в обстежених новонароджених. Використовуючи розподільчі точки для спонтанного НСТ-тесту <0,2 у.о., стимульованого <0,3 у.о., для дихального резерву – відгемні величини, а для індексу стимуляції – показник <1,0 у.о., нами визначені специфічність і чутливість тесту, а також його передбачувану цінність.

Таблиця 3

Діагностична цінність показників киснезалежної мікробіцидності нейтрофілів крові для верифікації ранньої неонатальної інфекції

Показники	ЧТ(%)	СТ(%)	ППЦ(%)	НПЦ(%)	ВП(+)	ВП(-)
НСТспонтанний <0,2 у.о.	47,2	62,3	55,6	54,1	1,2	1,2
НСТстимульований <0,3 у.о.	55,5	57,4	56,6	56,3	1,3	1,3
Відгемний дихальний резерв	36,1	70,5	55,0	52,5	1,2	1,1
Індекс стимуляції <1,0 у.о.	36,1	68,9	53,7	51,9	1,1	1,1

Отже, попри центральну роль нейтрофільних гранулоцитів крові у розвитку ранньої неонатальної інфекції [27], показники киснезалежного метаболізму даних ефекторних клітин, мабуть, недоцільно використовувати як діагностичний тест по виявленню СРП. Про це також свідчить і те, що нами не виявлено вірогідних ризиків генералізації інфекційно-запального процесу в обстежених новонароджених за наявності в них наведених вище показників киснезалежної мікробіцидності нейтрофілів крові.

Отже, використані імунологічні показники при обраних точках розподілу, всупереч їх асоціації з вірогідним ризиком раннього неонатального сепсису, не володіли необхідною діагностичною цінністю для того, щоб їх можна було самостійно використати для підтвердження або спростування СРП. Це ж слід віднести навіть до високих концентрацій у крові таких «модних» показників запалення, як інтерлейкіни-6 і-8 та С-реактивний білок (табл. 4).

Таблиця 4

Діагностична цінність вмісту у сироватці крові ІЛ-6, ІЛ-8 і С-РБ для верифікації ранньої неонатальної інфекції

Показники	ЧТ(%)	СТ(%)	ППЦ(%)	НПЦ(%)	ВП(+)	ВП(-)
ІЛ-6 >60,0 пг/мл	22,6	84,6	59,5	52,2	1,5	1,1
ІЛ-8 >70,0 пг/мл	34,5	69,8	53,3	51,6	1,1	1,1
С-РБ >60,0 мг/л	31,2	83,8	65,8	54,9	1,9	1,2

Отримані дані дають підстави вважати, що тільки високі показники вмісту інтерлейкінів-6 і -8 та С-реактивного білку у сироватці крові дозволяють непрямо свідчити із помірною специфічністю про наявність генералізованого інфекційно-запального захворювання в новонароджених наприкінці першої – на початку другої доби життя. При цьому слід відмітити, що тільки підвищення вмісту С-РБ у сироватці крові >60,0 мг/л вказувало на ризик наявності в дитини інфекційно-запального захворювання: СШ 1,9 (95%ДІ 1,0 – 3,4).

Водночас варто відмітити, що в когорті обстежених дітей нормальні показники вмісту ІЛ-6,-8, а також С-реактивного білку не можуть бути самостійно використаними з метою спростування раннього неонатального сепсису через низьку діагностичну цінність тесту (табл. 5).

Таблиця 5

Діагностична цінність вмісту у сироватці крові ІЛ-6, ІЛ-8 і С-РБ для спростування сепсису раннього початку

Показники	ЧТ(%)	СТ(%)	ППЦ(%)	НПЦ(%)	ВП(+)	ВП(-)
ІЛ-6 <20,0 пг/мл	57,7	48,4	52,8	53,4	1,1	1,1
ІЛ-8 <20,0 пг/мл	28,3	69,0	47,7	49,0	0,9	0,9
С-РБ <10,0 мг/л	14,3	93,8	69,7	52,3	2,3	1,1

Низькі показники як позитивного, так і негативного відношення правдоподібності використаних імунологічних тестів демонструють, що їх недоцільно самостійно використовувати для спростування СРП в обстежених. Указаний висновок дисонує з даними літератури [28-30], проте може пояснюватися тим, що наприкінці першого – на початку другого дня життя у новонароджених спостерігається фізіологічне «перехрестя» у синтезі ІЛ-6 та С-РБ, а ІЛ-8 у цей період життя не тільки знижується у сироватці крові фізіологічно, але його концентрація багато в чому визначається тяжкістю порушення загального стану організму незалежно від того, чи він викликаний інфекційним або неінфекційним чинником.

Одним із доступних і часто вживаних тестів по діагностиці внутрішньоутробного інфікування є цитологічне дослідження аспірату з шлунку. За наявності більше 5 лейкоцитів у полі зору при великому збільшенні ухвалюється рішення про наявність внутрішньоутробного інфікування. Оцінка даного діагностичного тесту по виявленню СРП в обстежених новонароджених показала, що його чутливість становила 50,0%, специфічність – 96,6%, ППЦ – 93,6% і НПЦ – 65,9% при ВП (+) – 14,7 та ВП(-) – 1,9.

Отримані дані дають підстави вважати, що вказаний тест не можна використовувати як скринінговий у виявленні раннього неонатального сепсису через високу частоту виникнення хибнонегативних результатів і низьку негативну передбачувану цінність. За відсутності лейкоцитів у шлунковому аспіраті новонародженого спростування СРП є можливим з чутливістю 96,6% і специфічністю – 50,0%. Отримані дані дають підстави вважати, що

тест може бути використаний як скринінговий (НПЦ – 93,6%), проте його застосування супроводжується хибно позитивними результатами у кожній другій дитини.

Таким чином, аналіз діагностичної цінності окремих імунологічних тестів у верифікації раннього неонатального сепсису показав, що всі вони переважно володіли помірною специфічністю, проте їх використання сполучається із високою частотою виникнення хибнонегативних результатів за низьких значень прогностичної цінності негативного тесту. Виходячи з цього, з урахуванням відношення правдоподібності, можна стверджувати, що жоден із них не можна використовувати самостійно для підтвердження чи особливо спростування раннього неонатального сепсису. У зв'язку з цим, дані тести дозволяють скоріше виправдати призначення антибіотиків у новонароджених із підозрою на ранній неонатальний сепсис, ніж дати підстави не здійснювати їм антибактеріальну терапію при станах, які його імітують. Дійсно, вказана діагностична цінність наведених імунологічних маркерів неонатального сепсису у перші дві доби життя дитини не може задовільнити неонатологів та примушує проводити пошук нових, більш інформативних біомаркерів ранньої генералізованої інфекції. Так, згідно літературних даних [31-34] використання з даною метою вмісту у крові прокальцитоніну володіє достатньо високою для популяційних досліджень чутливістю – 81% (74-87%) та специфічністю – 79% (69-87%). Проте його цінність у конкретному випадку окремого хворого знижується через те, що його підвищений вміст у крові новонароджених є можливим за низьки неінфекційних захворювань, які повсякчас трапляються у перші доби життя дитини та можуть імітувати сепсис (респіраторний дистрес-синдром, внутрішньошлункові крововиливи, нестабільність гемодинаміки тощо). У зв'язку з цим, для виявлення сепсису новонароджених прокальцитонін рекомендують визначати паралельно із С-реактивним білком, оскільки дану комбінацію на даний час вважають своєрідним «золотим стандартом» у неонатології.

Перспективним у плані виявлення раннього неонатального сепсису можна вважати також визначення у крові новонароджених пресепсину, рівень якого зростає вже впродовж перших 1,5-2 години після індукції фагоцитозу. Чутливість і специфічність даного тесту у виявленні раннього сепсису новонароджених становлять у середньому 80%, тобто ймовірність виникнення як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів даного тесту існує у кожній п'ятій дитини. Наведена діагностична цінність прокальцитоніну і пресепсину у виявленні раннього неонатального сепсису вимагає дослідників шукати більш інформативні біомаркери, та поки вони не виправдають сподівань, покладених на «золотий стандарт» у клініці, діагностувати дану патологію з позиції інтегральної оцінки показників комп-

лексного обстеження новонароджених, зокрема, у вигляді концепції PIRO.

Висновок. Імунологічні показники запальної відповіді не можуть бути використані як самостійні тести для виявлення раннього неонатального сепсису через низьку чутливість, недостатню прогностичну цінність негативного результату і низьке співвідношення правдоподібності, хоча і вказують на вірогідний ризик її виникнення.

Література

1. Шунько Е.Е., Ханес Г.С., Лакша О.Т. Перинатальний сепсис. Епидемиологія, патофізіологія, діагностика, клініка, інтенсивна терапія, профілактика. Учебно-методическое пособие. К: Рутенія.2001. 64 с.
2. Escobar G.J., Li D.K., Armstrong U.A., Gardner U.N., Folck B.F., Verdi J.E. et al. Neonatal sepsis workups in babies ≥ 2000 grams at birth population-based study. *Pediatrics*. 2000;106: 256-63.
3. Escobar G.J. Effect of the systemic inflammatory response on biochemical markers of Neonatal Bacterial Infection. A fresh look at old confounders. *Clin Chem*. 2003;49:21-2.
4. Rubin L.G., Sanchez P.J., Siegel J., Levine G., Saiman L., and Jarvis R. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis; a survey of Neonatologists' Practices. *Pediatrics*.2002;110(4):42.
5. Barlow G., Nathwani D. Is antibiotic resistance a problem? A practical guide for hospital clinicians. *Postgrad Med J*. 2005;81:680-92.
6. Chowdhary G., Dutta S. and Narang A. Randomized Controlled trial of 7-Day vs 14-day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Ped*. 2006;52(6):427-32.
7. Jauregui F., Carton M., Panel P., Foucaud P., Butel M.J. and Doucet-Populaire F. Effect of Intrapartum Penicillin Prophylaxis on Interstitial Bacterial Colonization in Infants. *J Clin Immunol*. 2004;42(11):5184-188.
8. Glasgow T.S., Young P.C., Willin J., Kwok C., Stoddard G. et al. Association of Intrapartum Antibiotic Exposure and Late-Onset Serious Bacterial Infection in Infants. *Pediatrics*.2005;116(3):696-702.
9. Alarcon A., Pena P., Salas S., Sancha M., Omenaca F. Neonatal Early Onset Escherichia Coli Sepsis: Trends in Incidence and Antimicrobial Resistance in the Era of Intrapartum Antimicrobial Prophylaxis *Pediatr Infect Dis*. 2004; 23(4):295-99.
10. Klinger G, Levy I, Sirota L, et al. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul; 201(1):38.e1-11.
11. Lin FY, Weisman LE, Azimi P, et al. Assessment of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Early-onset Group B Streptococcal Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Sep. 30(9):759-63.
12. Srinivasan L, Kirpalani H, Cotten CM. Elucidating the role of genomics in neonatal sepsis. *Semin Perinatol*. 2015 Dec; 39

- (8):611-6.
13. Groer MW, Gregory KE, Louis-Jacques A, Thibeau S, Walker WA. The very low birth weight infant microbiome and childhood health. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015 Dec 10.
 14. Van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Macielek MA, Fleer A, Krediet TG. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology*. 2010; 97(1):22-8.
 15. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Jun; 21(3):223-7.
 16. [Guideline] American Academy of Pediatrics. Red Book 2003. 26th ed. 2003. 117-123, 237-43, 561-73, 584-91.
 17. [Guideline] Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2002 Aug 16. 51(RR-11):1-22.
 18. Chiesa C., Panero A., Osborn J.F., Simonetti A.F. and Pacifico L. Diagnostic of Neonatal sepsis: A clinical and Laboratory Challenge. *Clin Chemistry*. 2003; 50:279-87.
 19. Schrag S.J., Zell E.R., Lynfield R., Reome A., Arnold K.E. et al. A Population-Based Comparison of Strategies to prevent Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Neonates. *NEJM*. 2002; 347(4):233-39.
 20. Bacbar C.J. and Kanto W.P. Implementing new GBS guidelines requires coordinated care. *AAP News*. 2003; 22(2):79-84.
 21. Edward R.R., Duff P. Intrapartum Antibiotic Prophylaxis: Making and Evidence – Based Selection. *Pediatrics*. 2006; 117:255-56.
 22. Stoll B.J. Infections of the Neonatal Infant. In: Nelson Textbook of Pediatrics (Ed. By Kliegman R.H., Behrman R.E., Jenson H.B., Starton B.F.):18th Ed., Saunders. 2007. p.794-811.
 23. Ng P.C. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child. Fetal and Neonatal Edition*. 2004; 87:229.
 24. Mishra A.R., Jacobs S.E., Doyle L.W. and Garland S.H. Newer approaches to the diagnosis of early onset Neonatal Sepsis. *Arch Dis Child. Fetal and Neonatal Edition*. 2006; 91:208-12.
 25. Baron R.H., Baron M.J. and Perla M.A. Pathology of Sepsis. Are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell and Molecules Biology*. 2006; 34:129-34.
 26. Recent J.L. and Abraham E. The last 100 years of Sepsis. *Am J Respir And Crit Care med*. 2006; 173:256-63.
 27. Remick D.G. Pathophysiology of sepsis. *Amer J Pathology*. 2007; 170:1435-444.
 28. Jankorich C., Veljkovich D., Pasic S., Raconjac Z., Jevtic D., Martic J. C-reactive protein and cytokines in the diagnosis of neonatal sepsis. *Med Pregl*. 2006; 56(11-12):545-49.
 29. Tapiz A.A., Ergenekon E., Erbas D., Oktem M., Demirel N. et al. Interleukin-6 and Nitric Oxide Levels in neonatal sepsis. *Turk J Med Sci*. 2007; 37(5):261-66.
 30. Kocabas E., Sarikcioglu A., Aksaray N., Seydaoglu G., Seyhun Y. and Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr*. 2007; 49(1):7-20.
 31. McAllister K., Sheridan-Pereira M., O'Sullivan N. et al. Clinical utility of using C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers for novel neonatal sepsis diagnostic platform (ASCMicroPlat). *Critical Care*. 2012; 16 (Suppl. 3):106.
 32. Белобородова Н.В. Сепсис: новый взгляд на проблему. *Терапевтический архив*. 2013; 11:82-90.
 33. Павлушкина Л.В., Черновская Е.А., Дмитриева И.Б., Белобородова Н.В. Биомаркеры в клинической практике. *Поликлиника*. 2013; (4-1):10-14.
 34. Arunachalam A.R., Pammi M. Biomarkers in early-onset neonatal sepsis: An Update. *Ann Clin Med Microbio*. 2015; 1-2:1007-12.

References

1. Shun'ko E.E., Khanes G.S., Laksha O.T. Perinatal'nyy sepsis. Epidemiologiya, patofiziologiya, diagnostika, klinika, intensivnaya terapiya, profilaktika. Uchebno-metodicheskoe posobie. K: Ruteniya. 2001. 64 s.
2. Escobar G.J., Li D.K., Armstrong U.A., Gardner U.N., Folck B.F., Verdi J.E. et al. Neonatal sepsis workups in babies ≥ 2000 grams at birth population-based study. *Pediatrics*. 2000; 106: 256-63.
3. Escobar G.J. Effect of the systemic inflammatory response on biochemical markers of Neonatal Bacterial Infection. A fresh look at old confounders. *Clin Chem*. 2003; 49:21-2.
4. Rubin L.G., Sanchez P.J., Siegel J., Levine G., Saiman L., and Jarvis R. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis; a survey of Neonatologists' Practices. *Pediatrics*. 2002; 110(4):42.
5. Barlow G., Nathwani D. Is antibiotic resistance a problem? A practical guide for hospital clinicians. *Postgrad Med J*. 2005; 81:680-92.
6. Chowdhary G., Dutta S. and Narang A. Randomized Controlled trial of 7-Day vs 14-day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Ped*. 2006; 52(6):427-32.
7. Jauregui F., Carton M., Panel P., Foucaud P., Butel M.J. and Doucet-Populaire F. Effect of Intrapartum Penicillin Prophylaxis on Interstitial Bacterial Colonization in Infants. *J Clin Immunol*. 2004; 42(11):5184-188.
8. Glasgow T.S., Young P.C., Willin J., Kwok C., Stoddard G. et al. Association of Intrapartum Antibiotic Exposure and Late-Onset Serious Bacterial Infection in Infants. *Pediatrics*. 2005; 116(3):696-702.
9. Alarcon A., Pena P., Salas S., Sancha M., Omenaca F. Neonatal Early Onset Escherichia Coli Sepsis: Trends in Incidence and Antimicrobial Resistance in the Era of Intrapartum Antimicrobial Prophylaxis. *Pediatr Infect Dis*. 2004; 23(4):295-99.
10. Klinger G., Levy I, Sirota L, et al. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul; 201(1):38.e1-11.

11. Lin FY, Weisman LE, Azimi P, et al. Assessment of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Early-onset Group B Streptococcal Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Sep; 30(9):759-63.
12. Srinivasan L, Kirpalani H, Cotten CM. Elucidating the role of genomics in neonatal sepsis. *Semin Perinatol.* 2015 Dec; 39(8):611-6.
13. Groer MW, Gregory KE, Louis-Jacques A, Thibeau S, Walker WA. The very low birth weight infant microbiome and childhood health. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015 Dec 10.
14. Van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Macielek MA, Fler A, Krediet TG. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology.* 2010; 97(1):22-8.
15. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008 Jun; 21(3):223-7.
16. [Guideline] American Academy of Pediatrics. Red Book 2003. 26th ed. 2003. 117-123, 237-43, 561-73, 584-91.
17. [Guideline] Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2002 Aug 16. 51(RR-11):1-22.
18. Chiesa C., Panero A., Osborn J.F., Simonetti A.F. and Pacifico L. Diagnostic of Neonatal sepsis: A clinical and Laboratory Challenge. *Clin Chemistry.* 2003; 50:279-87.
19. Schrag S.J., Zell E.R., Lynfield R., Reome A., Arnold K.E. et al. A Population-Based Comparison of Strategies to prevent Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Neonates. *NEJM.* 2002; 347(4):233-39.
20. Bacbar C.J. and Kanto W.P. Implementing new GBS guidelines requires coordinated care. *AAP News.* 2003; 22(2):79-84.
21. Edward R.R., Duff P. Intrapartum Antibiotic Prophylaxis: Making and Evidence – Based Selection. *Pediatrics.* 2006; 117:255-56.
22. Stoll B.J. Infections of the Neonatal Infant. In: Nelson Textbook of Pediatrics (Ed. By Kliegman R.H., Behrman R.E., Jenson H.B., Starton B.F.): 18th Ed., Saunders. 2007. p.794-811.
23. Ng P.C. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child. Fetal and Neonatal Edition.* 2004; 87:229.
24. Mishra A.R., Jacobs S.E., Doyle L.W. and Garland S.H. Newer approaches to the diagnosis of early onset Neonatal Sepsis. *Arch Dis Child. Fetal and Neonatal Edition.* 2006; 91:208-12.
25. Baron R.H., Baron M.J. and Perla M.A. Pathology of Sepsis. Are we still asking the same questions? *Am J Respir cell and molecules biology.* 2006; 34:129-34.
26. Recent J.L. and Abraham E. The last 100 years of Sepsis. *Am J Respir And Crit Care med.* 2006; 173:256-63.
27. Remick D.G. Pathophysiology of sepsis. *Amer J Pathology.* 2007; 170:1435-444.
28. Jankorich C., Veljkovich D., Pasic S., Raconjac Z., Jevtic D., Martic J. C-reactive protein and cytokines in the diagnosis of neonatal sepsis. *Med Pregl.* 2006; 56(11-12):545-49.
29. Tapiz A.A., Ergenekon E., Erbas D., Oktem M., Demirel N. et al. Interleukin-6 and Nitric Oxide Levels in neonatal sepsis. *Turk J Med Sci.* 2007; 37(5):261-66.
30. Kocabas E., Sarikcioglu A., Aksaray N., Seydaoglu G., Seyhun Y. and Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr.* 2007; 49(1):7-20.
31. McAllister K., Sheridan-Pereira M., O'Sullivan N. et al. Clinical utility of using C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers for novel neonatal sepsis diagnostic platform (ASCMicroPlat). *Critical Care.* 2012; 16 (Suppl. 3):106.
32. Beloborodova N.V. Sepsis: novyy vzglyad na problemu. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2013; 11:82-90.
33. Pavlushkina L.V., Chernovskaya E.A., Dmitrieva I.B., Beloborodova N.V. Biomarkery v klinicheskoy praktike. *Poliklinika.* 2013; (4-1):10-14.
34. Arunachalam A.R., Pammi M. Biomarkers in early-onset neonatal sepsis: An Update. *Ann Clin Med Microbio.* 2015; 1-2:1007-12.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Констянтинівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб; тел. 0506553988; e-mail: koloskov-elena@yandex.ua; Адреса: 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.

Безруков Леонід Олексійович – д.мед.н., професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб. Адреса: 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.

Власова Олена Василівна - к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб; тел. 0501760353; e-mail: vlasova_mk@mail.ru; Адреса: 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.

© Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, О.В. Власова, 2017