

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ КОМПЛЕКСНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА НЕОНАТАЛЬНИЙ СЕПСИС

Власова О. В., Колюбакіна Л. В.

ВСТУП

На частоту виникнення сепсису, характер його перебігу та наслідки захворювання впливають численні фактори, зокрема екологічна обстановка в місцях проживання батьків хворих дітей¹. Несприятливий вплив факторів зовнішнього середовища, особливо у сенситивні періоди внутрішньоутробного розвитку плоду, може спричиняти структурні, метаболічні і генетичні зміни, які підвищують схильність до інфекційних захворювань після народження дитини². Імуноксичність ксенобіотиків призводить до пошкодження функціонального стану вродженого і адаптивного імунітету, а порушення балансу активації / супресії – до реакцій гіперчутливості³. Ризик патогенного ефекту несприятливих факторів зовнішнього середовища посилюється особливостями токсико-кінетики, змінами функціонального стану плаценти і метаболізму ксенобіотиків в умовах екологічного пресингу, де вони виступають чинниками схильності⁴. Відмічено, що за рахунок ефекту біоаккумуляції у тканинах жінки поллютантів зовнішнього середовища та вивільнення їх з депо під час вагітності, їх вміст у пуповинній крові плоду може перевищувати для нього поріг безпечності навіть у тих випадках, коли у вагітної відсутні клінічні прояви їх патогенного впливу^{5,6}.

¹ Sly PD, Flack F. Susceptibility of children to environmental pollutants. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1140:163-83. doi: 10.1196/annals.1454.017

² Yurdakok K. Environmental pollution and the fetus. *Journal of Pediatric and neonatal individualized medicine.* 2012;1(1):33-42. doi: 10.7363/010116

³ Sajid M, Swaranjit Singh Cameotra. Immunomodulatory effect of xenobiotics. *J of Envir Immunol and Tox.* 2016. 3(1): 1-8

⁴ Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, Mohamed Gel D, Rabah A. Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women. *Int J Hyg Environ Health.* 2011;214(2):79-101. doi:10.1016/j.ijheh.2010.10.001

⁵ Iyengar GV, Rapp A. Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements. *Sci Total Environ.* 2001;280(1-3):221-238. doi:10.1016/s0048-9697(01)00827-0

⁶ Raghunath R, Tripathi RM, Sastry VN, Krishnamoorthy TM. Heavy metals in maternal and cord blood. *Sci Total Environ.* 2000;250(1-3):135-141. doi:10.1016/s0048-9697(00)00372-7

Тривале проживання батьків в місцях хронічного впливу несприятливих екологічних факторів низької інтенсивності може підвищувати ризик порушень запрограмованого розвитку плоду. Це може проявитися структурними аномаліями, передчасним народженням, а також у критичних ситуаціях позаутробного життя. Одним з таких критичних епізодів можна вважати сепсис новонароджених, який, згідно із викладеною вище гіпотезою, може вирізнятися за своїм перебігом у тих випадках, коли батьки проживають у більш сприятливій екологічній обстановці. Варто визнати, що підтвердження даної гіпотези отримано в численних дослідженнях у дорослих популяціях^{7,8}, які практично відсутні у дітей. Водночас такі дослідження є актуальними і перспективними.

1. Матеріал та методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 260 новонароджених дітей, хворих на неонатальний сепсис.

Критеріями включення були: інформаційна згода батьків на проведення дослідження; наявність у дитини діагностичних критеріїв сепсису; неонатальний період життя; постійне проживання батьків у місцях із визначеною величиною екологічного навантаження на організм факторів навколишнього середовища; перший день захворювання та інтенсивне лікування в відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

Критеріями невходження виступали: наявність у новонароджених уроджених вад розвитку; суттєві зміни принципів лікування сепсису новонароджених; наявність технічних моментів, які не дозволяли проведення комплексного обстеження новонароджених.

Діагностика і лікування неонатального сепсису здійснювалися згідно з рекомендаціями провідних неонатологів України^{9,10} з урахуванням міжнародних рекомендацій¹¹. Для дослідження брали

⁷ Sarmiento EJ, Moore JX, McClure LA, Griffin R., Al-Hamdan MZ, Wang HE. Fine Particulate Matter Pollution and Risk of Community-Acquired Sepsis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018,1: 818.

⁸ Rush B, Wiskar K, Fruhstorfer C, Celi LA, Walley KR. The Impact of Chronic Ozone and Particulate Air Pollution on Mortality in Patients With Sepsis Across the United States [published online ahead of print, 2018 Oct 7]. *J Intensive Care Med*. 2018;885066618804497. doi:10.1177/08850666 18804497

⁹ Неонатологія. Навчальний посібник. За ред. Т.К. Знамєнської. Київ : Асоціація неонатологів України; 2012, с. 644–651.

¹⁰ Неонатологія. Національний підручник. За ред. Є.Є. Шунько. Київ. 2015, с. 93-138

¹¹ World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Report by the Secretariat [Internet]. WHO Executive Board; 2017 [cited 2019 Jan 23]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-en.pdf

новонароджених з виставленим діагнозом «неонатальний сепсис». Групоформувальною ознакою комплексної оцінки тривалого навантаження на організм батьків новонароджених антропогенного забруднення повітря, води і ґрунту виступав запропонований коефіцієнт екологічного ризику (КЕР) з урахуванням екологічної обстановки в обласних центрах. Так, до першої клінічної групи (основної) увійшли 141 хворий на неонатальний сепсис, батьки яких постійно проживали (не менше 5 років) у місяцях із КЕР 2,0 і більше та з несприятливою екологічною характеристикою обласного центру. Ця клінічна група надалі буде визначатись як «основна». Другу групу (порівняння) сформували 119 новонароджених із сепсисом, батьки яких проживали постійно (не менше 5 років) на територіях із низьким ризиком несприятливого впливу наведених факторів зовнішнього середовища на їх організм (КЕР < 2,0). Ця клінічна група буде позначена як «група порівняння». Групи порівняння були співставимі.

2. Результати досліджень

Під час нашого дослідження виявлено характерні особливості сепсису новонароджених, батьки яких постійно проживали у місяцях підвищеного екологічного ризику, відносно тих хворих, родини яких знаходилися у більш сприятливій екологічній обстановці. Для більш точної характеристики нами наведена діагностична цінність даних відмінностей неонатального сепсису, для яких встановлені показники ризику реалізації екозалежного варіанту захворювання відносно групи порівняння.

У таблиці 1 наведені показники діагностичної інформативності деяких захворювань матерів, які проживали у місяцях підвищеного екологічного ризику.

Таблиця 1

Діагностична цінність материнських захворювань новонароджених у виявленні екозалежного варіанту неонатального сепсису

Захворювання матері	Діагностична цінність (95%ДІ)			
	чутливість тесту	специфічність тесту	Прогностична цінність	
			ІР	ВР
Залізодефіцитна анемія	37,7 (28,2-48,0)	96,4 (90,4-99,1)	91,3 (78,2-97,8)	60,7 (52,7-68,4)
Гіпертонічна хвороба	5,6 (2,0-12,1)	85,7 (77,2-91,9)	28,4 (10,5-52,6)	47,6 (40,1-55,2)
Часті ГРВІ	6,6 (2,6-13,4)	88,5 (80,6-94,0)	36,5 (15,5-62,0)	43,6 (41,2-56,2)

Таким чином, використання вказівок на присутність у матері наведених захворювань для верифікації екозалежного варіанту сепсису

новонароджених як самостійного тесту є невиправданим у зв'язку з високою частотою хибно негативних результатів (62,3% – 94,4%). В той же час висока прогностична цінність наявності анемії у матері дає змогу використовувати цей факт в комплексі з іншими діагностичними тестами для підтвердження вказаного варіанту сепсису. Так, за наявності у матерів анемії посттестова вірогідність наявності екозалежного варіанту сепсису зростала на 41,3%, а за її відсутності – знижувалася на 10,7%. Площа під ROC-кривою в цьому випадку склала 0,7, що свідчило про інформативність тесту. В інших випадках AUCROC наближувалась до 0,5, що свідчило про відсутність інформативності тесту.

Це припущення підтверджується показниками ризику лікування у новонароджених сепсису в новонароджених основної групи за наявності у матері вказаних захворювань (табл. 2). На протипагу цьому, гіпертензія і часті респіраторні захворювання знижували посттестову вірогідність цього відповідно на 21,9% та 13,5%.

Показники ризику реалізації сепсису в основній групі, тобто захворювання новонароджених, батьки яких проживали в місцях підвищеного екологічного ризику, за умови наявності в них наведених вище захворювань, наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники ризику реалізації сепсису першої клінічної групи у новонароджених

Захворювання матері	Співвідношення ризиків (95% ДІ)	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний ризик
Залізодефіцитна анемія	2,3 (0,82-6,6)	16,2 (5,2-50,0)	0,52
Гіпертонічна хвороба	0,36 (0,12-0,98)	0,54 (0,2-1,4)	-0,24
Частота ГРВІ	0,54 (0,3-1,5)	0,7 (0,3-1,8)	-0,15

Наведені дані дають підстави вважати, що наявність анемії у матері вірогідно підвищує розвиток сепсису основної групи, а виявлення в неї гіпертонії – вірогідно зменшує цей ризик.

На рисунку 1 наведені діагностична цінність порушень перебігу вагітності у виявленні сепсису основної групи у новонароджених.

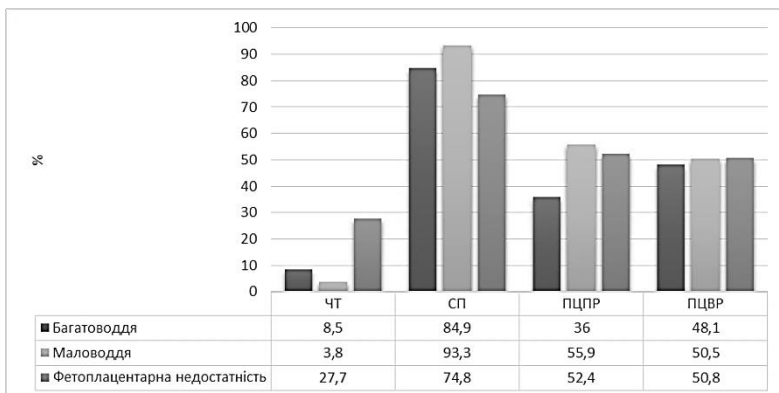


Рис. 1. Діагностичні критерії порушень вагітності у виявленні сепсису основної групи

Слід відмітити, що через низьку чутливість усіх тестів, відношення правдоподібності їх знаходилося біля значення 1,0, тоді як для клінічного тесту його нижня межа повинна бути не менше 2,0. Комплексна оцінка чутливості та специфічності тесту з урахуванням AUC ROC склала у всіх випадках приблизно 0,5. Це свідчило про відсутність інформативності представлених тестів у виявленні екозалежного варіанту сепсису. Навіть більше, багатоводдя в матері, яке у разі позитивного результату тесту характеризується відношенням правдоподібності 0,56, зменшує посттестову вірогідність сепсису основної групи на 14,0%.

У таблиці 3. наведені ризики реалізації сепсису основної групи за наявності наведених вище порушень перебігу вагітності.

Таблиця 3

Показники ризику розвитку сепсису першої групи при порушеннях перебігу вагітності

Захворювання матері	Співвідношення ризиків (95% ДІ)	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний ризик
Багатоводдя	0,52 (0,21-1,27)	0,69 (0,31-1,53)	-0,16
Маловоддя	1,29 (0,45-3,7)	1,13 (0,43-3,0)	0,06
Фетоплацентарна недостатність	1,14 (0,6-2,1)	1,10 (0,67-1,69)	0,03

Наведені дані дозволяють вважати, що жоден з наведених тестів не володів вірогідністю у встановленні ризику реалізації сепсису новонароджених основної групи, який асоціює з постійним проживанням батьків у місяцях підвищеного екологічного ризику.

У таблиці 4 наведена діагностична цінність факторів ризику розвитку раннього сепсису у виявленні екозалежного варіанту даного захворювання у новонароджених. Цей висновок зумовлений тим, що в їх 95% діагностичному інтервалі входили одночасно величини більше і менше одиниці

Таблиця 4

Діагностична цінність ризику розвитку раннього сепсису

Фактори ризику раннього сепсису	Діагностична цінність (95%ДІ)				ВП	
	чутливість у тесту	специфічність у тесту	Прогностична цінність		ІП	ВР
			ІП	ВР		
Гестація < 35 тиж.	73,6 (63,8-82)	42 (32,2-52,3)	55,9 (47-64,6)	61,4 (48,8-73)	1,3	0,60
Хоріон амніоніт	13,5 (7,5-21,8)	87,4 (79,2-93,2)	51,7 (31,5-71,6)	50,3 (42,6-57,9)	1,1	0,99
Безводний проміжок > 18 год.	28,4 (19,8-38,3)	79,8 (70,6-87,2)	58,4 (43,3-72,5)	52,7 (44,4-60,9)	1,4	0,90
Пієлонефрит	15,6 (9,1 -24,2)	88,2 (80,1-93,8)	56,9 (36,6-75,7)	51,1 (43,4-58,8)	1,3	0,96
Лихоманка в пологах $\geq 38^{\circ}\text{C}$	9,3 (4,3-16,9)	85,7 (77,2-91,9)	39,4 (19,9-61,7)	48,6 (41-56,2)	0,7	1,1

Як видно, загальновідомі фактори ризику розвитку раннього сепсису не володіють достатньою діагностичною силою у виявленні сепсису основної групи. Це пов'язано не тільки з тим, що при використанні вказівок на наявність у вагітних зазначених факторів ризику раннього сепсису у новонароджених як діагностичних тестів часто виникають хибно негативні результати (90,7% – 26,4%), але і з низькою прогностичною цінністю результатів тесту, що було суттєво нижче оптимального значення. Крім того, площа нижче кривої похибок у всіх випадках наближалась до показника 0,5, що вказувало на відсутність або надзвичайно слабку інформативність тестів. Дійсно, лише тривалий безводний період підвищує посттестову його ймовірність на 8,0%, а фебрильна лихоманка породіль знижує на 10,6%.

На рисунку 2 наведені показники ризику реалізації сепсису основної групи за наявності факторів ризику розвитку раннього неонатального сепсису у породіль.

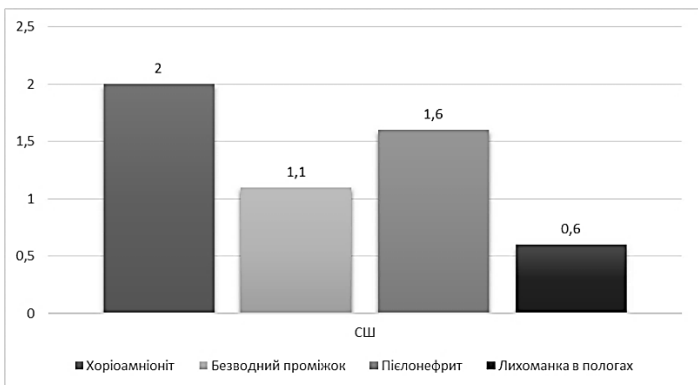


Рис. 2. Показники ризику реалізації сепсису в дітей основної групи за наявності факторів ризику розвитку даного захворювання у породіль

Таким чином, жоден з наведених тестів не свідчив про вірогідний ризик неонатального екозалежного варіанту сепсису в дітей, зумовленого проживанням сімей, які проживали в місцях з несприятливою екологічною характеристикою. Цей висновок повністю співпадає з вищевказаною оцінкою діагностичної інформативності представлених тестів.

У таблиці 5 наведена діагностична інформативність оцінки адаптації новонародженого за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині, а також оцінки респіраторних розладів за шкалою Довнеса.

Таблиця 5

Діагностична цінність оцінки адаптації новонародженого за шкалою Апгар та оцінки дихальних розладів за шкалою Довнеса

Оцінка новонародженого	Діагностична цінність (95%ДІ)				ВП	
	Чутливість тесту	Специфічність тесту	Прогностична цінність		ПР	ВР
			ПР	ВР		
За шкалою Апгар на 1 хв < 6 балів	45,6 (35,6-55,9)	67,5 (57,4-76,5)	58,4 (46,6-69,5)	55,4 (46,1-64,4)	1,4	0,8
За шкалою Апгар на 5 хв. < 6 балів	46,4 (36,3-56,7)	68,4 (58,3-77,3)	59,4 (47,7-70,5)	56,1 (46,8-65,0)	1,4	0,8
За шкалою Довнеса > 4 балів	52,3 (42,0-62,4)	76,4 (66,8-84,3)	68,9 (57,2-79,1)	61,6 (52,4-70,2)	2,2	0,6

Посттестова вірогідність сепсису у новонароджених основної групи підвищувалася за даної розділової точки оцінки адаптації новонароджених за шкалою Апгар на 1-й хвилині на 7,8%, по шкалі

Апгар на 5-й хвилині – на 9,5%, а при оцінці дихальних розладів за шкалою Довнеса – на 18,9%.

Отримані дані показали, що оцінка адаптації новонародженого за шкалою Апгар не володіє властивістю підтверджувати сепсис новонароджених основної групи у зв'язку з низькою чутливістю та виключати його в тих випадках, коли він відсутній, у зв'язку з низькою специфічністю. Також результати оцінки дихальних розладів за шкалою Довнеса при вказаній розподільчій точці володіють слабкою діагностичною інформативністю. Це підтверджено тим, що площа під кривою залежить від істинно позитивних результатів (чутливість після теста) від позитивного (1 – специфічність тесту) складала для тестів, які базувались на оцінці новонароджених за шкалою Апгар величину, близьку до 0,5, а для оцінки за шкалою Довнеса – 0,64. Це підтверджується також представленими показниками ризику екозалежного варіанту сепсису новонароджених, батьки яких проживали в місцях екологічного неблагополуччя (рис. 2).

На рисунку 3 наведені показники ризику розвитку сепсису в дітей основної групи при оцінці новонароджених за шкалою адаптації новонароджених Апгар і шкалою дихальних розладів Довнеса.

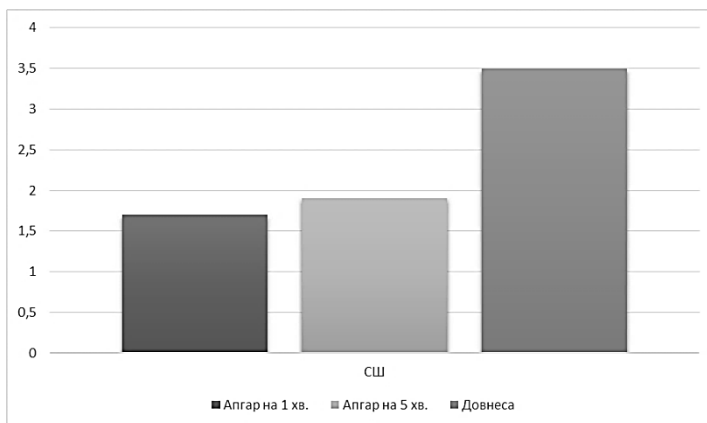


Рис. 3. Показники ризику виникнення сепсису у новонароджених основної групи

Оцінка новонародженого за шкалами	Співвідношення шансів (95% ДІ)
Апгар на 1 хв. < 6 балів	1,7 (0,98-3,1)
Апгар на 5 хв. < 6 балів	1,9 (1,1-3,3)
Довнеса > 4 балів	3,5 (1,9-6,5)

Наведені дані дають підстави вважати, що оцінка дихальних розладів новонароджених за шкалою Довнеса, при даній розподільчій точці, вказує на вірогідний ризик розвитку екозалежного варіанту сепсису в дітей, батьки яких постійно проживають в місцях підвищеного екологічного ризику. При цьому абсолютний ризик реалізації даної події за даними оцінки адаптації новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хвилині становив 1,4, на 5-й хвилині – 1,6, а при оцінці за шкалою Довнеса – 0,3.

Наявність у новонароджених у перші дні захворювання на сепсис гіпотермії свідчило про їх приналежність до основної клінічної групи з чутливістю тесту (ЧТ) – 6,5 (95%ДІ: 2,5–13,2)%, специфічністю (СТ) – 98,4 (95%ДІ: 93,5–99,9)%, передбачуваною цінністю позитивного результату (ПЦПР) – 80,2 (95%ДІ: 33,9–98,5)%. При цьому відношення правдоподібності даної події при позитивному результаті тесту (ВП+) становило 4,3, а посттестова вірогідність сепсису новонароджених основної групи (ПВ+) зросла на 20,3%.

Співвідношення шансів (СШ) у даному випадку становило 4,3 (95%ДІ: 0,7–24,7) при атрибутивному ризику (АР) події – 0,25. Всупереч цьому субфебрильна лихоманка була більш притаманна дітям, батьки яких проживали в екологічно сприятливішій обстановці. Так, підвищення температури тіла більше 38,0 °C у 1-й день захворювання на сепсис знижувало посттестову вірогідність приналежності хворих до основної клінічної групи на 22,0% при СШ – 2,4 (95%ДІ: 0,02–6,2).

Таким чином, гіпотермія була характерною у день захворювання на сепсис для дітей основної клінічної групи, а гіперпірексія – для хворих групи порівняння. Однак цей клінічний тест за високої специфічності (98,0%) володів високою частотою хибновід’ємних результатів (97,5%) та СШ при гіпотермії становило 2,4 (95%ДІ:0,02–6,2)

У таблиці 6 наведені показники інформативності змін кольору шкірних покривів, наявності набряків та склереми у 1-й день захворювання на сепсис дітей, які належать до основної клінічної групи.

Як випливає з наведених даних, усі наведені клінічні симптоми, у разі використання їх як тесту у виявленні екозалежного варіанту сепсису в дітей, батьки яких постійно проживають у місцях підвищеного екологічного ризику, характеризуються значною кількістю хибно-негативних та малою часткою хибно-позитивних результатів. Посттестова вірогідність розвитку даного захворювання зростає за наявності ціанозу на 9,4%, мармурового малюнку шкіри – на 9,5%, генералізованих набряків – на 9,6% та склереми – на 13,0%.

Отже, ці тести не володіли властивістю підтверджувати наявність сепсису у дітей основної групи, але вірогідно спростовували його, коли він був відсутній. Слід відмітити, що всі наведені тести володіли низькою передбаченою цінністю у відношенні цього варіанту сепсису, так і його відсутності.

Таблиця 6

Діагностична інформативність змін з боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини в перший день захворювання

Оцінка новонародженого	Діагностична цінність (95%ДІ)				ВП	
	чутливість тесту	специфічність тесту	Прогностична цінність		ПР	ВР
			ПР	ВР		
Ціаноз за центральним типом	35,7 (26,3-45,9)	75,6 (65,9-83,7)	59,4 (45,9-72)	54 (45,4-62,5)	1,5	0,8
Мотлінг шкіри	5,0 (1,6-11,3)	96,6 (90,7-99,3)	59,5 (22,7-90,4)	50,4 (43,1-57,7)	1,5	0,98
Набряки тіла	11,7 (6,1-19,7)	94,9 (88,5-98,3)	69,6 (42,7-89,3)	51,8 (44,3-59,2)	2,3	0,93
Склерема	5,8 (2-12,5)	96,6 (90,7-99,3)	63 (26,5-91,4)	50,6 (43,3-57,9)	1,7	0,97

Така характеристика діагностичної інформативності наведених тестів вказує на недоцільність їх самостійного використання як критеріїв сепсису новонароджених, батьки яких проживають в місцях екологічного неблагополуччя. Про це свідчать показники ризику наявності даного варіанту сепсису під час використання вказаних тестів, оскільки в 95% ДІ вони включають величини як більше, так і менше одиниці.

На рисунку 4 наведені показники ризику реалізації сепсису у дітей основної клінічної групи за наявності наведених вище клінічних симптомів.

Абсолютний ризик розвитку екозалежного варіанту неонатального сепсису першої клінічної групи становив за наявності в них ціанозу за центральним типом – 0,13, мотлінгу шкіри – 0,1, розповсюджених набряків – 0,14 і склереми – 0,14. Водночас, ураховуючи 95% діагностичні інтервали наведених показників ризику, слід визнати, що жоден з них не володів вірогідністю для виявлення екозалежного варіанту сепсису основної клінічної групи.

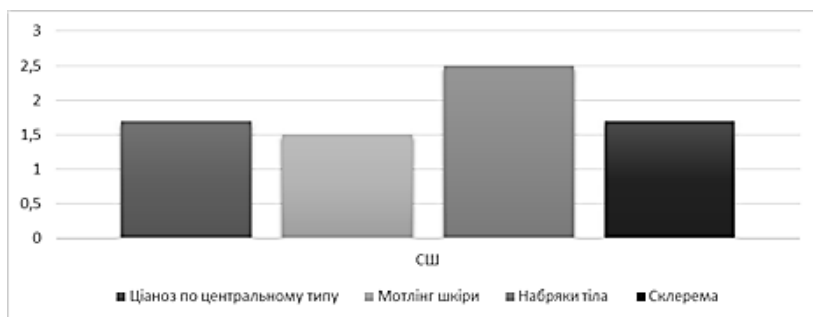


Рис. 4. Показники ризику екозалежного варіанту неонатального сепсису в основній групі

Клінічні симптоми	Співвідношення шансів (95% ДІ)
Ціаноз за центральним типом	1,7 (1,0-3,17)
Мотлінг шкіри	1,5 (0,4-6,1)
Набряки тіла	2,5 (0,8-7,3)
Склерема	1,7 (0,4-6,9)

Патологічні зміни з боку легень і серця у 1-й день захворювання на сепсис переважно не володіли достовірними чутливістю, специфічністю, передбачуваною цінністю, ані посттестовою вірогідністю позитивного та від'ємного результатів тесту у виявленні сепсису основної групи відносно хворих групи порівняння. Такі показники ризику даних тестів, як відношення шансів, відносний та абсолютний ризик також не призводили до позитивного результату.

Все ж слід відмітити, що наявність патологічного апное у 1-й день захворювання з низькою чутливістю тесту (5,7%), але високою його специфічністю (98,3%) свідчила про приналежність хворих на сепсис до основної клінічної групи. При цьому посттестова вірогідність даного за позитивного результату тесту зростала на 27,0%, але знижувалася за від'ємного результату тесту лише на 2,0%. Відношення шансів реалізації події хоча і становило 3,5 (95%ДІ: 0,61-19,8), але все ж не було статистично достовірним.

Дихальні розлади, які вимагали підключення ШВЛ до комплексу лікування хворих на сепсис, у 1-й день захворювання траплялися частіше у хворих основної клінічної групи (33,6%), ніж у групі порівняння (19,3%). Використання даного критерію як діагностичного тесту у виявленні екозалежного варіанту неонатального сепсису відрізнялося низькою чутливістю (33,6%) та помірною специфічністю (80,7%) при низькій передбачуваній цінності позитивного (63,5%) і від'ємного (54,9%) результату тесту. Посттестова вірогідність

реалізації події за позитивного результату даного тесту зростала на 13,5%, а за від'ємного результату знижувалася на 4,9%. Слід відмітити, що використання цього тесту для оцінки ризику наявності сепсису дітей основної групи показало його вірогідність: ВШ = 2,1 (95%ДІ: 1,1-4,0) при AP = 0,18.

Брадикардія у 1-й день захворювання на сепсис траплялася частіше в дітей основної групи (12,1%), ніж у групі порівняння (8,5%). Використання брадикардії як діагностичного тесту характеризувалося низькою чутливістю (12,1%) та високою специфічністю (91,5%) при передбачуваній цінності позитивного результату – 58,7 (95%ДІ: 35,2-79,6)% і за від'ємного результату тесту (ПЦВР) – 51,0 (95%ДІ: 43,4-58,4)%. Постгестова вірогідність за позитивного результату тесту зростала на 8,7% та майже не змінювалася за його від'ємних результатів. Показники ризику наявності сепсису основної групи були наступними: ВШ = 1,5 (95%ДІ: 0,6-3,7), ВР = 1,2 (95%ДІ: 0,5-2,8) при AP = 0,1.

Слід відмітити, що при збереженні в новонароджених на 3-й день лікування сепсису необхідності використання в комплексі інтенсивного лікування ШВЛ, а також брадикардії, їх діагностична цінність зростала.

Під час обстеження хворих на сепсис відмічено, що випадки порушення центральної гемодинаміки, зниження систолічного артеріального тиску (нижче 50,0 мм рт. ст.) і ознаки зниження перфузії периферії (симптом «білої плями» більше 3 сек.) у 1-й день захворювання на сепсис частіше мали місце у новонароджених І клінічної групи. У таблиці 7 наведені показники діагностичної цінності даних маркерів центральної і периферичної гемодинаміки у виявленні екозалежного варіанту неонатального сепсису, який асоціюється з постійним проживанням сімей у місцях підвищеного екологічного ризику.

Таблиця 7

**Діагностична цінність гемодинаміки
у встановленні екозалежного варіанту неонатального сепсису**

Показники гемодинаміки	Діагностична цінність (95%ДІ)				ВП	
	чутливість тесту	специфічність тесту	Прогностична цінність		ПР	ВР
			ПР	ВР		
Систолічний артеріальний тиск < 50 мм. рт. ст.	18,8 (11,6-27,9)	91,7 (84,4-96,3)	69,4 (48,6-85,7)	53,0 (45,3-60,6)	2,26	0,9
Симптом «Білої плями» > 3 сек.	26,4 (18,0-36,2)	85,6 (77-91,9)	64,7 (48-79,1)	53,7 (45,7-61,7)	1,83	0,9

Як впливає з наведених даних, використання наведених показників гемодинаміки як клінічних діагностичних тестів наближає їх до

загально визначених вимог (відношення правдоподібності $\geq 2,0$). Все ж при використанні даних показників як діагностичних тестів визначалася певна частика хибно-негативних результатів (81,2%) і незначна кількість хибно-позитивних відповідей (8,3%). Показник площі під ROC-кривою склав для місця основанийого на зниженні систолічного артеріального тиску – 0,66, а для симптому «білої плями» – 0,56.

Це свідчило про слабку інформативність тесту в першому випадку та відсутність інформативності в другому. Посттестова вірогідність сепсису основної клінічної групи за використання вказаного рівня систолічного артеріального тиску при позитивному результаті тесту підвищувалася на 19,3%. За позитивного результату тесту «білої плями» посттестова вірогідність реалізації події зростала на 14,7%.

На рисунку 5 наведені показники ризику наявності у новонароджених сепсису основної групи під час використання як діагностичних тестів наведених маркерів порушення гемодинаміки.

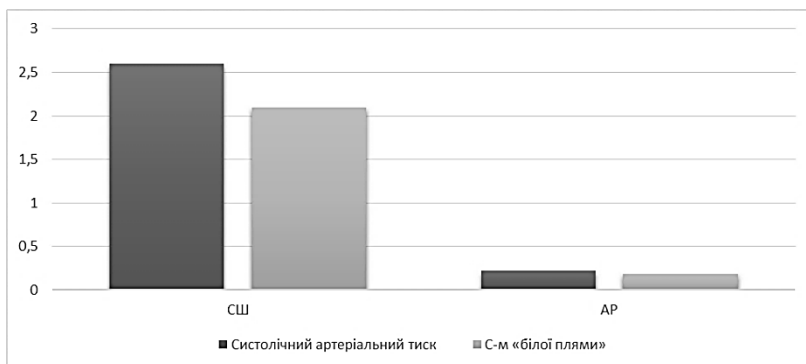


Рис. 5. Показники ризику маркерів порушення гемодинаміки

Показники гемодинаміки	Співвідношення шансів (95% ДІ)	Атрибутивний ризик
Систолічний артеріальний тиск < 50 мм рт. ст.	2,6 (1,1-6,1)	0,22
С-м «білої плями» > 3 сек.	2,1 (1,1-4,3)	0,18

Таким чином, наведені маркери порушення гемодинаміки у хворих на сепсис дозволяли їх використовувати для виявлення у тих випадках захворювання новонароджених, коли їх батьки тривалий час перебували в обстановці підвищеного екологічного ризику. В той же час варто визнати, що використання вказаних показників ураження

органів дихання і серцево-судинної системи як діагностичних тестів дозволяє підтвердити наявність екозалежного варіанту сепсису новонароджених, батьки яких проживають в місцях екологічного неблагополуччя (висока специфічність), але не виключити його через низьку чутливість. У зв'язку з цим для верифікації даного варіанту сепсису новонароджених дані тести слід використати одночасно з іншими клініко-лабораторними критеріями захворювання.

Одним з клінічних симптомів, який тісно пов'язаний з порушенням гемодинаміки у хворих на сепсис, служить олігурія. Наявність цього симптому з ЧТ = 23,9% і СТ = 83,0% свідчить про виникнення захворювання у дітей, чий процес внутрішньоутробного розвитку відбувався в умовах екологічного неблагополуччя. При позитивних результатах тесту посттестова вірогідність цієї події зростала на 8,4%.

Загалом використання клінічних проявів сепсису як тестів для виявлення випадків захворювання основної клінічної групи показало їх низьку чутливість і високу специфічність, тобто відображало їх клінічну виразність і тяжкість. Ці тести володіли високою чутливістю не визначення варіанту сепсису у дітей групи порівняння за фенотип сепсису основної групи, але в той же час їм була притаманна інша властивість – визначити варіант сепсису новонароджених, батьки яких проживали в місцях екологічного благополуччя. У зв'язку з цим представлялося доцільним визначити діагностичну інформативність і показники ризику результатів оцінки тяжкості обстежених хворих за допомогою використаних нами орієнтувально-прогностичних і діагностичних систем (табл. 8).

Наведені дані дозволяють вважати, що найвищою діагностичною інформативністю при даних розділових точках володіють результати оцінки стану новонароджених за системами SNAP, SOFA та PELOD. При використанні цих орієнтованих систем з вказаними роздільними точками може бути досягнутий найбільш оптимальний компроміс між чутливістю та специфічністю тесту. Так, показники AUC ROC (площа під ROC-кривою) склали відповідно для: CRIB – 0,62; SNAP – 0,78; SNAPII – 0,62; SNAPPEII – 0,55; PEMOD – 0,56; PELOD – 0,73; SOFA – 0,61.

Отже, висока інформативність тесту відмічена при даних розподільчих точках оцінки хворих, по системах SNAP (рис. 6) та PELOD, слабка – SNAPII та SOFA, та дуже слабка для CRIB, SNAPPEII, PEMOD. Посттестова вірогідність у виявленні екозалежного варіанту сепсису новонароджених, батьки яких постійно проживали в місцях підвищеного екологічного ризику, за позитивного результату тесту підвищувалася на: за шкалою SCRIB – на 11,1%, за системою SNAP – на 31,3%, шкалою SNAP II – на 10,3% та SNAPPE II – на 7,6%, PEMOD – на 12,0%, PELOD – на 22,2% та SOFA – на 19,6%. За

від'ємного результату тесту посттестова вірогідність події зменшувалася на: за шкалою CRIB – на 4,8%, за системою SNAP – на 13,9%, шкалою SNAP II – на 14,3% та SNAPPE II – на 3,6%, PEMOD – на 8,1%, PELOD – на 27,6% та SOFA – на 6,9%.

Таблиця 8

Діагностична цінність результатів комплексної оцінки тяжкості порушення стану хворих в перший день захворювання на сепсис

Орієнтувально-прогно стичні і діагностичні системи	Діагностична цінність (95%ДІ)				ВП	
	чутливість тесту	специфічність тесту	Прогностична цінність		ПР	ВР
			ПР	ВР		
CRIB ≥ 9 балів	36,6 (27,2-46,8)	76,7 (67,1-84,6)	61,1 (47,6-73,5)	54,7 (46,1-63,2)	1,6	0,82
SNAP ≥ 15 балів	50 (39,8-60,2)	88,5 (80,6-94,0)	81,3 (69,3-90,1)	63,9 (55,3-71,9)	4,3	0,56
SNAP II ≥ 10 балів	70 (60-78,8)	53,9 (43,6-63,9)	60,3 (50,8-69,3)	64,2 (53-74,4)	1,3	0,56
SNAPPE II ≥ 21 балів	36,6 (27,2-46,8)	73,1 (63,3-81,5)	57,6 (44,5-70,0)	53,3 (44,8-62,1)	1,4	0,87
PEMOD ≥ 8 балів	50 (39,8-60,2)	69,3 (59,3-78,2)	62 (50,4-72,6)	58,1 (48,7-67,1)	1,6	0,72
PELOD ≥ 9 балів	80 (70,8-87,3)	69,2 (59,1-78,1)	72,2 (62,9-80,3)	77,6 (67,5-85,7)	2,6	0,29
SOFA ≥ 5 балів	30 (21,2-40,0)	92,3 (85,5-96,7)	79,6 (63,2-91,0)	56,9 (48,9-64,6)	3,9	0,76

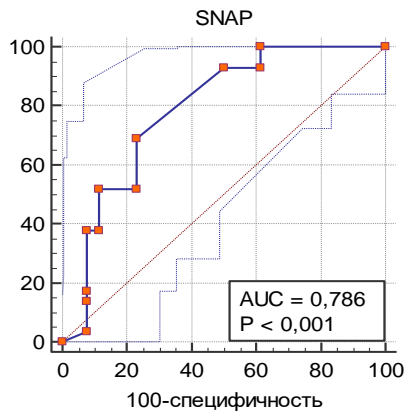


Рис. 6. Показник AUC ROC для орієнтувально-прогностичної шкали SNAP

Використання результатів оцінки тяжкості порушення стану хворих на 1-й день лікування сепсису як тесту оцінки ризику захворювання новонароджених від матерів, які проживали в місцях підвищеного екологічного ризику, показало у більшості випадків їх достовірність (рис. 7). Наведені дані дають підстави вважати, що використані показники тяжкості за усіма орієнтувальними системами, за винятком SNAPPE II, асоціюють із вірогідним ризиком сепсису новонароджених, батьки яких проживають у місцях екологічного неблагополуччя. Недостовірні ризики за системою SNAPPE II, можливо, пов'язані з тим, що багато новонароджених були поза раннього неонатального періоду.

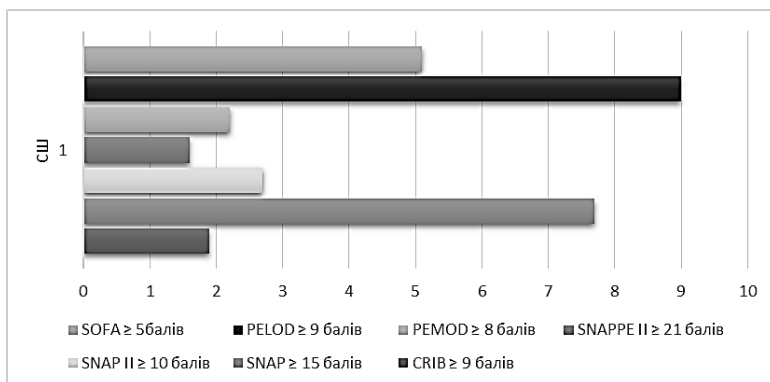


Рис. 7. Показники ризику результатів оцінки тяжкості порушення стану новонароджених в перший день захворювання

Орієнтовно-прогностичні та діагностичні системи	Співвідношення шансів (95% ДІ)
CRIB ≥ 9 балів	1,9 (1,0-3,5)
SNAP ≥ 15 балів	7,7 (3,7-15,9)
SNAP II ≥ 10 балів	2,7 (1,5-4,9)
SNAPPE II ≥ 21 балів	1,6 (9,9-2,9)
PEMOD ≥ 8 балів	2,2 (1,3-4,0)
PELOD ≥ 9 балів	9,0 (4,7-17,2)
SOFA ≥ 5 балів	5,1 (2,2-12,0)

Слід відмітити, що результати лабораторного обстеження новонароджених відіграють скромну роль у виявленні такого варіанту захворювання, яке розвилось в дітей під час постійного проживання батьків в несприятливій екологічній обстановці. Так, серед показників розгорнутого аналізу крові лише лейкопенія менше 5,0 Г/л у периферичній крові підвищувала посттестову вірогідність даної події на 13,3%. Проте відсутність лейкопенії не виключало можливість даного варіанту захворювання. Наявність лейкопенії крові з високою специфічністю (99,2%) та вкрай низькою чутливістю (2,2%) свідчила про розвиток сепсису основної групи. Відношення шансів у даному випадку становить 2,8 (95%ДІ 0,2-36,6).

У табл. 9 наведена діагностична інформативність показників біохімічного аналізу крові в обстежених дітей.

Таблиця 9

Діагностична інформативність біохімічних показників крові в перший день захворювання

Показники	Діагностична цінність (95%ДІ)				ВІ	
	чутливість тесту	специфічність тесту	Прогностична цінність		Р	ВР
			ПР	ВР		
Креатинін ≥ 100 мкмоль/л	45,8 (35,8-51,6)	64,3 (54,1-73,7)	56,2 (44,7-67,2)	54,3 (44,8-63,5)	1,3	0,8
Глюкоза крові $< 3,0$ ммоль/л	28,9 (39,8-60,2)	87 (78,8-92,9)	69 (52,8-82,3)	55,0 (46,9-62,9)	2,2	0,8
Кальцій крові(заг.) $< 1,2$ ммоль/л	30 (70,8-87,3)	50 (39,8-60,2)	61,5 (52,6-69,9)	71,4 (59,4-81,6)	1,6	0,4

Наведені показники порушення гомеостазу в цілому не володіють достатньою інформативністю для виявлення екозалежного варіанту сепсису новонароджених, який асоціює з проживанням сімей в місцях екологічного неблагополуччя. Підтвердженням цього є показник AUC ROC для тестів при даних розподільчих точках, що ґрунтувались на визначенні вмісту в крові новонароджених: креатиніну склав – 0,55, глюкози – 0,56 і кальцію – 0,4. Так, підвищення вмісту креатиніну у крові підвищувало посттестову вірогідність даної події лише на 6,2%, зниження вмісту глюкози – на 19,0%, гіпокальціємія – на 11,5%. За від'ємного результату тесту вірогідність даного захворювання знижувалася відповідно на 4,3%, 5,0% і 21,4%.

На рисунку 8 представлені показники ризику наведених вище біохімічних порушень у реалізації фенотипу сепсису I клінічної групи.

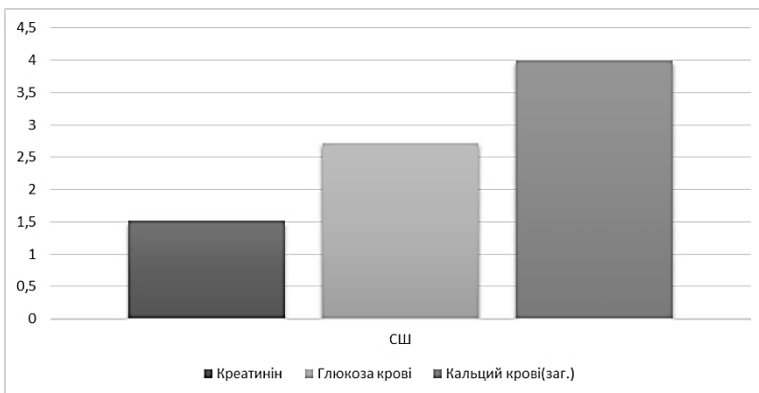


Рис. 8. Показники ризику біохімічних маркерів порушення гомеостазу новонароджених в перший день

Показники	Співвідношення шансів (95% ДІ)
Креатинін ≥100 мкмоль/л.	1,52 (0,9-2,7)
Глюкоза крові < 3 ммоль/л	2,72 (1,3-5,6)
Кальцій крові(заг.) < 1,2 ммоль/л	4,0 (2,1-7,5)

Таким чином, з урахуванням величини відношення шансів слід визнати, що лише наведений рівень гіпоглікемії та гіпокальціємії асоціюють з вірогідним ризиком реалізації варіанту неонатального сепсису, який формується при постійному проживанні сімей в місцях екологічного неблагополуччя. Абсолютний ризик даної характеристики сепсису становив, при використанні в якості тесту підвищеного рівня креатиніну – 0,1, гіпоглікемії – 0,24 і гіпокальціємії – 0,33.

Слід відмітити, що такі маркери системної запальної відповіді, як підвищений вміст інтерлейкінів – 6, -8, -10, пресепсину і С – реактивного протеїну в сироватці крові не володіли достатньою діагностичною специфічністю у виявленні екозалежного варіанту сепсису новонароджених, батьки яких тривало проживали в обстановці екологічного неблагополуччя. Ці імунологічні показники не асоціювали з вірогідним ризиком реалізації даної події. У таблиці 10 наведені показники діагностичної цінності вмісту імуноглобулінів основних класів у сироватці крові у виявленні сепсису новонароджених основної клінічної групи у 1-й день захворювання.

**Діагностична цінність вмісту імуноглобулінів А, G, М
у сироватці крові в перший день захворювання сепсисом**

Імуно-глобуліни класів	Діагностична цінність (95%ДІ)				ВП	
	чутливість тесту	специфічність тесту	Прогностична цінність		ПР	ВР
			ПР	ВР		
Ig A < 1,0 г/л	64,9 (54,7-74,2)	61,6 (51,3-71,2)	62,8 (52,7-72,2)	63,7 (53,3-73,2)	1,7	0,57
Ig G < 5,0 г/л	49,2 (39-59,4)	72,3 (62,4-80,8)	64 (52,2-74,6)	58,7 (49,5-67,0)	1,7	0,7
Ig M < 1,0 г/л	77,6 (68,1-85,4)	35,8 (26,4-46,0)	54,7 (46,1-63,1)	61,5 (47,8-74)	1,2	0,62

Наведені дані дають підстави вважати, що найбільшою діагностичною силою у виявленні сепсису новонароджених основної клінічної групи було зниження вмісту у крові імуноглобулінів класу А і G нижче наведених розділових точок. Так, показник площі під ROC-кривою для тестів оснований на визначенні в сироватці крові новонароджених Ig A склав 0,63, Ig G – 0,61 та Ig M – 0,57. Ця оцінка площі залежності істино позитивних результатів від хибно позитивних дозволяє зробити висновок про низьку інформативність тестів що базуються на визначенні в сироватці крові хворих на сепсис Ig A, Ig G, а також дуже слабку інформативність тесту, в основі якого визначення у хворих на сепсис Ig M. Посттестова вірогідність реалізації події за позитивного результату тесту зростала: для імуноглобуліну А на 12,8%, для IgG – на 14,0%, Ig M – на 4,7%. За від'ємного результату тесту дана посттестова вірогідність зменшилась відповідно на 13,7%, 18,7% та 11,5%.

Дані, наведені на рис.9, дозволяють вважати, що вказана гіпоімуноглобулінемія у дітей у 1-й день захворювання асоціює з вірогідним ризиком наявності в них сепсису новонароджених, батьки яких проживають у зонах екологічного неблагополуччя. Абсолютний ризик реалізації даної події становив відповідно 0,26, 0,23 і для IgM – 0,16.

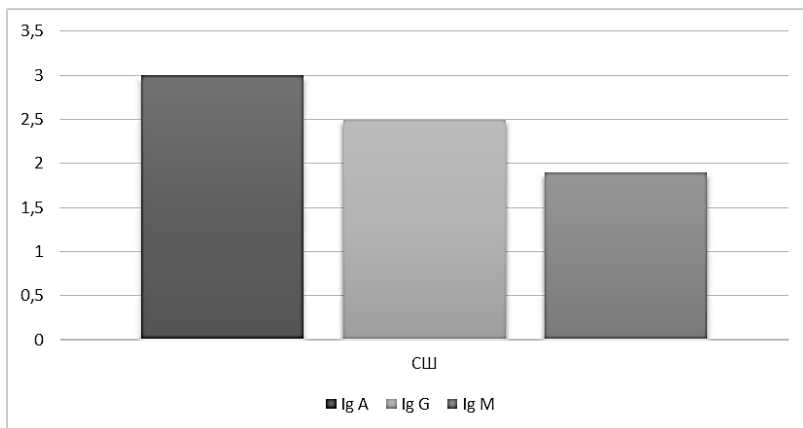


Рис. 9. Показники ризику розвитку сепсису у дітей основної клінічної групи при гіпоімунглобулінемії в 1-й день захворювання

Показники	Співвідношення шансів (95% ДІ)
IgA <1,0 г/л	3,0 (1,7-5,3)
IgG < 5,0 г/л	2,5 (1,4-4,5)
IgM < 1,0 г/л	1,9 (1,0-3,6)

Беручи до уваги, що на рівень ризику цитогенетичних порушень значно впливають екологічні фактори, представлялося доцільним використати даний показник як маркер сепсису новонароджених основної групи, батьки яких проживали в умовах підвищеного екологічного ризику (таблиця 11).

Наведені дані, з урахуванням відношення правдоподібності і величини AUC ROC (0,6), дають підстави вважати, що наявність у новонародженого у 1-й день захворювання на сепсис високого ризику цитогенетичних порушень вказує на те, що його батьки проживали у несприятливій екологічній обстановці. На противагу цьому, низький ризик цитогенетичних порушень у новонароджених із сепсисом свідчить щодо проживання його батьків у місцях екологічного благополуччя.

Таблиця 11

Діагностичне значення показників ризику розвитку цитогенетичних порушень, які визначали в перший день захворювання, у виявленні сепсису новонароджених, батьки яких проживали в місцях підвищеного екологічного ризику

Рівень ризику цитогенетичних порушень	Діагностична цінність (95%ДІ)				ВП	
	чутливість тесту	специфічність тесту	Прогностична цінність		ПР	ВР
			ПР	ВР		
Низький	42,1 (32,3-52,4)	45,5 (35,5-55,8)	73,6 (33,4-54,0)	44 (34,2-54,1)	0,8	1,27
Середній	5,3 (1,7-11,8)	87,9 (79,8-93,6)	30,5 (10,8-56,9)	48,1 (40,7-55,6)	0,4	1,08
Високий	52,7 (42,4-62,8)	66,7 (56,5-75,8)	61,3 (50,1-71,6)	58,5 (48,9-67,7)	1,6	0,71

На рисунку 10 представлені показники формування екозалежного варіанту неонатального сепсису у хворих із різним ризиком цитогенетичних порушень.

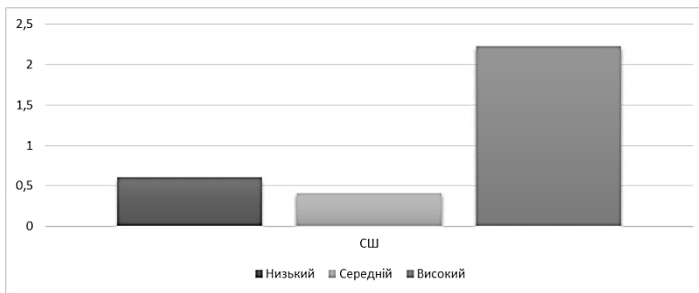


Рис. 10. Показники ризику цитогенетичних порушень у новонароджених із сепсисом в перший день захворювання як маркеру екологічної обстановки в місцях проживання їх батьків

Ризик цитогенетичних порушень	Співвідношення шансів (95% ДІ)
Низький	0,61 (0,35-1,06)
Середній	0,41 (0,14-1,17)
Високий	2,23 (1,26-3,95)

Таким чином, лише високий ризик цитогенетичних порушень, визначений у 1-й день захворювання на сепсис, дозволяє вірогідно вважати, що даний патологічний процес в новонароджених

сформувався в умовах екологічного неблагополуччя. Абсолютний ризик даної події становив: при низькому ризику цитогенетичних порушень (-)0,12; при середньому (-)0,21 та при високому – 0,19.

ВИСНОВКИ

У даному розділі наведені критерії діагностичної цінності показників комплексного обстеження новонароджених, хворих на сепсис, у виявленні тих випадків захворювання, коли вони формується в умовах екологічного неблагополуччя. Використання результатів комплексного обстеження дітей, хворих на сепсис, проведеного у 1-й день захворювання, не дають можливості використати їх самостійно, без взаємодії з іншими прийомами, для діагностики наведеного вище варіанту сепсису.

У зв'язку з цим представляється доцільним використати констеляційний метод діагностики, заснований на сумачії діагностичних коефіцієнтів для досягнення діагностичного порогу. При цьому визначення значущості компонентів констеляції визначається з урахуванням їх інформативності.

Виходячи з цього, нами запропонована констеляційна діагностична система для виявлення сепсису новонароджених, який сформувався в умовах екологічного неблагополуччя.

Робота з діагностичною констеляційною системою полягає у поступовому додаванні діагностичних коефіцієнтів, та за умови досягнення діагностичного порогу суми показників зі знаком (+) ухвалюється рішення про наявність сепсису новонароджених, що сформувався в умовах екологічного неблагополуччя. При досягненні діагностичного порогу констеляції зі знаком (-) діагностується варіант захворювання новонароджених, батьки яких проживали в умовах екологічного благополуччя. При допустимому відсотку помилок типу (α), який становить 5%, сума діагностичних коефіцієнтів зі знаком (+) повинна бути не менше +12. При допустимій кількості помилок типу (β) сума діагностичних коефіцієнтів зі знаком (-) повинна становити не менше -12. За недосягнення діагностичного порогу зі знаком (+) або (-) рішення залишається невизначеним. При зниженні діагностичного порогу зі знаком (+) підвищується чутливість тесту, а при його зростанні – збільшується специфічність.

Запропонована констеляційна система володіє значною діагностичною місткістю: загальна сума ознак зі знаком (+) становить 62,3%, а зі знаком (-) сягає (-)54,6%. Слід відмітити, що більша частина діагностичних коефіцієнтів відображує анамнез і характер захворювання. Так, сума діагностичних коефіцієнтів даної

частини запропонованої констеляційної системи становить (+)44,2% та (-) 35,1%.

При роботі з даною діагностичною системою бажано користуватися лише однією із запропонованих орієнтувально-діагностичних чи ймовірно-прогностичних систем.

АНОТАЦІЯ

Проведено комплексне обстеження 260 новонароджених дітей, хворих на неонатальний сепсис. Групоформувальною ознакою комплексної оцінки тривалого навантаження на організм батьків новонароджених антропогенного забруднення повітря, води і ґрунту виступав запропонований коефіцієнт екологічного ризику. Найвищою діагностичною інформативністю при даних розділових точках володіють результати оцінки стану новонароджених за системами SNAP, SOFA та PELOD. Висока інформативність тесту у виявленні екозалежного варіанту сепсису новонароджених, батьки яких постійно проживали в місцях підвищеного екологічного ризику відмічена при даних розподільчих точках оцінки хворих, по системах SNAP та PELOD, слабка – SNAPII та SOFA, та дуже слабка для CRIB, SNAPPEII, PEMOD. Дані системи успішно використані в запропонованому констеляційному методі діагностики для виявлення сепсису новонароджених, який сформувався в умовах екологічного неблагополуччя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sly PD, Flack F. Susceptibility of children to environmental pollutants. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1140:163-83. doi: 10.1196/annals.1454.017
2. Yurdakok K. Environmental pollution and the fetus. *Journal of Pediatric and neonatal individualized medicine.* 2012;1(1):33-42. doi: 10.7363/010116
3. Sajid M, Swaranjit Singh Cameotra. Immunomodulatory effect of xenobiotics. *J of Envir Immunoland Tox.* 2016. 3(1): 1–8
4. Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, Mohamed Gel D, Rabah A. Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women. *Int J Hyg Environ Health.* 2011;214(2):79-101. doi:10.1016/j.ijheh.2010.10.001
5. Iyengar GV, Rapp A. Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements. *Sci Total Environ.* 2001;280 (1-3):221-238. doi:10.1016/s0048-9697(01)00827-0

6. Raghunath R, Tripathi RM, Sastry VN, Krishnamoorthy TM. Heavy metals in maternal and cord blood. *Sci Total Environ.* 2000;250(1-3):135-141. doi:10.1016/s0048-9697(00)00372-7

7. Sarmiento EJ, Moore JX, McClure LA, Griffin R., Al-Hamdan MZ, Wang HE. Fine Particulate Matter Pollution and Risk of Community-Acquired Sepsis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018,1: 818.

8. Rush B, Wiskar K, Fruhstorfer C, Celi LA, Walley KR. The Impact of Chronic Ozone and Particulate Air Pollution on Mortality in Patients With Sepsis Across the United States [published online ahead of print, 2018 Oct 7]. *J Intensive Care Med.* 2018;885066618804497. doi:10.1177/0885066618804497

9. Неонатологія. Навчальний посібник. За ред. Т.К. Знаменської. Київ: Асоціація неонатологів України; 2012, с. 644-651.

10. Неонатологія. Національний підручник. За ред. Є.Є. Шунько. Київ. 2015, с. 93-138

11. World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Report by the Secretariat [Internet]. WHO Executive Board; 2017 [cited 2019 Jan 23]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-en.pdf

Information about the authors:

Vlasova Olena Vasylivna,

Candidate of Medical Sciences,
Assistant at the Department Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases
Bukovinian State Medical University
2, Teatralna square, 58000, Chernivtsi, Ukraine

Kolyubakina Larysa Viktorivna,

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor at the Department of Pediatrics
and Pediatric Infectious Diseases
Bukovynian State Medical University
2, Teatralna square, 58000, Chernivtsi, Ukraine