 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АЛЬ АБУД МАЗЕН ХЕЙРО**

УДК 616-002-022.1-053.3-07

**ВИЯВЛЕННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У РАННЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ**

**14.01.10- педіатрія**

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Одеса - 2008**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:** | доктор медичних наук, професор  **Безруков Леонід Олексійович,**  Буковинський державний медичний університет МОЗ України,  завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб |
| **Офіційні опоненти:** | доктор медичних наук, професор  **Харченко Юрій Петрович**,  Одеський державний медичний університет МОЗ України,  завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб;  доктор медичних наук, професор  **Суліма Олена Григорівна,**  Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, професор кафедри неонатології |

Захист дисертації відбудеться „\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 року об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському державному медичному університеті МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3.

Автореферат розісланий „\_\_\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент Т.В. Стоєва

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Виявлення інфекційної патології у перші два дні життя дитини [Шунько Е.Е. та співав., 2001] 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” [Escobar G.J. та співав., 2003]. 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 [Barlow G., 2005; Chowdhary G., 2006]. Виходячи з цього, ухвалення рішення щодо призначення антибіотиків представляється відповідальним завданням, вирішення якого 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. Навпаки, якщо дитина клінічно здорова, то антибіотики зазвичай не призначаються навіть при змінених лабораторних тестах [Chiesa C.та співав, 2003]. Відносно вирішеною представляється ситуація, коли дитина народжується з наявністю в матері чинників ризику ранньої неонатальної стрептококової інфекції групи В (GBS-інфекція). Алгоритм ведення таких новонароджених переважно визначається результатами клініко-лабораторного обстеження дитини та вказівками на проведення профілактики цієї інфекції за допомогою антибіотикотерапії під час пологів [Bacbar C J.та співав., 2003; Edward R R та співав., 2006].

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 [Stoll B J., 2007]. 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% чутливістю і специфічністю у виявленні ранньої неонатальної інфекції. Більшість запропонованих діагностичних тестів володіє високою специфічністю, проте недостатньою чутливістю і прогностичною цінністю негативного результату. Це обмежує можливість їх використання як вірогідного показника наявності чи виключення ранньої інфекції новонароджених [Ng P.C., 2004; Mishra A.R. та співав., 2006]. Особливо важко ця клінічна задача 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 [Ksiger M та співав., 2001].

Враховуючи викладене вище, раннє виявлення 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 раціональної антибіотикотерапії.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету на тему: „Вивчити ефективність антилібераторних препаратів при гострому токсикозі та імуностимулятора „ТР-1” при токсико-дистрофічних станах у дітей” (реєстраційний номер 0197U015110). Роль автора полягає у проведенні комплексного обстеження новонароджених і визначенні діагностичної цінності одержаних результатів у виявленні ранньої неонатальної інфекції.

На підставі цього запропонований алгоритм медичного обслуговування дітей перших двох днів життя з підозрою на ранню неонатальну інфекцію та обґрунтуванням доцільності антибактеріальної терапії.

**Мета дослідження** оптимізувати антибіотикотерапію новонароджених перших двох днів життя шляхом своєчасного виявлення ранньої неонатальної інфекції.

**Задачі дослідження**:

1. На підставі комплексного обстеження дітей перших двох діб життя виявити показники, які мають вірогідний зв′язок із ранньою неонатальною інфекцією.
2. Визначити найбільш значущі чинники схильності до розвитку інфекційно-запальних захворювань новонароджених та встановити їх діагностичну цінність.
3. Установити діагностичну цінність клінічних маркерів ранньої неонатальної інфекції.
4. Виявити найбільш характерні параклінічні показники інфекції раннього неонатального періоду із визначенням їх діагностичної цінності.
5. Розробити констеляційну таблицю виявлення ранньої неонатальної інфекції та на її підставі створити алгоритм медичного обслуговування дітей перших двох днів життя з підозрою на інфекційно-запальний процес.
6. Визначити ефективність запропонованого алгоритму шляхом оцінки антибіотикотерапії в обстежених дітей.

*Об’єкт дослідження:* перебіг інфекційно-запального процесу у новонароджених у перші 48 годин життя.

*Предмет дослідження***:** діагностична та прогностична цінність клініко-анамнестичних і параклінічних показників ранньої неонатальної інфекції, оптимізація антибактеріальної терапії.

*Методи дослідження***:** загальноклінічні, імунологічні, цитологічні, біохімічні, цитохімічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів**

У роботі вперше проведена оцінка показників всебічного обстеження новонароджених перших двох діб життя з наявними чинниками схильності до ранньої неонатальної інфекції, проте без чинників ризику, але із клінічними проявами, які можуть визначатися як інфекційною патологією, так і захворюваннями, котрі її мімікрірують.

Вперше визначені показники комплексного обстеження, котрі асоціюють із ранньою інфекційною патологією, та визначена точка їх розподілу для встановлення діагностичної цінності у виявленні ранньої неонатальної інфекції.

У роботі вперше створено математичну модель ранньої неонатальної інфекції, а також проведене математичне моделювання тяжкості інфекційного захворювання та його наслідків.

Уперше встановлена діагностична цінність основних клініко-анамнестичних і параклінічних показників у виявленні ранньої неонатальної інфекції.

Показано вперше, що комплексна оцінка вмісту С-реактивного білку в сироватці крові із результатами НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів крові підвищує діагностичну цінність даних тестів у виявленні сепсиса в новонароджених (деклараційний патент на корисну модель №2001118137 від 28.11.2001 р., бюл. №7).

На підставі констеляційної оцінки показників всебічного обстеження новонароджених уперше запропоновано алгоритм лікувально-діагностичних заходів у пацієнтів із підозрою на ранню неонатальну інфекцію.

**Практичне значення одержаних результатів**

На підставі результатів комплексного обстеження новонароджених вирізнено показники, які можна використовувати як маркери ранньої неонатальної інфекції.

Установлена діагностична цінність результатів комплексного обстеження у виявленні ранньої неонатальної інфекції та оцінки ризику її реалізації.

З урахуванням основних компонентів математичної моделі інфекційної патології новонароджених створена констеляційно-діагностична система її виявлення на першій-другій добі життя.

На підставі оцінки вмісту в крові новонароджених інтерлейкінів-6 і -8 та С-реактивного білку запропоновані нові дискримінантні величини цих показників запалення для виявлення ранньої неонатальної інфекції.

Із урахуванням результатів комплексного обстеження розроблений діагностичний алгоритм ухвалення рішення щодо антибіотикотерапії при підозрі на ранню неонатальну інфекцію.

До Галузевого реєстру внесене нововведення по виявленню генералізованої бактеріальної інфекції у новонароджених (№64/16/02-С.37).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є особистою роботою здобувача. Автор дисертації є розробником викла­дених у роботі положень. Дисертантом самостійно опрацьовані літературні джерела з проблеми ранньої неонатальної інфекції, обрана тема науково-дослідницької роботи. Автору належить визначення мети і завдань дослідження, методологічних засад виконання дисертаційної роботи. Дисертантом самостійно проведено підбір та обстеження хворих, опрацьована необхідна медич­на документація, виконано переважний об'єм клініко-інструментальних обстежень. Автором особисто проведено аналіз основних теоретичних і практичних положень дисертаційної роботи. Проведені власноруч узагальнення, статистична обробка і математичний аналіз отриманих результа­тів, написано розділи дисертації, особисто сформульовані висновки, обгрунтовані практичні реко­мендації та реалізовано їх впровадження в роботу медичних закладів охорони здоров'я. Дисертантом під­готовлені до друку статті, тези, виступи на конференціях.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертації викладені та обговорені на IV з′їзді імунологів та алергологів СНГ (Москва, 2001 ), І Всеукраїнській конференції з питань імунології у педіатрії (Київ, 2001 ), - науково-практичній конференції „Ендогенна інтоксикація та її корекція в педіатрії” (Тернопіль, 2001 ), науково-практичній конференції „Дихальна підтримка і проблеми неонатальних інфекцій” (Львів, 2001 ), 6-му Міжнародному конгресі студентів і молодих учених (Тернопіль, 2002 ), VI звітно-виборчій та науково-практичній конференції Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (Київ, 2002 ), ІІ Всеукраїнській науково-практичній конференції „Питання імунології в педіатрії” (Київ, 2002 ), науково-практичній конференції „Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків” (Чернівці, 2002 ), ІХ конгресі СФУЛТ (Луганськ-Київ-Чикаго, 2002 ), Конгресі педіатрів України „Актуальні проблеми і напрями розвитку педіатрії на сучасному етапі” (Київ, 2003 ), IV-му конгресі неонатологів України „Актуальні питання неонатології” (Київ, 2006 ), І-му з′їзді неонатологів України (Одеса, 2007 ), VII Всеукраїнській науково-практичній конференції „Питання імунології в педіатрії” (Дніпропетровськ, 2007 ).

**Публікації результатів дослідження.** За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 4 статті у фахових журналах та збірниках, рекомендованих ВАК України, 12 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів та з’їздів різного рівня, отримано 1 патент на винахід, оформлено 1 нововведення до галузевого реєстру нововведень, виданий 1 інформаційний лист.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 155 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 263 джерела на 25 сторінках. Робота ілюстрована 24 таблицями і 33 рисунками, містить 5 додатків.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження**. Основу дисертаційного дослід­ження складають результати спостереження за 100 новонародженими віком не старше 48 годин, яким проведене комплексне клініко-лабораторне обстеження. Серед обстежених дітей хлопчиків було 57, дівчаток – 43, мешканців міста – 49, а сільської місцевості – 51 дитина. За гестаційним віком хворі розподілялися наступним чином: менше 37 тижнів – 34 новонароджених, з них 14 – із терміном гестації ≤ 34 тижнів і 2 новонароджених – із терміном гестації 31 тиждень. Термін гестації більше 42 тижнів реєструвався лише у 2 новонароджених, а доношеними народилися 64 дитини.

Серед обстежених дітей практично здоровими були 18 пацієнтів, у 25 новонароджених визначали ризик реалізації внутрішньоутробного інфікування, у 2 – відмічена затримка внутрішньоутробного розвитку, а у 14 зареєстроване гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи. Крововиливи у шлуночки мозку зареєстровані у 3 пацієнтів, розвиток постасфіктичного синдрому – у 2 новонароджених. Від матерів із верифікованою TORCH-інфекцією народилося 16 дітей. Пневмонія була діагностована у 7 новонароджених, у 4 дітей – сепсис, у 1 дитини - пієлонефрит та у 1 хворого – виразна піодермія. Поєднання інфекційної та неінфекційної патології зареєстроване у 7 дітей.

При народженні на 1-й хвилині за шкалою Апгар 83 новонароджених оцінені ≤ 7 балами. З них <5 балів отримали 11 дітей, а < 3 балів – 5 новонароджених. На 5-й хвилині відповідну оцінку по шкалі Апгар одержали: 55, 3 і 1 дитина.

Для досягнення поставленої мети обстежені новонароджені розподілялися на 2 клінічні групи порівняння. Першу (І) сформували 36 новонароджених, у яких підтверджена рання неонатальна інфекція, а до другої (ІІ) групи порівняння увійшли 64 дитини, у яких при комісійній ретроспективній оцінці історії розвитку наявність ранньої неонатальної інфекції була спростована. За основними клінічними характеристиками сформовані групи були зіставимі.

Оцінку вмісту в крові Т-лімфоцитів за даними спонтанної розеткоутворювальної здатності лімфоцитів з еритроцитами барана проводили за методикою Jondal M. (1972) у модифікації Чернушенко Е.Ф. (1978). Для оцінки субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, функція яких асоціювала з супресорною/цитотоксичною та хелперною, досліджувалася їх чутливість до теофіліну (ТФЧ-Е-РУК, ТФР-Е-РУК) за Limatibul S. (1978) із наступним обчисленням імунорегуляторного індексу. За допомогою використання наборів моноклональних антитіл (CD3, CD4 та CD8) (набір МКА „Клоноспектр” ООО науково-виробничий центр МедБиоСпектр, Москва, Каширське шосе, 24) визначали вміст у крові Т-лімфоцитів, Т-хелперів та Т-кілерів/супресорів методом імунофлуоресценції („Статус”).

Визначення вмісту в сироватці крові M- та G-класів імуноглобулінів методом радіальної імунодифузії в агарі за Mancini G.l. (1965).

Оцінку активності киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові гістохімічним методом за даними спонтанного і стимульованого тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) за методом Park B.H. (1968) у модифікації Клімова В.В. (1982). Результати тесту оцінювали за гістохімічним коефіцієнтом (ЦХК), який обчислювали за формулою Astaldi G., Verga L. (1957), а також з урахуванням вмісту в пробі формазанпозитивних клітин (%). Індекс стимуляції обчислювали як відношення результатів стимульованого тесту до спонтанного, а резерв киснезалежної мікробіцидності вказаних лейкоцитів - як різницю показників стимульованого та спонтанного НСТ-тесту. Для проведення НСТ-тесту використані реактиви фірми „Диа-М”, Росія, м. Москва. Фагоцитарну активність (ФА) та фагоцитарне число (ФЧ) вказаних гранулоцитів крові визначали за Чернушенко Е.К. та Когосовою Л.С.

Оцінку вміст в крові ІЛ-6 та ІЛ-8 за допомогою реагентів „ИЛ-6-ИФА-Бест” і „ИЛ-8-ИФА-Бест”ЗАО „Вектор-Бест” (п.Кольцово Новосибірської обл., Росія) здійснювали за допомогою методу імуноферментного аналізу в лабораторії ПП „Пріма МЕД” (м.Івано-Франківськ, атестат акредитації лабораторії серія КДЛ №001030, ліцензія серія АА №451409). Кількісне визначення вмісту С-реактивного білку проводили за допомогою реагентів ООО „Импек” (Москва, вул.. 3-я Черепківська, б.15-А) методом ІФА на апараті УНИПЛОМ фірми „Пикон” №542, метрологічна повірка у 2002 р.

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. Вірність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівню значущості „Р”.

Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), специфічність (СТ), а також передбачувану цінність позитивного і негативного результатів (ППЦ, НПЦ). Оцінка ризику реалізації події проводилась з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів (95% СІ). 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.

Для створення „математичного образу” ранньої неонатальної інфекції використовували констеляційно-діагностичну систему, сформовану з використанням діагностичних та інформаційних коефіцієнтів за Кульбаком (1978).

**Результати досліджень та їх обговорення**. Всупереч тому, що середні величини показників комплексного параклінічного обстеження дітей переважно знаходилися в межах вікової норми, численні з них вірогідно корелювали з верифікацією діагнозів ранньої неонатальної інфекції, або ж клінічними ситуаціями, які з нею асоціювали. Так, вміст ТФР-Е-РУК, функція яких асоціює з хелперною, мав позитивний вірогідний кореляційний зв′язок із виразністю симптомів та ознак ранньої неонатальної інфекції (r=0,34, P=0,006), верифікацією даної патології (r=0,35, P=0,002), а також тривалістю перебування в стаціонарі (r=0,48, P=0,001). Односпрямований зв′язок виявлений також між величиною імунорегуляторного індексу розеткоутворювальних клітин та виразністю симптомів інфекційно-запального процесу (r=0,53, P=0,0001), верифікацією інфекції (r=0,31, P=0,005) і тривалістю перебування дитини в стаціонарі (r=0,25, P=0,03).

Вміст імуноглобуліну М в сироватці крові новонароджених вірогідно корелював із частотою призначення антибіотиків (r=0,54, P=0,01) і виразністю клінічних інфекційно-запальних проявів (r=0,37, P=0,03). Вміст IgG у сироватці крові обстежених дітей вірогідно, проте слабко позитивно, корелював із тривалістю перебування пацієнтів у стаціонарі (r=0,22, P=0,04) і верифікацією ранньої неонатальної інфекції (r=0,26, P=0,01), проте мав зворотню кореляцію з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині життя (r=-0,21, P=0,048).

Підвищення показників спонтанного і стимульованого варіантів НСТ-тесту вірогідно зворотно корелювало із несприятливими наслідками захворювання (r=-0,24, P=0,02), частотою і тривалістю використання антибіотиків нової генерації (r=-0,28, P=0,03), виразністю клінічних проявів інфекції або станів, які її мімікрують, впродовж усього терміну лікування дитини в стаціонарі (r=-0,25, Р=0,01). Фагоцитарне число нейтрофільних лейкоцитів крові мало прямий кореляційний зв′язок із тривалістю лікування в стаціонарі (r=0,26, P=0,01) та призначенням антибактеріальних засобів у стаціонарі (r=0,27, P=0,001).

Вміст ІЛ-6 у сироватці крові дитини мав міцний вірогідний кореляційний зв′язок із наявністю несприятливого перебігу попередніх вагітностей в матері (r=0,77, P=0,001) і слабкий позитивний зв′язок із наявністю в них інфекційної патології (r=0,26, P=0,03). У роботі показано, що в обстежених дітей переважали низькі концентрації ІЛ-8 в сироватці крові, що пояснювали ілюстративністю підвищення даного медіатора запалення переважно для тяжкості порушення загального стану дитини, ніж стосовно активності інфекційно-запального процесу. Вірогідний кореляційний зв′язок вмісту даного прозапального цитокіну із оцінкою дитини за шкалою Апгар на 1-ій хвилині життя (r=-0,42, P=0,02) і позитивний його зв′язок із тяжкістю порушення загального стану дитини в процесі лікування в стаціонарі (r=0,51, P=0,004) та із верифікацією інфекційного захворювання (r=0,46, P=0,01) підтвердили висловлене припущення.

Разом із тим, концентрація С-реактивного білку в сироватці крові мала лише слабкий кореляційний зв′язок із верифікацією ранньої неонатальної інфекції у новонародженого (r=0,25, P=0,025), що пояснювали впливом стану матері на синтез даного білку гострої фази запалення. Це знайшло своє підтвердження у зворотному характері взаємозв′язку між ним та культурно-поведінковими і медичними чинниками вагітної, що відображують схильність до ранньої неонатальної інфекції (r=-0,48, P=0,046).

Створена у роботі багатофакторна математична модель інфекційно-запальної патології дала підстави вважати, що діагноз інфекційної патології в обстежених дітей базувався переважно на клінічних даних, а також комплексі чинників схильності до інфекційно-запальної патології як з боку матері, так і з боку дитини з урахуванням специфічних чинників ризику інфекції.

Серед загальних клінічних проявів вірогідно частіше (Р<0,001) у дітей І клінічної групи реєструвалася лихоманка, генералізовані набряки та пригнічення смоктального рефлексу, а також ті клінічні симптоми, які визначалися синдромом респіраторного дистресу (залучення додаткової мускулатури до акту дихання, диспное, тахіпное). Серед клінічних проявів дисфункції серцево-судинної системи вірогідно частіше (Р<0,01) зустрічалися такі симптоми, як блідість шкіри з „мармуровим малюнком” і зниження температури на периферії (25,0%), порушення серцевого ритму (36,1%) та системна артеріальна гіпотензія (13,9%). Вірогідно частіше реєструвалися у І клінічній групі такі клінічні прояви, як сонливість чи подразливість, патологічний тип дихання, „високий” крик і напруження великого тім′ячка, блідість шкіри із жовтяничним відтінком, спленомегалія.

У цілому клінічні прояви, які асоціюють з інфекційно-запальним процесом, у новонароджених груп порівняння, не лише частіше реєструвалися в пацієнтів І клінічної групи, але й були виразнішими порівняно з представниками ІІ групи порівняння. На рис. 1 наведена бальна оцінка тяжкості порушення загального стану новонароджених груп порівняння в динаміці лікування.

**Рис. 1. Динамічна оцінка тяжкості порушення загального стану (у балах) новонароджених груп порівняння**

Отримані дані дають підстави вважати, що спільним для виразності клінічних проявів органної дисфункції у дітей груп порівняння було їх незначне коливання впродовж 7-денного терміну стаціонарного спостереження, а відмінною рисою – виразність порушення загального стану.

У роботі показано, що більшість результатів комплексного обстеження дітей володіє достатньою специфічністю при низькій чутливості як діагностичні тести по виявленню ранньої неонатальної інфекції. Це дає підстави погодитися з тим, що результати навіть комплексного обстеження новонароджених із підозрою на ранню неонатальну інфекцію можна використовувати для вирішення питання про її наявність та, внаслідок цього, призначення антибіотиків, проте не відміну їх. Так, серед чинників схильності до розвитку ранньої неонатальної інфекції з боку матері чутливість тесту (ЧТ) становила 54,3%, а специфічність (СТ) – 76,6% при співвідношенні шансів (СШ) 3,9 (95%ДІ 2,1 – 7,1). Сума рангів протоколу „Новонароджений високого ризику” більше 6 у цьому відношенні становила 48,6%, 82,8% і 4,6 (2,4 – 8,7). Наявність специфічних чинників ≥2 рангів володіла ЧТ - 41,7%, СТ - 88,9%, а СШ становило 5,7 (95%ДІ 2,7 – 12,0). У роботі відмічено, що низька констеляція рангів наведених чинників схильності не могла бути самостійно використана для спростування інфекційного процесу через високу частоту виникнення хибнонегативних результатів і недостатній співвідношенням правдоподібності.

Усі імунологічні показники, загальний та біохімічний аналізи крові при обраних точках розподілу, всупереч їх асоціації з вірогідним ризиком ранньої неонатальної інфекції, не володіли необхідною чутливістю та прогностичною цінністю негативного результату для того, щоб їх можна було самостійно використати для підтвердження або спростування ранньої неонатальної інфекції. Це ж слід віднести навіть до високих концентрацій у крові таких „модних” показників запалення, як інтерлейкіни-6 і-8 та С-реактивний білок (табл.).

*Таблиця*

**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 |

Ураховуючи наведене вище, у роботі створений „математичний образ” ранньої неонатальної інфекції, представлений у вигляді діагностичної констеляційної таблиці. Використовуючи її, розроблено діагностичний алгоритм (див. рис.) ухвалення рішення щодо антибіотикотерапії при підозрі на ранню неонатальну інфекцію. Чутливість даного алгоритму становила 95,5%, тобто у 4,5% випадків реєструвалися хибнонегативні результати, а саме не ухвалювалося рішення про призначення антибактеріальної терапії дитині, в якої мала місце рання неонатальна інфекція. Специфічність даного алгоритму становила 85,7%, тобто лише у 14,3% випадків схвалювалося рішення про призначення антибіотиків дітям із неінфекційними захворюваннями, що мімікрірували ранню неонатальну інфекцію.

Клінічні прояви, що асоціюють з інфекцією?

Чинники схильності до інфекції?

Клініка сепсису або швидке погіршення стану?

- „Сепсис-робота”

- Вирішити питання про спино-мозкову пункцію

- Емпіричне призначення антибіотиків

- Вирішити питання щодо припинення антибіотико терапії через 48 год., якщо не досягнутий діагнос-тичний поріг.

- Продовжити антибіоти-котерапію при досягненні діагностичного порогу у відповідності до клінічної картини захворювання.

Стан стабільний і дозволяє дочекатися результатів обстежень ?

Комплексне обстеження для створення запропонованого „образу інфекції”

Спостереження впродовж 48 годин із повторним комплексним обстеженням за необхідності

Досягнуто діагностично-позитивний поріг ?

Призначити антибіотики

так

ні

ні

так

ні

так

Комплексне обстеження через 48 годин

так

**Рис. 2. Діагностичний алгоритм ухвалення рішення щодо антибіотикотерапії при підозрі на ранню неонатальну інфекцію**

Так, у ІІ клінічній групі у 43,8% випадків лікарі на підставі „досвіду та інтуїції”, специфічність якої становила лише 17,9%, призначили антибіотики. Використання запропонованого алгоритму дозволило у 24 з 28 пацієнтів (85,7%) припинити необґрунтовану антибактеріальну терапію. Жоден з новонароджених, яким відмінялися антибіотики в пологовому будинку, не потребував її у наступні 2 місяці.

У роботі показано, що призначення як стартової емпіричної антибіотикотерапії комбінації ампіциліну з гентаміцином по відношенню до монотерапії ампіциліном зменшувало відносний ризик тривалого перебування дитини у пологовому будинку (більше 8 діб) на 50,0% при мінімальній кількості хворих, яку треба пролікувати для отримання одного позитивного результату 4,5.

Таким чином, використання алгоритму ухвалення рішення щодо антибіотикотерапії при підозрі на ранню неонатальну інфекцію наприкінці першої – на початку другої доби життя дозволило більш раціонально підходити до призначення антибіотиків через високу чутливість даного алгоритму. Поряд із цим, його використання дозволило у 4 з 5 дітей із непідтвердженою підозрою на ранню неонатальну інфекцію, яким призначалися антибіотики, їх відмінити.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі сучасної педіатрії по оптимізації лікування новонароджених із ранньою неонатальною інфекцією на підставі вивчення комплексу показників схильності до її розвитку, клінічної картини захворювання та імунологічних показників запальної відповіді.

1. Комплексна оцінка чинників схильності до захворювання новонародженого із урахуванням клінічних проявів, що можуть спричинятися інфекційно-запальним процесом, характеризується вірогідним кореляційним зв′язком із ранньою неонатальною інфекцією (r=0,64, P=0,001). Лабораторні показники запальної відповіді відрізняються слабкішими зв′язками із цією патологією.

2. Наявність у дитини більше 5 рангів протоколів схильності до захворювань з боку вагітної та новонародженого вказує на вірогідний ризик формування інфекційної патології (співвідношення шансів: 3,9 і 4,6), проте характеризується при цьому низькою чутливістю (54,3% і 48,6%) та недостатньою специфічністю (76,6% і 82,8%) для її виявлення.

3. Наявність у новонародженого більше 8 рангів клінічних симптомів і ознак, що асоціюють з ранньою неонатальною інфекцією, і більше 9 балів їх виразності, із достатньою специфічністю (90,3% і 79,0%) проте низькою чутливістю (51,4% і 85,7%) свідчать на її користь. Ці клінічні показники асоціюють із вірогідним ризиком виникнення інфекційної патології в дитини у перші дві доби життя (співвідношення шансів: 9,8 і 27,2).

4. Імунологічні показники запальної відповіді не можуть бути використані як самостійні тести для виявлення ранньої неонатальноїі інфекції через низьку чутливість (25,0%-74,3%), недостатню прогностичну цінність негативного результату (51,0%-71,0%) і низьке співвідношення правдоподібності (1,1-4,4), хоча і вказують на вірогідний ризик її виникнення (співвідношення шансів: 1,9-42,3).

5. Оскільки жоден із доступних клінічно-лабораторних показників неможливо самостійно використати як вірогідний діагностичний тест по виявленню ранньої неонатальної інфекції, їх слід розглядати сукупно у вигляді математичної моделі, у структурі якої провідне значення належить клінічно-анамнестичним даним і менше – показникам запальної відповіді.

6. Діагностичний алгоритм ухвалення рішення щодо антибіотикотерапії при підозрі на ранню неонатальну інфекцію характеризується чутливістю 95,0% і специфічністю 85,7%, що дозволило зменшити кількість хворих із необґрунтованим призначенням антибіотиків і досягти позитивного клінічного ефекту.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для покращення діагностики ранньої неонатальної інфекції на підставі результатів комплексного обстеження новонароджених доцільно користуватися запропонованою діагностичною таблицею виявлення інфекційної патології у дитини наприкінці першої - на початку другої доби життя. Робота з таблицею полягає в поступовому додаванні діагностичних коефіцієнтів, і при досягненні порогу зі значенням (+13) виноситься рішення про наявність ризику ранньої неонатальної інфекції, а при досягненні порогу (-) 20 – робиться висновок про відсутність такого ризику

2. Новонародженим упродовж перших 48 годин життя за наявності чинників схильності до ранньої неонатальної інфекції та нечітко окреслених її клінічних ознак, що можуть зумовлюватися також і неінфекційною патологією, для обґрунтування антибактеріальної терапії слід користуватися запропонованим діагностичним алгоритмом ухвалення рішення щодо антибіотикотерапії при підозрі на ранню неонатальну інфекцію.

3. При ухвалі рішення про призначення антибіотикотерапії новонародженим упродовж перших 48 годин життя доцільно призначати комбінацію ампіциліну з гентаміцином, оскільки вона знижує по відношенню до монотерапії ампіциліном атрибутивний ризик тривалого перебування дитини у стаціонарі на 22,2% та відносний ризик - на 50,0%, при мінімальній кількості хворих, яку треба пролікувати для одержання вказаного позитивного результату, що становить 4 пацієнта.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,**

**ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Колюбакіна Л.В., Дутко О.В., Аль Абуд Мазен Хейро. Діагностична цінність визначення С-реактивного білка та функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів крові при інфекційно-запальних процесах у новонароджених дітей // Буковинський медичний вісник. - 2001. - №2-3. - С. 102-103. Л*ітературний пошук, збір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, висновки.*

2. Колюбакіна Л.В., Аль Абуд Мазен Хейро. Діагностика бактерійної інфекції у новонароджених дітей // Львівський медичний часопис (Acta Medica Leopoliensia). – 2002. - Vol. 8, №3. - С. 7-9. З*бір матеріалу, статистична обробка даних.*

3. Безруков Л.О., Колоскова О.К., Аль Абуд Мазен Хейро. Діагностична цінність показників периферичної крові у виявленні ранньої неонатальної інфекції у дітей перших двох діб життя // Буковинський медичний вісник. - 2007.- №4.- С. 87-90. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу, статистична обробка.*

4. О.К. Колоскова, Л.А. Іванова, Аль Абуд Мазен Хейро. Сучасні підходи до діагностики сепсису в дітей грудного віку // Одеський медичний журнал. - 2007.-№6(106).- С. 61-63. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу, статистична обробка.*

5. Колюбакіна Л.В., Аль Абуд Мазен. Диагностическая ценность определения С-реактивного белка и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови при инфекционно-воспалительных процессах у новорожденных детей / IVсъезд иммунологов и аллергологов СНГ (Москва, 2001). – Аллергология и иммунология. - Сентябрь 2001. - Т.2, №2. - С. 167-168. З*бір матеріалу, статистична обробка*

6. Колюбакіна Л.В., Аль Абуд Мазен. Клінічне значення С-реактивного білка та активності нейтрофілів крові для виявлення бактеріальної інфекції у новонароджених дітей / Матеріали І-ої Всеукраїнської конференції з питань імунології у педіатрії. – Перинатологія та педіатрія.- 2001.- №3.- С. 101. *Збір матеріалу, статистична обробка.*

7. Колюбакіна Л.В., Аль Абуд Мазен. Клінічне значення дослідження С-реактивного протеїну та функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів крові у виявленні бактеріальної інфекції у новонароджених дітей / Матеріали науково-практичної конферен-ції „Ендогенна інтоксикація та її корекція” (Тернопіль, 2001). – Тернопіль: Укрмедкнига. - С. 28-29. *Розробка протоколу дослідження, статистична обробка та узагальнення клінічного матеріалу.*

8. Богуцька Н.К., Колюбакіна Л.В. , Аль Абуд Мазен. Діагностична цінність і клініко-прогностичне значення показників С-реактивного протеїну та киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів крові у новонароджених із бактеріальними інфекційно-запальними захворюваннями / Науково-практична конференція „Поступ у дихальній підтримці новонароджених: дихальна підтримка і проблеми неонатальних інфекцій ” (Львів, 2001). - Матеріали конференції. - Львів. - С. 21-29. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу, статистична обробка даних.*

9. Іванова Л.А., Аль Абуд Мазен, Колюбакіна Л.В., Колоскова О.К., Соф′ян А., Юрків О.І. Виявлення бактеріальної інфекції у дітей грудного віку / Тези доповідей VI звітно-виборчої та науково-практичної конференції Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації. - Імунологія та алергологія. – 2002. - №2. - С. 73. *Збір матеріалу, статистична обробка даних, висновки.*

10. Л.В.Колюбакіна, О.І.Юрків, Аль Абуд Мазен. Імунологічні методи дослідження в діагностиці бактеріальної інфекції новонароджених дітей / Матеріали ІІ-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції „Питання імунології в педіатрії”, присв. 10-річчю кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології КМАПО. - Перинатологія та педіатрія. - 2002. - №3. - С. 82. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*

11. Колюбакіна Л.В., Аль Абуд Мазен. Діагностична цінність визначення С-реактивного білку та функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів крові при інфекційно-запальних процесах у недоношених дітей / Матеріали науково-практичної конференції „Вікові аспекти чутливості до ксенобіотиків” (Чернівці, 2002) – С. 27. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу, статистична обробка даних.*

12. Колюбакіна Л.В., Юрків О.І., Аль Абуд Мазен. Діагностика бактеріальної інфекції у новонароджених дітей / Матеріали ІХ Конгресу СФУЛТ (Луганськ-Київ-Чикаго, 2002) - С. 154. *Збір матеріалу, статистична обробка даних, висновки.*

13. Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Аль Абуд Мазен Високий вміст інтерлейкінів-6 і 8 та с-реактивного білка як показник наявності у новонародженої дитини генералізованої інфекції/ Перинатология и Педиатрия. -2007.- №3 (31). Часть 2.- С. 15. *Збір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз і узагальнення.*

14. Колюбакіна Л.В., Аль Абуд Мазен. Сучасні підходи до діагностики інфекційно-запальних захворювань у новонароджених дітей / Сборник научных работ, посв. 85-летию профессора Е.М.Витебского «Педиатрия на пороге третьего тысячелетия». - Донецк, 2007. - С. 51-54. *Збір матеріалу, статистична обробка даних.*

15. Безруков Л.О., Колоскова О.К., Аль Абуд Мазен Хейро Виявлення ранньої неонатальної інфекції у новонароджених із чинниками схильності / Матеріали І-го з′їзду неонатологів України (Одеса, 2007 ) – С. 14-17. *Збір матеріалу, аналіз і узагальнення даних.*

16. Колоскова О.К., Колюбакіна Л.В., Аль Абуд Мазен Хейро Діагностична цінність показників запальної реакції організму у виявленні інфекційних захворювань у новонароджених на другу добу життя / Матеріали І-го з′їзду неонатологів України (Одеса, 2007 ) – С. 57-58. *Збір матеріалу, аналіз і узагальнення даних.*

17. Колюбакіна Л.В., Аль Абуд Мазен. Діагностика бактеріальної інфекції у новонароджених дітей / Інформаційний лист. – 2002. - № 158. *Збір матеріалу, статистична обробка, аналіз і узагальнення результатів.*

18. Пат. 57944 А UA, МПК7: А61В10/00, G01N33/48. „Спосіб виявлення генералізованих інфекційно-запальних захворювань у грудних дітей”/ Іванова Л.А. (Україна), Аль Абуд Мазен (SY).- БДМА.- Опубл. 15.07.2003.- Бюл. №7.- Заявка №2001118137 від 28.11.2001. *Підбір літературних джерел, збір матеріалу, статистична обробка.*

**АНОТАЦІЯ**

**Аль Абуд Мазен Хейро. Виявлення інфекційно-запальних захворювань у ранньому неонатальному періоді. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. Одеський державний медичний університет МОЗ України. - Одеса, 2008.

Дисертація присвячена питанню підвищення ефективності лікування ранньої неонатальної інфекції у новонароджених шляхом вдосконалення її діагностики з урахуванням чинників схильності до її розвитку, показників запальної відповіді організму та клінічних проявів органної дисфункції. На підставі аналізу результатів комплексного обстеження 36 новонароджених, у яких підтверджено ранню неонатальну інфекцію, і 64 дітей, у яких її було спростовано, вивчена діагностична цінність цих показників у виявленні ранньої неонатальної інфекції. Відмічено, що більшість результатів комплексного обстеження дітей володіє достатньою специфічністю при низькій чутливості як діагностичні тести по виявленню ранньої неонатальної інфекції. Це дає підстави стверджувати, що результати навіть комплексного обстеження новонароджених із підозрою на ранню неонатальну інфекцію можна використати для вирішення питання про її наявність, та, внаслідок цього, призначення антибіотиків, проте не відміну їх. Так, при дискримінантній точці більше 60 пкг/мл інтерлейкін-6 володів чутливістю у виявленні ранньої неонатальної інфекції 22,6% і специфічністю 84,6%. Інтерлейкін-8 при перевищенні розподільчої точки 70 пкг/мл характеризувався відповідно 34,5% і 69,8%, а С-реактивний білок при концентрації більше 60 мг/л – 31,2% і 83,8% відповідно.

Використовуючи запропоновану діагностичну таблицю по виявленню ранньої неонатальної інфекції, розроблений алгоритм ухвалення рішення щодо антибіотикотерапії при підозрі на ранню неонатальну інфекцію ( чутливість алгоритма становить 95,5%, а специфічність - 85,7%).

**Ключові слова:** новонароджені, неонатальна інфекція, діагностика, лікування.

**АННОТАЦИЯ**

**Аль Абуд Мазен Хейро. Выявление инфекционно-воспалительных заболеваний в раннем неонатальном периоде. –** Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины. - Одесса, 2008.

Диссертация посвящена вопросу повышения эффективности лечения ранней неонатальной инфекции у новорожденных путём совершенствования её диагностики с учётом предрасполагающих к её развитию факторов, показателей воспалительного ответа организма и клинических проявлений органной дисфункции. На основании анализа результатов комплексного обследования 36 новорожденных, у которых была подтверждена ранняя неонатальная инфекция, и 64 детей, у которых её исключили, изучены взаимосвязь этих показателей с клиническими проявлениями инфекционного процесса и их диагностическая ценность в выявлении ранней неонатальной инфекции.

Отмечено, что иммунорегуляторный индекс, определяемый как соотношение содержания в крови Т-лимфоцитов, функция которых ассоциирует с хелперной, к субпопуляции супрессорно-цитотоксичной, имел достоверную умеренную коррелятивную связь (r=0,53, P=0,01) с клиническими проявлениями инфекции. Такая же взаимосвязь отмечена для содержания IgM в сыворотке крови и ранжированным диагнозом инфекционного заболевания (r=0,54, P=0,01). Содержание в сыворотке крови интерлейкина-6 имело сильную коррелятивную связь с наличием неблагоприятного течения предыдущих беременностей у матери (r=0,77, P=0,001), но слабую положительную связь с наличием инфекционной патологии у новорожденного (r=0,26, P=0,03).

Отмечено, что большинство результатов комплексного обследования детей обладает достаточной специфичностью при низкой чувствительности как диагностические тесты по выявлению ранней неонатальной инфекции. Это даёт основание утверждать, что результаты даже комплексного обследования новорожденных с подозрением на раннюю неонатальную инфекцию скорее можно использовать для принятия решения о назначении антибиотиков, а не их отмену.

Используя предложенную диагностическую таблицу по выявлению ранней неонатальной инфекции, был разработан алгоритм принятия решения об антибиотикотерапии при подозрении на ранню неонатальную инфекцию. Чувствительность этого алгоритма составила 95,5%, а специфичность – 85,7%, что позволило повысить эффективность лечения детей с подозрением на ранню неонатальную инфекцию.

**Ключевые слова:** новорожденные, неонатальная инфекция, диагностика, лечение.

**SUMMARY**

**Mazen Khairo Al Aboud. Revealing inflammatory infectious diseases during early neonatal period. – Manuscript.**

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical science in the specialization 14.01.10 – Pediatrics. Odesssa State Medical University of Ministry of Health Care of Ukraine. – Odessa, 2008.

The dissertation is dedicated to the issue of improving effectiveness of early neonatal infection treatment with newborn through improving its diagnostics considering factors of its development, indicators of inflammatory response of the body and clinical manifestations of organ dysfunction. Upon analyzing complex examination results of 36 newborn with verified early neonatal infection and 64 children with the disproved one, diagnostic value of such indicators while tracing early neonatal infection has been studied. It’s been observed that most results of complex examination of children are precise enough at low sensibility as diagnostic tests for tracing early neonatal infection. It gives reasons to state that even results of complex examination of newborn with assumed early neonatal infection can be used for determining their presence , and as a result, prescribing antibiotics, but not their cancellation. Thus, at the discriminant point of over 60 pkg./ml. interleicin-6 was sensible to early neonatal infection in 22,6 % and precise in 84,6%. Interleukin-8 at the discriminant point exceeding 70 pkg./ml. gave 34,5% and 69,8% correspondingly, and the C-reactive protein with concentration over 60mg./l-31,2% and 83,8% correspondingly.

Using the offered diagnostic chart for tracing neonatal infection, algorithm of approving prescription of antibiotic therapy to the newborn with assumed early neonatal infection has been developed with sensibility of 95,5 %, and preciseness ─ 85,7%.

**Key words:** newborn, neonatal infection, diagnostics, treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АР | Атрибутивний ризик |
| ВР | Відносний ризик |
| ВП(+) | Відношення правдоподібності позитивне |
| ВП(-) | Відношення правдоподібності негативне |
| ДІ | Довірчий інтервал |
| Е-РУК | Розеткоутворювальні лімфоцити (Т-клітини) |
| ІЛ-6, ІЛ-8 | Інтерлейкіни-6 і -8 сироватки крові |
| НСТ-тест | Гістохімічний тест з нітросинім тетразолієм |
| НПЦ | Передбачувана цінність негативного результату |
| ППЦ | Передбачувана цінність позитивного результату |
| СТ | Специфічність тесту |
| СШ | Співвідношення шансів |
| ТФР-Е-РУК | Теофілін-резистентна субпопуляція лімфоцитів |
| ТФЧ-Е-РУК | Теофілін-чутлива субпопуляція лімфоцитів |
| ФА | Фагоцитарна активність |
| ФЧ | Фагоцитарне число |
| ЦХК | Цитохімічний коефіцієнт |
| ЧТ | Чутливість тесту |
| 95% ДІ | 95% довірчий інтервал |
| С-РБ | С-реактивний білок сироватки |
| Ig G, M | Імуноглобуліни сироватки крові |
| IL | Інтерлейкіни |
| P | Критерій вірогідності за Сть′юдентом |
| R | Коефіцієнт лінійної кореляції |
|  |  |

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>