

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА СРЕДИ ДЕТЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Резюме. В общей структуре нейроинфекций бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты (БМ) имеют достаточно большой удельный вес. Тяжесть течения инфекционных поражений ЦНС бактериальной этиологии обуславливает высокий риск осложнений, инвалидизации и летального исхода. В работе исследованы случаи летального исхода у детей на фоне течения бактериальных поражений нервной системы. На основании изученных данных шкалы SOFA, клинического анализа крови, интегральных лейкоцитарных индексов, методом многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением независимых переменных была сформирована математическая модель прогнозирования риска летального исхода у больных с исследуемой патологией. В модель включены переменные, доступные практикующему врачу на всем протяжении лечения, выбранные показатели не требуют дополнительных дорогостоящих анализов или оборудования, что имеет важное практическое значение.

Ключевые слова: бактериальный менингит, энцефалит, инфекция, лейкоцитарный индекс.

Kolesnikov A.N., Polyakhova Yu.N.

Department of Anesthesiology, Resuscitation and Neonatology. State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National Medical University M. Gorky», Donetsk, DPR

PREDICTION OF THE RISK OF LETHAL OUTCOME AMONG CHILDREN WITH BACTERIAL DAMAGE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Abstract. In the general structure of neuroinfections, bacterial meningitis and meningoencephalitis (BM) have a fairly large proportion. The severity of infectious lesions of the CNS of bacterial etiology causes a high risk of complications, disability and death. The paper studies cases of death in children against the background of the course of bacterial lesions of the nervous system. Based on the studied data of the SOFA scale, clinical blood count, integral leukocyte indices, using the method of multivariate binary logistic regression analysis with stepwise inclusion of independent variables, a mathematical model was formed to predict the risk of death in patients with the studied pathology. The model includes variables that are available to the practitioner throughout the treatment, the selected values do not require additional expensive analyzes or equipment, which is of great practical importance.

Key words: bacterial meningitis, encephalitis, infection, leukocyte index.

В общей структуре нейроинфекций 30%) [1]. Тяжесть течения инфекционных бактериальные менингиты и поражений ЦНС бактериальной этиологии менингоэнцефалиты (БМ) имеют обуславливает высокий риск осложнений, достаточно большой удельный вес (до инвалидизации и летального исхода.

Основную группу риска по осложненному течению БМ составляют дети раннего возраста и подростки, что связано с возрастными анатомо-физиологическими особенностями [1,4,6].

Разнообразие этиологической структуры формирует широкий спектр клинических симптомов. В одном случае, симптоматика характерна для возбудителя и диагностика не вызывает затруднений. В другом случае, многогранность и не специфичность симптомов заставляет проводить широкую дифференциальную диагностику. Отсутствие специфической симптоматики, «классических» менингеальных симптомов у детей, особенно первых месяцев жизни затрудняет своевременную диагностику БМ, приводя к недооценке тяжести состояния ребенка и несвоевременному проведению адекватной терапии, ухудшая прогноз заболевания [5,7].

Наиболее частой причиной гнойных бактериальных менингитов и энцефалитов являются менингококк (*Neisseria meningitidis*), пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), гемофильная палочка тип b (*Haemophilus influenzae b*), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), прочие возбудители (под *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Listeria*, *Pseudomonas*, семейство *Enterobacteriaceae* и др.) встречаются значительно реже [2]. В исходе заболевания возможны тяжелые церебральные осложнения гидроцефалия, ромбэнцефалит, энцефалополиневрит, а также поражение спинного мозга в

виде интрамедуллярных абсцессов, кист, арахноидита, миелита. [9]. Примерно у 10% больных бактериальным менингитом/менингоэнцефалитом наступает летальный исход.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Снижение летальности у детей с инфекционными поражениями ЦНС бактериальной этиологии путем усовершенствования программы интенсивной терапии на основе создания математической модели прогноза риска развития летального исхода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Интенсивная терапия и анализ исходов проходил на базе отделения интенсивной терапии (ОИТ) для детей с инфекционной патологией г. Донецка в период с января 2016 по декабрь 2021 год. Число клинических наблюдений составляет 47 пациентов. В исследование включены пациенты в возрасте от 1 месяца до 18 лет с бактериальными менингитами/менингоэнцефалитами. Наиболее частыми возбудителями заболевания выступали: в 29,8% - менингококк (14 пациентов), в 12,8% - золотистый стафилококк (6 пациентов), в 8,5% - пневмококк (4 пациента), в 4,3% - синегнойная палочка (2 пациента), в 4,3% - листерия (2 пациента). В 40,4% этиология гнойного менингита/менингоэнцефалита установлена не была (19 пациентов). У 5 пациентов наступил летальный исход (10,6%). Этиология заболевания была подтверждена положительным результатом посева на бактериологической лаборатории ЦГКБ №1.

Особое внимание обратили на интегральные индексы, включенные в математическую модель. Уровень эндогенного токсикоза характеризуется показателем интоксикации (ПИ), и определяется по формуле:

$$ПИ = \frac{ЛИИ \times \text{лейкоциты} \times CO_2}{1000} \quad (1),$$

где ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации, вычисляется по формуле Кальф-Калифа

$$ЛИИ = \frac{(4\text{миел.} + 3\text{юн.} + 2\text{п.я нейтр.} + \text{с.я нейтр.}) \times (\text{плаз.} + 1)}{(\text{лимфоц.} + \text{моноц.}) \times (\text{эоз.} + 1)} \quad (2).$$

Индекс иммунореактивности (ИИР) в норме равен 4,05 – 18,14 усл.ед. [148] и вычисляется по формуле:

$$\text{ИИР} = \frac{\text{лимф.} + \text{э}}{m} \quad (3),$$

где лимф. – лимфоциты (%), э – эозинофилы (%), m – моноциты(%).

Повышенное значение данного индекса можно трактовать как увеличение иммунологической активности.

Дефицит одного из типов клеток, входящих в состав формулы, может отражать сдвиги в спектре цитокинов и факторах детоксикации: гипоэргический ответ отражает дефицит цитокинов лимфоцитарного происхождения и ограниченность резервов адаптации, а гиперэргический ответ свидетельствует о гиперпродукции цитокинов и подчеркивает дисбаланс медиаторов [3].

На первом этапе был произведен однофакторный логистический регрессионный анализ с вычислением статистики χ^2 Вальда с достигнутым уровнем статистической значимости и ОШ с 95% ДИ. Исследование статистической взаимосвязи между качественным признаком и клиническим исходом осуществляли при помощи анализа таблиц сопряженности, с вычислением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса с достигнутым уровнем статистической значимости (p) и отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Далее была построена математическая модель прогноза риска летального исхода при помощи многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением независимых переменных. Влияние независимой переменной на вероятность исхода определяли при помощи ОШ и 95% ДИ [8]. Вероятность P отнесения пациента к одной из двух категории вычисляется по формуле:

$$P = \frac{\exp(y)}{1 + \exp(y)} \quad (4),$$

здесь значение зависимой переменной у линейно зависит от независимых переменных $x_1, \dots, x_n$, то есть выражается регрессионным уравнением вида:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_n x_n \quad (5),$$

где $b_0, b_1, \dots, b_n$ – регрессионные коэффициенты.

Для выполнения бинарного логистического регрессионного анализа соблюдались следующие условия: в первом случае зависимая переменная принимала два значения: 1 – выздоровление, 2 – летальный исход.

В качестве независимых переменных использованы данные, полученные в результате анализа лабораторных показателей крови, ликвора, лейкоцитарных индексов.

Оценка дискриминирующей способности математической модели выполнялась на основе анализа таблицы классификаций. Оценку прогностической эффективности модели осуществляли при помощи анализа ROC-кривых, с вычислением показателя площади под ROC-кривой, называемый AUC (Area Under Curve) [10].

В процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень статистической значимости (p), критическое значение которого составляло 0,05 [8]. Результаты исследования были подвергнуты статистическому анализу и математической обработке данных с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel - 2007, IBM SPSS Statistics 10.0 на персональном компьютере.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая когорта составила 47 пациентов из которых – 42 (89,4%) выживших и 5 (10,6%) с летальным исходом. Средний возраст больных составил $3,7 \pm 0,4$ года; Me=2,0 (95% ДИ=2,9 – 4,5). Достоверно значимых различий в отношении пола пациентов выявлено не было. Для оценки степени риска развития органной недостаточности, сепсиса и

и летального исхода состояние пациентов на момент госпитализации в ОИТ было оценено по шкале SOFA в баллах равно. Среднее значение составило $2,64 \pm 3,05$; $Me=2,0$ (95%ДИ 1,74 – 3,53). В 17% случаев (8 больных) при госпитализации количество баллов равно нулю. В остальных 83% случаев у всех пациентов в процесс была вовлечена ЦНС от оглушения и дезориентации до комы.

При оценке органов и систем на втором месте выступало нарушение дыхания, которое отмечено в 18,9% (14 больных). Нарушение гемостаза в виде тромбоцитопении менее 100 Г/л имело

место в 14,9% случаев (7 пациентов). Поражение почек в шкале SOFA отражено в виде нарастания уровня креатинина – удельный вес таких больных составил 8,5% (4 пациента). Гипотония отмечена также в 8,5% случаев. Нарушение функции печени и как следствие гипербилирубинемия, на момент госпитализации, наблюдались всего у 2 больных. На рисунке 1 представлены средние значения баллов по шкале SOFA у выживших и у больных с летальным исходом. В таблице 1 представлены средние значения показателей из оценочной шкалы SOFA в зависимости от исхода заболевания.

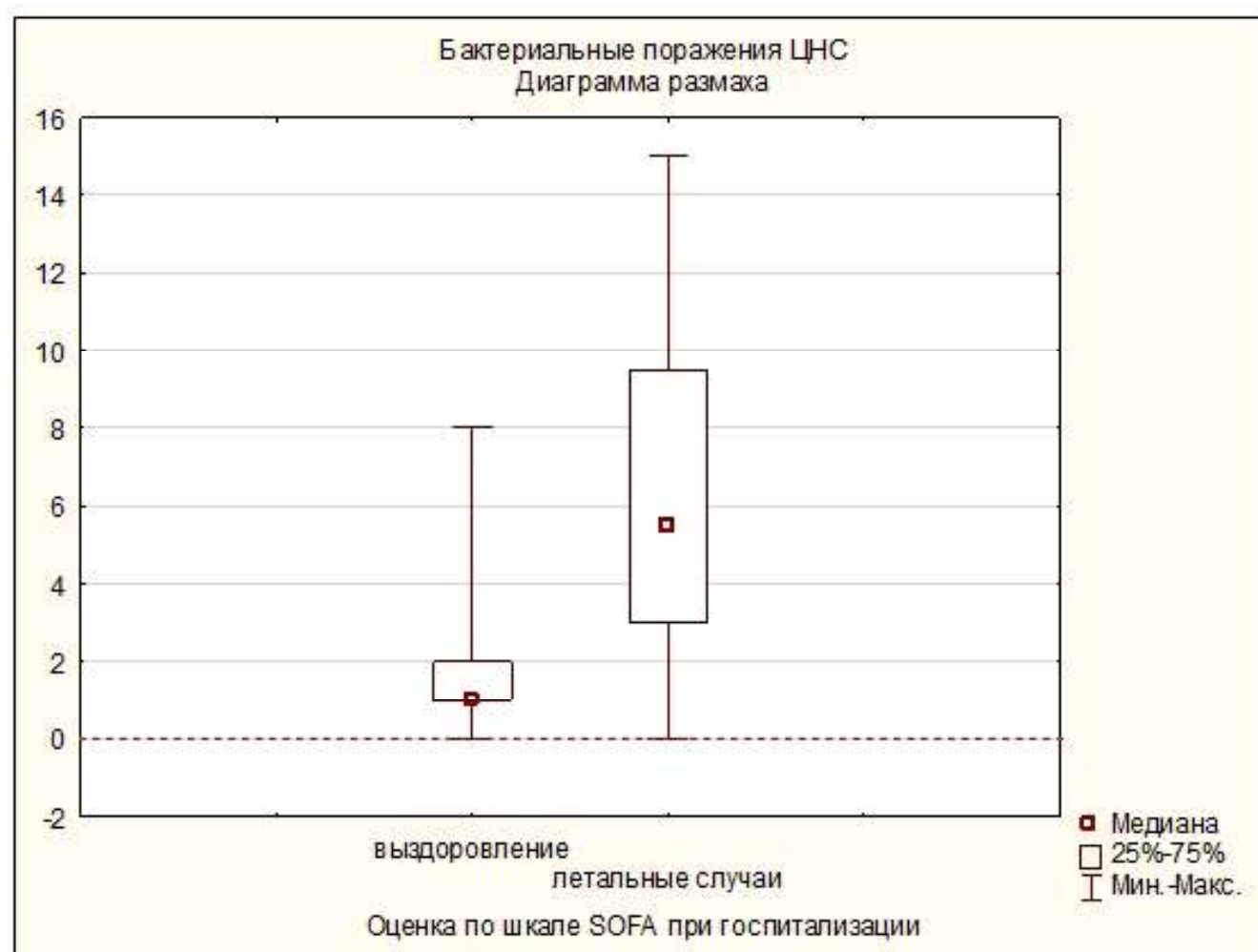


Рисунок 1. Динамика отклонений от нормы суммарных значений по шкале SOFA (баллы) у пациентов в зависимости от исхода заболевания (пунктирная линия – нормальное значение).

На первом этапе проведен одномерный анализ независимых переменных для идентификации наличия статистической связи с изучаемым клиническим исходом заболевания, пригодных для построения

модели. В дальнейшем из множества статистически значимых независимых переменных (процентное содержание нейтрофилов ликвора, сегментоядерные нейтрофилы, индекс Гаркави,

Таблица 1

Поражение органов и систем у выживших больных и пациентов с летальностью

Показатель Абсолютное значение/ балл шкалы SOFA	Все пациенты (n=47) среднее (медиана)	Выжившие (n=42) среднее (медиана)	Летальные (n=5) среднее (медиана)
Дыхательная система (IO, усл.ед.)	401,0 (Me=476,0)	426,4 (Me=476,0)	277,3 (Me=292,5)
	0 баллов	0 баллов	2 балла
Коагуляция (тромбоциты, Г/л)	274,0 (Me=277,0)	276,4 (Me=273,0)	240,6 (Me=260,0)
	0 баллов	0 баллов	0 баллов
Функция печени (билирубин, мкмоль/л)	10,2 (Me=9,7)	10,1 (Me=9,7)	10,9 (Me=9,6)
	0 баллов	0 баллов	0 баллов
Сердечно-сосудистая система (АД ср. мм рт.ст.)	73 (70)	74 (72)	65 (68)
	0 баллов	0 баллов	1 балл
ЦНС (шкала ком Глазго, балл)	12	13	11
	2 балла	1 балл	3 балла
Функция почек (креатинин, мкмоль/л)	76,0 (Me=61,0)	58,4 (Me=57,0)	190,7 (Me=108,0)
	0 баллов	0 баллов	2 балла

индекс иммунореактивности, лейкоцитарный индекс, палочкоядерные нейтрофилы, лимфоциты, СОЭ, показатель интоксикации) путем многофакторного логистического регрессионного анализа, выбраны три показателя, которые участвовали в построении математической модели прогноза риска летального исхода.

Скорость оседания эритроцитов, как неспецифический маркер воспаления, на момент поступления определялся повышенным у 39 пациентов (82,9%). На рисунке 2 представлены средние значения СОЭ на момент госпитализации в зависимости от дальнейшего исхода заболевания.

Индекс иммунореактивности также вошел в описываемую модель прогнозирования. Понижение ИИР отражает гипозергический ответ с дефицитом цитокинов лимфоцитарного происхождения и ограниченность резервов адаптации. Значительное превышение показателя говорит о гиперэргическом ответе и гиперпродукции цитокинов и дисбалансе медиаторов.

В двух случаях летального исхода отмечено критическое снижение

показателя (0,5 и 0,7 усл.ед.). У этих больных ИИР оставался таким на всем протяжении заболевания вплоть до летального исхода.

В одном из летальных случаев отмечено превышение уровня ИИР в 4 раза от нормы (до 73,0 усл.ед.). На рисунке 3 представлены отклонения от нормы средних значений ИИР в зависимости от исхода заболевания.

Гематологический показатель интоксикации – третий показатель, включенный в математическую модель. ПИ при поступлении, при норме $0,5 \pm 0,25$, в своих средних значениях был повышен до $5,6 \pm 1,1$; Me=2,3 (95% ДИ 3,3 – 7,9).

У больных с дальнейшим летальным исходом во всех случаях ПИ значительно превышал нормальные показатели, достигая значений 11,5 и 28,0 усл.ед. На рисунке 4 отражена динамика изменения ПИ у пациентов с выздоровлением и с летальным исходом.

В таблице 3 приводятся результаты классификации спрогнозированного и фактического летального исхода у больных с бактериальным поражением ЦНС в результате применения математической модели. По результатам логистического регрессионного анализа. Прогнозируемая

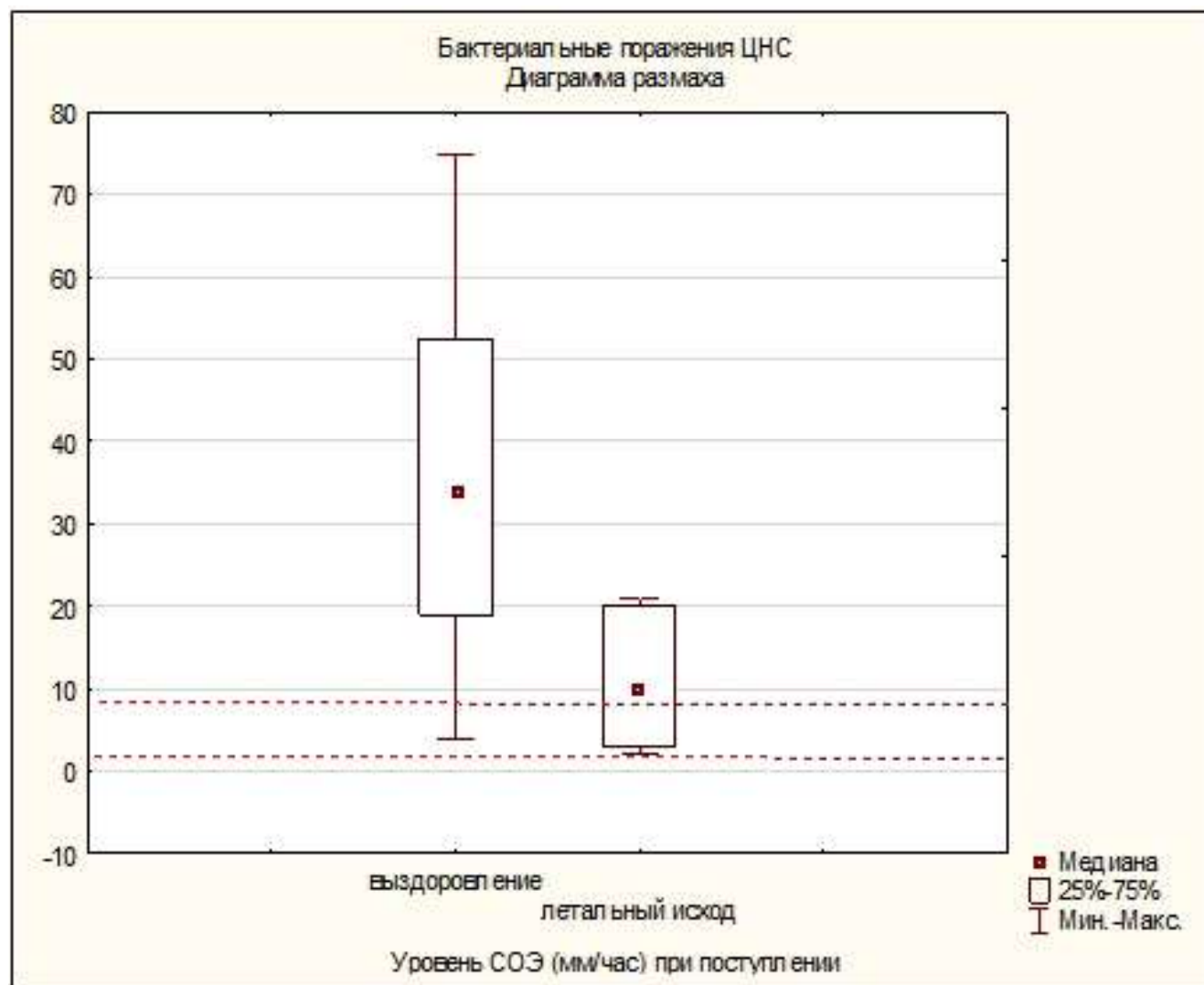


Рисунок 2. Динамика отклонения от нормы средних значений CO₂ в зависимости от исхода заболевания (пунктирная линия – границы нормальных значений).

По результатам логистического регрессионного анализа. Прогнозируемая вероятность летального исхода совпадает с реальными результатами в 80,0% случаев (чувствительность), в группе пациентов с прогнозируемой вероятностью выздоровления совпадение с реальными данными составляет 78,5% (специфичность).

Предсказательная способность математической модели (точность) составляет 72,3%, что является удовлетворительной степенью информационной способности.

Таким образом, многофакторная математическая модель характеризуется достаточной специфичностью, то есть способностью правильно определять пациентов с благоприятным исходом, а также чувствительностью,

то есть способностью правильно определять риск летального исхода.

Дискриминирующую способность математической модели оценивали при помощи ROC-кривой (рисунок 5). Показатель площади AUC под ROC-кривой используют для анализа дискриминирующей способности математической модели. В представленной математической модели показатель AUC составил $0,89 \pm 0,025$, с достигнутыми значениями уровня статистической значимости 0,01, что соответствует хорошему качеству предсказательной способности математической модели.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Независимые переменные, входящие в состав математических моделей прогноза, имеющие значения ОШ > 1,0 называются

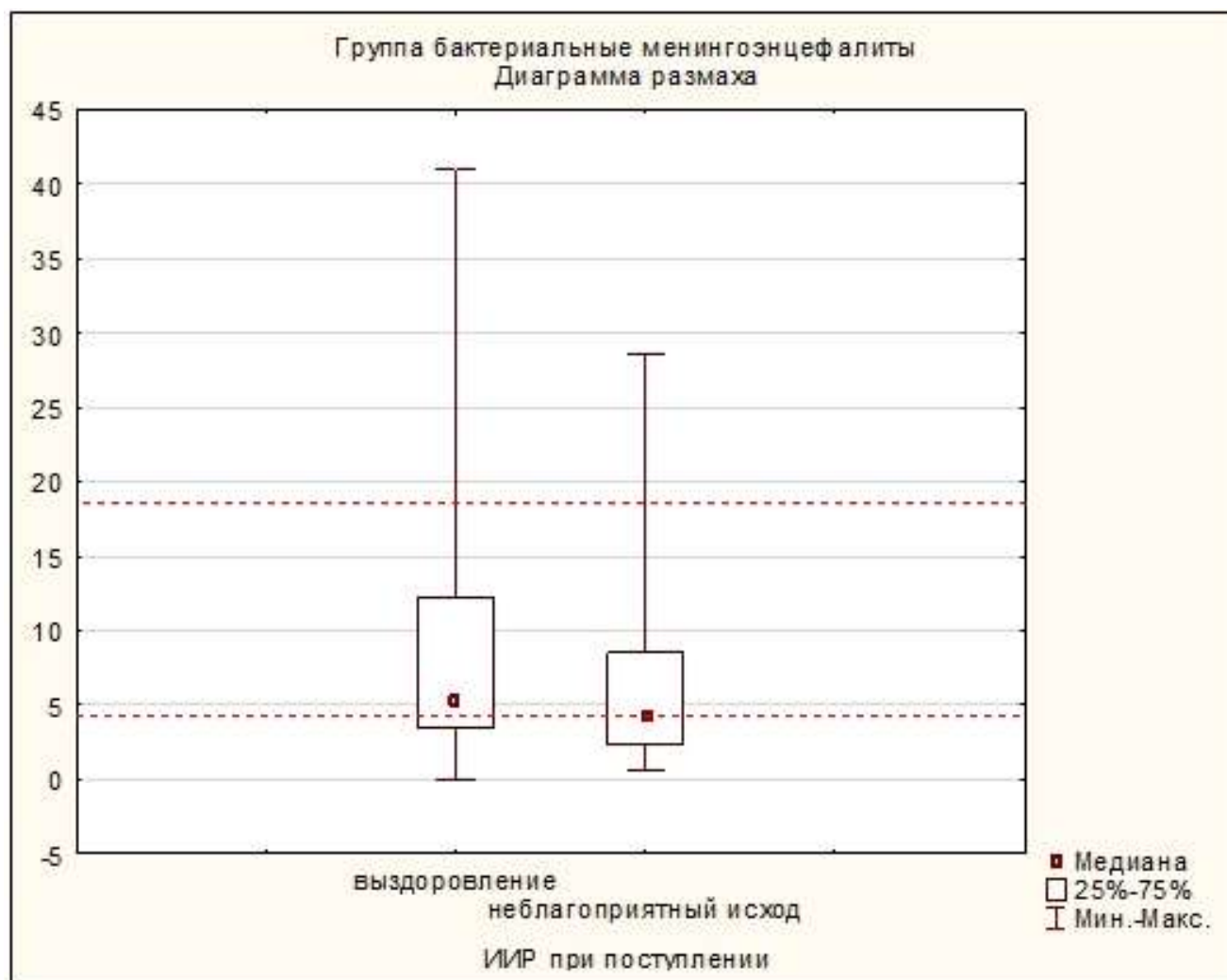


Рисунок 3. Динамика отклонения о нормы средних значений CO_2 в зависимости от исхода заболевания (пунктирная линия – пределы допустимых значений).

факторами риска, значения $OШ < 1,0$ носят название протективных переменных.

В математической модели прогноза летального исхода у пациентов с бактериальными поражений ЦНС наиболее значимым фактором риска является показатель интоксикации при поступлении, при этом $OШ$ составляет 0,9 (95% ДИ 0,6-1,3). Так, в группе лиц, с повышенным значением показателя интоксикации на момент госпитализации, при неизменных значениях других переменных в модели, риск развития летального исхода выше, по сравнению с пациентами с ПИ в пределах нормальных значений. На втором ранговом месте по значимости в формировании риска – CO_2 на момент госпитализации, при этом $OШ$ составляет 0,9 (95% ДИ 0,77 – 1,0). При иных неизменных показателях,

применяемых в математической модели, чем выше скорость оседания эритроцитов, тем больше вероятность наступления в дальнейшем неблагоприятного исхода. Третье ранговое место занимает индекс иммунореактивности, где $OШ$ равна 1,0 (95% ДИ 0,9-1,1). Исходя из этого, чем ниже индекс иммунореактивности на момент госпитализации, тем больше риск летального исхода.

ВЫВОДЫ

Одним из важнейших результатов, на наш взгляд, подведенных в работе является тот факт, что анализ шкалы SOFA, применяемой для оценки степени тяжести состояния у больных исследуемой группы (бактериальные менингиты/ менингоэнцефалиты) не выявил достоверно значимых изменений для прогнозирования летального исхода.

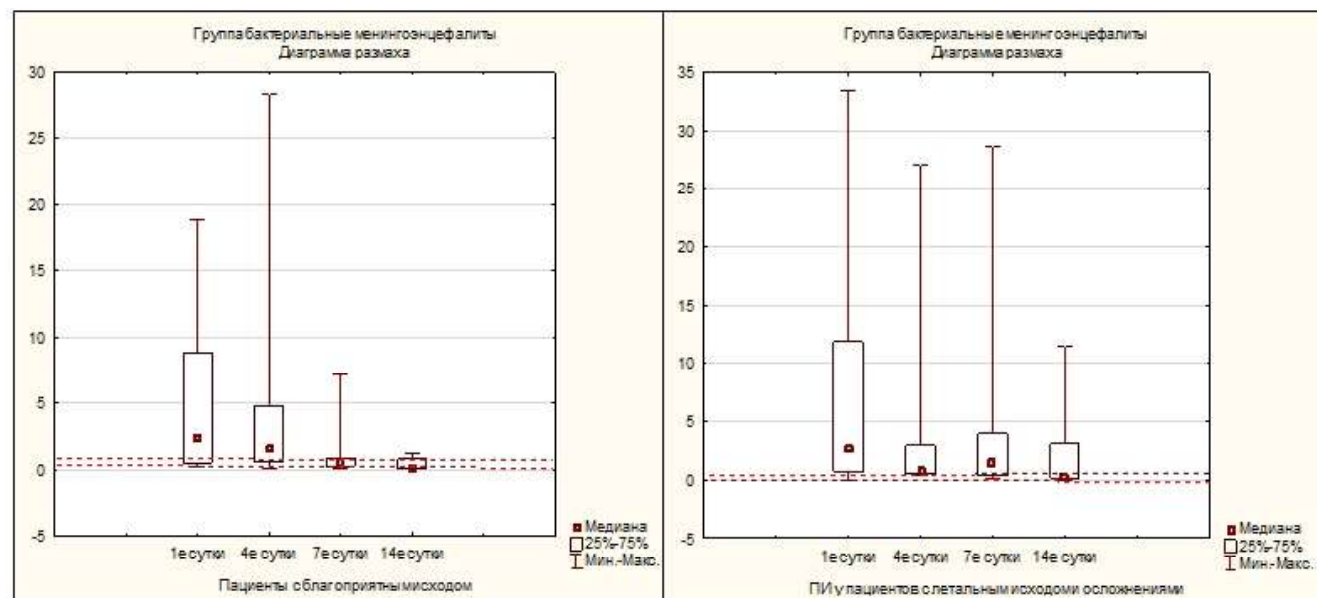


Рисунок 4. Динамика отклонения средних значений ПИ: А.- у больных с выздоровлением; Б.- у больных с летальным исходом (пунктирная линия – границы допустимых значений).

В таблице 2 описаны независимые переменные, вошедшие в математическую модель.

Таблица 2

Независимые переменные, включенные в модель прогноза риска летального

Код	Переменные	Значение переменных	B	χ^2 Вальда	P	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
X ₁	СОЭ в 1е сутки	N=2-10 мм/час	-0,13	4,0	0,04	0,9	0,77-1,0
X ₂	Индекс иммунореактивности	N=4,05-18,14 усл.ед.	0,02	0,15	0,07	1,0	0,9-1,1
X ₃	Показатель интоксикации	N=0,5-0,75 усл.ед.	-0,15	0,63	0,04	0,9	0,6-1,3
b ₀	Константа	-	0,43	0,15	0,07		

Примечание: B - коэффициент регрессии, P - достигнутый уровень статистический значимости для статистики χ^2 Вальда, Exp (B) - отношение шансов (ОШ), 95% ДИ для Exp (B) - 95% доверительный интервал для ОШ.

Подставив значения коэффициентов регрессии b₀ – b₄ из таблицы 1 в уравнение 4, получим математическую модель прогноза летального исхода в группе бактериальных поражений ЦНС:

$$y = 0,43 + (-0,13 \times X_1) + (0,02 \times X_2) + (-0,15 \times X_3),$$

где x₁-x₃ значения переменных, представленных в норме в таблице 2.

Подставив полученное значение y в уравнение 3, рассчитываем прогнозируемый риск P наступления летального исхода у больных с бактериальными менингитами/менингоэнцефалитами.

Таблица 3

Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу у пациентов с бактериальными поражениями ЦНС

	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	Всего в опыте	Процент корректных предсказаний
Благоприятный исход	33	9	42	78,5
Неблагоприятный исход	1	4	5	80,0
Всего в прогнозе	34	13	47	72,3

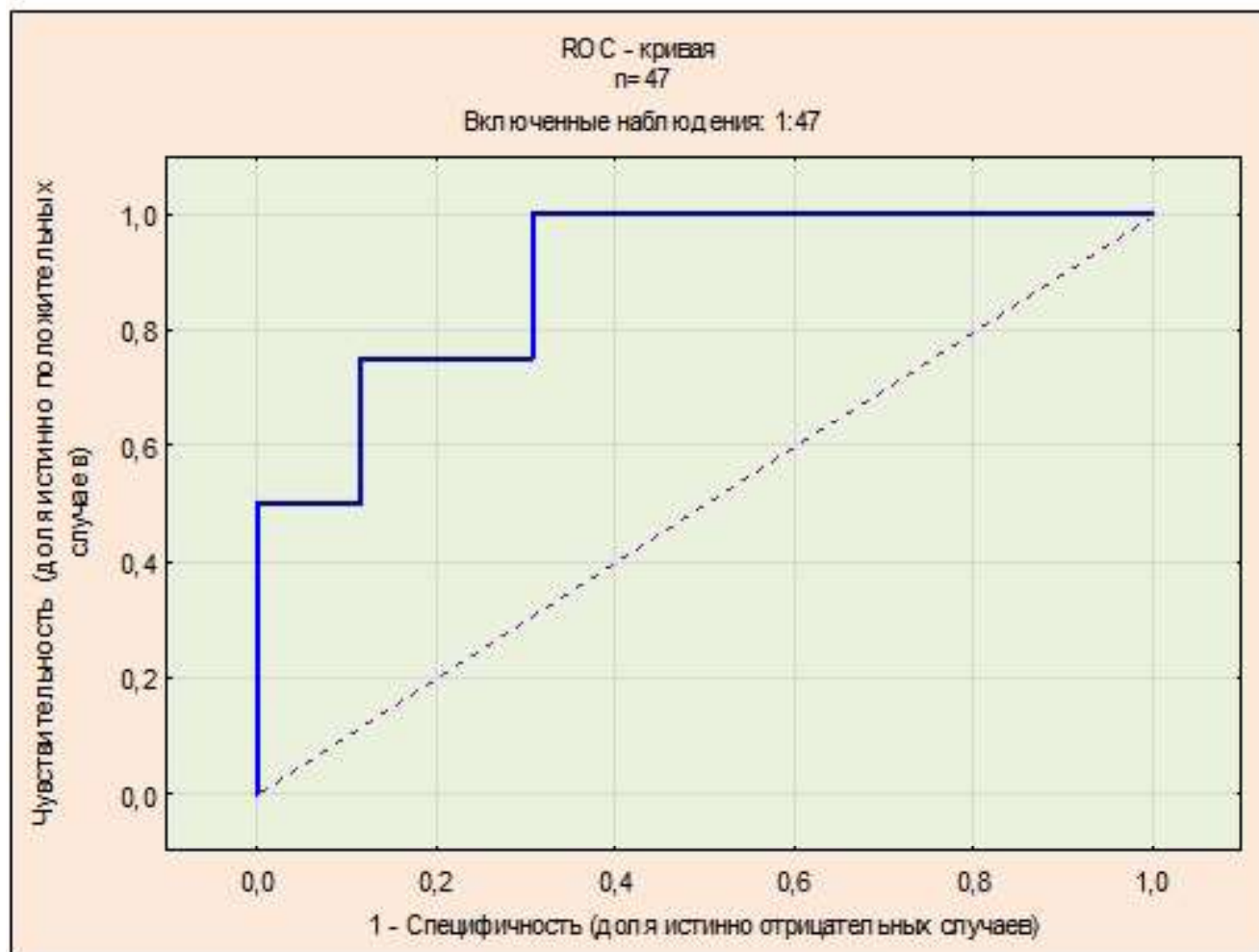


Рисунок 5. ROC-кривая прогностической эффективности модели

В тоже время, путем многофакторного дискриминантного анализа такие показатели как гематологический показатель интоксикации, индекс иммунореактивности, СОЭ доказали свою эффективность в прогнозировании летальности у детей с бактериальными менингитами/менингоэнцефалитами.

Значение ИИР ниже нормы, высокое значение ГПИ и ускоренная СОЭ указывают на наличие гипоэргического ответа организма с развитием выраженного эндотоксикоза. Учитывая вышеизложенные данные, у пациентов с более высоким риском летального исхода порезультатам прогнозирования, показана ранняя замена антибактериальной терапии без выжидательной тактики.

При введении в практику математических моделей прогноза риска летального исхода, необходимо акцентировать внимание на то, что в исследовании были рассмотрены данные (клинический анализ крови, интегральные

лейкоцитарные индексы), доступные врачу анестезиологи-реаниматологу или инфекционисту на любом этапе лечения и в лечебном учреждении любого уровня. Расчеты для прогнозирования не требуют дополнительного оборудования и затрат на проведение дорогостоящих анализов.

В целях упрощения расчетов по разработанному уравнению регрессии в условиях практического здравоохранения, представленные формулы возможно внести на платформу Microsoft Excel персонального компьютера медицинского работника. Оператору достаточно лишь ввести информацию, характеризующую пациента, в соответствующую ячейку и значение прогнозируемого риска отобразится процентах.

Литература

1. Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: клиничко-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений. Автореферат по ВАК РФ, 322 с., СПб 14.01.09;
2. Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика / Материалы всероссийского ежегодного конгресса. – СПб., 2019. – 160 с.;
3. Карпунина Т.И., Годовалов А.П., Бусырев Ю.Б. Методические подходы оценки цитокинового баланса и лейкоцитарной реакции при обтурации желчевыводящих путей различного генеза. Медицинская иммунология, 2018 Т 20, №6, с.825-832, СПб.;
4. Королева, И.С. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекций в Российской Федерации/ И.С. Королева, М.А. Королева, А.А. Мельникова//285Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.- 2017.- № 6.- С.63-68.;
5. Котлова, В.Б. Клиничко-лабораторные особенности гнойных менингитов менингококковой этиологии у детей/ В.Б. Котлова, Л.А. Агишева, Н.В. Казарцева// Прикладные информационные аспекты медицины.- 2017.- Т. 20, №3.- С. 71-75.;
6. Мазанкова, Л. Н. Эпидемиологические и клинические особенности бактериальных гнойных менингитов у детей г. Москвы/ Л. Н. Мазанкова, Г. Д. Гусева, И. А. Солдатова// Детские инфекции.- 2018.- №1.-С.5-11;
7. Скрипченко, Н.В. Гнойные менингиты у детей: Руководство для врачей/ Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, А.А. Вильниц. [изд. 2-е перераб.] - СПб: СИНЭЛ, 2017, с. 404;
8. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований: учебное пособие. СПб.; 2002;
9. <https://diseases.medelement.com/disease/190>;
10. Petri A. Sebin K. Medical Statistics at a Glance; 2rd ed. M.: GEOTAR-Media; 2009.

References

1. Vilnits A.A., Purulent meningitis in children: clinical, pathogenetic, diagnostic, prognostic and therapeutic aspects of intracranial complications, St. Petersburg-2019
2. Infectious diseases in children: diagnosis, treatment and prevention / Proceedings of the All-Russian Annual Congress. - St. Petersburg, 2019. - 160 p.
3. Karpunina T.I., Godovalov A.P., Busyrev Yu.B. Methodical approaches to assessing the cytokine balance and leukocyte reaction in obstruction of the biliary tract of various origins. Medical Immunology, 2018 T 20, No. 6, pp. 825-832, St. Petersburg
4. Koroleva, I.S. Epidemiology of purulent bacterial meningitis during vaccination of pneumococcal and hemophilic infections in the Russian Federation / I. S. Koroleva, M.A. Koroleva, A.A. Melnikova//285 Epidemiology and infectious diseases. Topical issues.- 2017.- No. 6.- P.63-68.]
5. Kotlova, V.B. Clinical and laboratory features of purulent meningitis of meningococcal etiology in children / V.B. Kotlova, L.A. Agisheva, N.V. Kazartseva // Applied Information Aspects of Medicine. - 2017. - V. 20, No. 3. - P. 71-75.,
6. Mazankova, L. N. Epidemiological and clinical features bacterial purulent meningitis in children in Moscow / L. N. Mazankova, G. D. Guseva, I. A. Soldatova / / Children's infections.- 2018.- No. 1.-С.5-11
7. Skripchenko, N.V. Purulent meningitis in children: A guide for doctors / N.V. Skripchenko, Yu.V. Lobzin, A.A., Vilnits. [ed. 2nd revised] - St. Petersburg: SINEL, 2017-404s
8. Junkerov V.I., Grigoriev S.G. Mathematical and statistical processing of medical research data: a tutorial. St. Petersburg; 2002.
9. <https://diseases.medelement.com/disease/190>.
10. Petri A. Sebin K. Medical Statistics at a Glance; 2rd ed. M.: GEOTAR-Media; 2009.

Сведения об авторах

Колесников Андрей Николаевич;
доктор мкд. наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО
ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
тел. +380713134370
Электронный адрес:
akolesnikov1972@gmail.com

Ю.Н.Поляхова – врач анестезиолог
центра анестезиологии, реаниматологии
и интенсивной терапии ГБУЗ «РММЦ»
г.Цхинвал .
тел. +79298102598
E-mail: May.Jl@mail.ru