

ՀՏԴ 616-022-053.3

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-21

Վաղ և ուշ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակների պատճառագիտությունը և համաճարակաբանական օրինաչափությունները

Տ.Պ. Ուգուջյան

ԵՊԲՀ, համաճարակաբանության ամբիոն

0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2

ՀՀ ԱՆ «Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման

ազգային կենտրոն» ՊՈԱԿ

0025, Երևան, Հերացի փ., 12

Բանալի բառեր. վաղ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակ, ուշ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակ, արյան հունի կաթետեր-ասոցացված վարակ, նորածնային ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունք

Վաղ և ուշ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակների կանխարգելումը կարևոր դեր է խաղում նորածինների առողջության պահպանման գործում: Վաղ սկզբով վարակները զարգանում են երեխայի կյանքի առաջին մի քանի օրերին և առավել հաճախ պայմանավորված են բակտերիաներով, որոնք փոխանցվել են մորից ծննդաբերության ժամանակ: Ուշ սկզբով վարակները նորածինների մոտ զարգանում են ծնվելուց մի քանի օրից մի քանի շաբաթ անց, առավել հաճախ՝ վարակված մարդկանց կամ շրջակա միջավայրի հետ շփման արդյունքում: Վաղ վարակների կանխարգելման համար կիրառվում են տարբեր միջոցներ, այդ թվում՝ փոխանցման բարձր ռիսկ ունեցող հղի կանանց հակամանրէային թերապիա, վարակվելու բարձր ռիսկի նորածիններին ուղղված կանխարգելիչ միջոցառումներ և այլն: Ուշ նեոնատալ բակտերիալ վարակն առավելապես նոզոկոմիալ ծագման է, և այս տեսանկյունից առավել մեծ նշանակություն ունեն վարակի հսկողությանն ուղղված միջոցառումները, ներառյալ՝ բուժաշխատողների ձեռքերի հիգիենան, միջամտությունների ընթացակարգային գործելաոճը, հակաբիոտիկների նկատմամբ զգայունության մշտադիտարկումը՝ կայուն շտամների ձևավորման և դրանց տարածման կանխարգելումը և այլն:

Նորածինների մոտ վարակների ճիշտ կանխարգելումն ու ժամանակին բուժումը կարևոր դեր են խաղում բարդությունների ռիսկի նվազեցման և դրանց կանխատեսման բարելավման գործում:

Վաղ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակների պատճառագիտությունը և համաճարակաբանական օրինաչափությունները

Վաղ սկզբով նեոնատալ վարակը զարգանում է նորածնի մոտ ծնվելուց հետո՝ առաջին 72 ժամվա ընթացքում: Վաղ սկզբով նեոնատալ վարակների ռիսկի գործոններն են՝ ներառյալ «կարմիր դրոշները»:

«Կարմիր դրոշ» ռիսկի գործոն. կասկածելի կամ հաստատված վարակ մեկ այլ նորածնի մոտ բազմապատուղ հղիության դեպքում:

Այլ ռիսկի գործոններ են.

- Բ խմբի ստրեպտոկոկային ինվազիվ վարակ նախորդ նորածնի կամ մոր մոտ Բ խմբի ստրեպտոկոկային գաղութայնացում, բակտերիուրիա կամ վարակ ընթացիկ հղիության ժամանակ:

- Նախորդ վաղաժամ (սպոնտան) ծննդաբերություն մինչև 37 շաբաթական հղիության ժամկետում:

- Հաստատված պտղաջրերի արտահոսք ավելի քան 18 ժամ ծննդաբերությունից առաջ: Հաստատված նախածննդյան պտղաջրերի արտահոսք՝ ավելի քան 24 ժամ մինչև կծկումների սկիզբը:

- Ծննդաբերության ընթացքում ջերմություն՝ 38°C-ից բարձր, եթե կա կասկածվող կամ հաստատված բակտերիալ վարակ:

- Կլինիկական քորիոամնիոնիտի ախտորոշում [23]:

Միջազգային և տարածաշրջանային տվյալներ

Սեպսիսը 2015 թվականին ամբողջ աշխարհում մոտ 400.000 նորածնի մահվան պատճառ է դարձել, որոնցից կեսը՝ Ենթասահարյան Աֆրիկայում, որտեղ նորածնային մահերի 34,6 – 66,0%-ը եղել են կյանքի առաջին 24 ժամվա ընթացքում [13, 18, 35]: Կան մի շարք հետազոտություններ ցածր և միջին եկամուտ ունեցող երկրներից կյանքի առաջին երեք օրվա ընթացքում զարգացած սեպսիսի պատճառագիտության վերաբերյալ [1, 10, 12, 17, 19, 22, 34]:

Նեոնատալ սեպսիսի պատճառագիտության պարզաբանումը դժվար է սահմանափակ ռեսուրսների պայմաններում, այդ թվում՝ առողջապահական հաստատություններից դուրս եղած ծննդաբերությունների և ոչ համարժեք լաբորատոր կարողությունների պատճառով:

Միջին եկամուտ ունեցող Մալազիայում 2015–2020 թթ. ծնվածների շրջանում վաղ սկզբով նեոնատալ սեպսիս (ՎՄՆՍ) արձանագրվել է 991 նորածնի մոտ: ՎՄՆՍ-ի տարեկան հիվանդացությունը 6 տարվա ընթացքում Մալազիայում աճել է 0,46-ից մինչև 0,49՝ 1000 կենդանածին նորածնի հաշվարկով: Ամենատարածված հարուցիչը *Streptococcus agalactiae*-ն էր կամ B խմբի հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկը (*Group B haemolytic streptococcus*)

(GBS) (n=388, 39,2%), որին հաջորդում էին *Escherichia coli*-ն (*E. coli*) (n=80, 8,1%), *Klebsiella spp*-ն (n=73, 7,4%), կոագուլազա-բացասական ստաֆիլակոկը (*Coagulase negative staphylococcus*) (*CONS*) (n=73, 7,4%), *Pseudomonas spp*-ն (n=44, 4,4%) և մետիցիլինի նկատմամբ զգայուն *Staphylococcus aureus*-ը (n=34, 3,4%): GBS-ով պայմանավորված ՎՄՆՍ-ի հաճախականությունը Մալագիայում 0,17-ից աճել է մինչև 0,22` 1000 կենդանի ծնվածի հաշվով: Հիվանդացությունն ու մահացությունն ավելի բարձր էին ՎՄՆՍ ունեցողների մոտ, քան ՎՄՆՍ չունեցողների [9, 14, 21, 29]:

Բրազիլիայի համալսարանական հիվանդանոցում 2008 թվականի հունվարից մինչև 2011 թվականի դեկտեմբերը եղել է 8818 կենդանի ծնունդ, որոնցից 8 նորածնի մոտ հաստատվել է GBS-ով պայմանավորված վաղ սկզբով սեպսիս: Ընդհանուր հիվանդացության մակարդակը կազմել է 0,90` 1000 կենդանածին նորածնի հաշվով: Բոլոր նորածինները ծնվել էին բնական ճանապարհով: Հիվանդանոցում գտնվելու միջին տևողությունը եղել է 8 օր (միջակայքը` 1–36 օր): Մահաբերության մակարդակը կազմել է 50% (4/8), որն արձանագրվել է կյանքի առաջին 4 օրվա ընթացքում [8, 14, 20, 26, 35, 37]:

Մեկ այլ հետազոտության ընթացքում 2019 թվականի մարտից մինչև 2019 թվականի սեպտեմբեր ընկած ժամանակահատվածում հեշտոց-ուղիղաղիքային քսուք է վերցվել 80 կանանցից հղիության 35–37 շաբաթականում, և 39-ի մոտ անջատվել է *Streptococcus agalactiae*: Թբիլիսիի «Curation» կլինիկայի կողմից տրամադրված *Str. agalactiae* 24 շտամներն առանձնացվել են մեզից, հեշտոցից և ուղիղ աղիքից: GBS-ի մշակումը, նույնականացումը կատարվել են ստանդարտ մանրէաբանական մեթոդներով: Հակամանրէային զգայունության պրոֆիլները որոշվել են սկզբառակի դիֆուզիոն մեթոդով: Այդ արդյունքները ցույց են տվել, որ ընդհանուր առմամբ 104 նմուշներից 29%-ից անջատվել է *Str.agalactiae*: Բոլոր GBS շտամներն էլ եղել են զգայուն պենիցիլինի, ամպիցիլինի և վանկոմիցինի նկատմամբ: 25%-ը եղել է կայուն էրիթրոմիցինի, իսկ 13%-ը` կլինդամիցինի նկատմամբ: Այս ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ *Streptococcus agalactiae*-ի տարածվածությունը Վրաստանում բավականին բարձր է և հատկապես էրիթրոմիցինի նկատմամբ կայուն շտամներով, ինչը խնդրահարույց է դարձնում պենիցիլինի նկատմամբ ավերգիկ հիվանդների բուժումը: Այս դեպքում հույսը միայն վանկոմիցինն է: Բարեբախտաբար, վանկոմիցինի նկատմամբ կայուն շտամներ չեն հայտնաբերվել, սակայն խնդիրը դեռևս արդիական է: Հետազոտության հեղինակները նշում են, որ ստացված տվյալները կարող են օգտագործվել որպես հիմք հետագա համաճարակաբանական ուսումնասիրությունների, ինչպես նաև GBS-ի բուժման և կանխարգելման նպատակային նոր մոտեցումների կառավարման համար [27]:

ՎՄՆՍ-ի զարգացման ավելի բարձր ռիսկի խմբում են վաղաժամ ծնված երեխաները, ցածր քաշ ունեցող նորածինները, չբուժված կամ անբավարար բուժված GBS վարակով մայրերից ծնվածները կամ վարակի այլ ռիսկային գործոններ ունեցող մայրերից ծնված երեխաները:

ՎՄՆՍ-ի ախտանիշները կարող են լինել ոչ սպեցիֆիկ, ինչպես օրինակ՝ տենդ, մարմնի ցածր ջերմաստիճան, վատ սնուցում, անտարբերություն, դյուրագրգռություն, հաճախացած շնչառություն, անհանգստության նշաններ և այլն:

ՎՄՆՍ-ն ախտորոշվում է կլինիկական նշանների և այնպիսի լաբորատոր թեստերի համակցությամբ, ինչպիսիք են՝ արյան մանրէաբանական հետազոտությունը, արյան ամբողջական հաշվարկը և այլ սպեցիֆիկ թեստեր՝ վարակը հարուցող կոնկրետ միկրոօրգանիզմը բացահայտելու համար:

Հակաբիոտիկներով անհապաղ բուժումը շատ կարևոր է՝ ՎՄՆՍ-ի դեմ պայքարելու համար: Հակաբիոտիկների ընտրությունը կախված է կասկածելի հարուցից: Ընտրությունը հաճախ արվում է տեղայնացված ուղեցույցներով, պայմանավորված արյան կուլտուրաների արդյունքներով:

Առանց արագ և համապատասխան բուժման ՎՄՆՍ-ն կարող է հանգեցնել լուրջ բարդությունների, այդ թվում՝ օրգանների դիսֆունկցիայի, սեպտիկ շոկի և նույնիսկ մահվան: Երկարատև բարդություններ կարող են մնալ նաև բուժվածների մոտ [15]:

ՎՄՆՍ-ի կանխարգելիչ միջոցառումները ներառում են հղի կանանց հետազոտությունները, ռիսկերի գնահատումը, լաբորատոր սքրինինգ հետազոտությունները, ինչպես նաև ներծննդաբերական հակաբիոտիկների ընդունումը՝ ըստ անհրաժեշտության:

Շատ կարևոր են ՎՄՆՍ-ի ախտանշանների վաղաժամ հայտնաբերումն ու անհապաղ բուժումը՝ հնարավոր բարդություններից խուսափելու համար: Բուժման մոտեցումը կարող է տարբեր լինել՝ կախված նորածնի կլինիկական վիճակից և հարուցից:

Բ խմբի ստրեպտոկոկը հղիության ժամանակ, վաղ և ուշ սկսվող ստրեպտոկոկային վարակների համաճարակաբանական առանձնահատկությունները նորածիններին շրջանում

Բ խմբի հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկը (*Group B haemolytic streptococcus*) (GBS) նորածինների վարակների հիմնական պատճառն է [30]: Նորածինների GBS-ով պայմանավորված վաղ սկիզբ ունեցող հիվանդության (GBS ՎՄՇ-ի) հիմնական ռիսկային գործոնը մայրական գաղութայնացումն է միզասեռական և ստամոքսաաղիքային տրակտներում: GBS-ով

գաղութայնացված կանանց մոտավորապես 50%-ը բակտերիան փոխանցում են իրենց նորածիններին: Ուղղահայաց (վերտիկալ) փոխանցումը սովորաբար տեղի է ունենում ծննդաբերության ընթացքում կամ պտղաջրերի արտահոսքից հետո [3]: Եթե ծննդաբերության ժամանակ հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկա չի իրականացվում, այդ նորածինների 1–2%-ի մոտ զարգանում է GBS ՎՄՀ: Այլ ռիսկային գործոններն են հղիության մինչև 37 շաբաթական ժամկետը, շատ ցածր քաշը ծնվելու պահին, պտղաջրերի երկարատև արտահոսքը, ներարգանդային վարակը, մոր երիտասարդ տարիքը և սևամորթ ռասան [3]:

GBS ՎՄՀ-ի արդյունավետ կանխարգելման հիմնական մանկաբարձական միջոցառումները շարունակում են ներառել ունիվերսալ նախածննդյան սքրինինգը՝ հեշտոց-ուղիղաղիքային նմուշառումով, նմուշառման ճիշտ տեխնիկան ու մշակումը, ծննդաբերության ընթացքում հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկայի ճիշտ իրականացումը և համագործակցությունը մանկաբուժական խնամք տրամադրող մասնագետների հետ: Ամերիկյան մանկաբարձների և գինեկոլոգների քոլեջն այժմ խորհուրդ է տալիս GBS-ի ունիվերսալ սքրինինգ անցկացնել հղիության 36 0/7–37 6/7 շաբաթների ընթացքում:

Համաձայն հիշյալ ուղեցույցի՝ բոլոր կանայք, որոնց հեշտոց-ուղիղաղիքային կուլտուրաները 36 0/7–37 6/7 շաբաթների ընթացքում դրական են GBS-ի նկատմամբ, պետք է ստանան համապատասխան հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկա ծննդաբերության ընթացքում, եթե միայն չկատարվի նախածննդյան կեսարյան հատում անվնաս թաղանթների պայմաններում: Չնայած այն հանգամանքին, որ ծննդաբերության ընթացքում հակաբիոտիկների կարճատև օգտագործումը պակաս արդյունավետ է, քան 4 և ավելի ժամ տևող պրոֆիլակտիկան, 2 ժամ հակաբիոտիկի ազդեցությունը ցույց է տվել GBS-ի հեշտոցային գաղութայնացման նվազեցում և նորածինների կլինիկական սեպսիսի հաճախականության կրճատում: Անհրաժեշտության դեպքում մանկաբարձական միջամտությունները չպետք է հետաձգվեն՝ միայն 4 ժամ հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկա տրամադրելու նպատակով:

Խնդիրը բարդանում է նրանով, որ վերջին 7 տարիների ընթացքում ստրեպտոկոկերը ձեռք են բերել կայունություն պենիցիլինային խմբի հակաբիոտիկների նկատմամբ: Համեմատելով ԱՀԿ-ի կողմից տրամադրվող դասակարգման 2017 և 2024 թվականների աղյուսակները՝ ակնառու է այս խնդրի զարգացումը, ինչը բարդացնում է ստրեպտոկոկային վարակի կանխարգելումը թե՛ հղի կնոջ, թե՛ նորածնի մոտ՝ խորացնելով հակամանրէային կայունության հիմնախնդիրը և նվազեցնելով բուժական ու կանխարգելիչ ազդեցությունը [3]:

Բ խմբի ստրեպտոկոկերը հաճախ հանդիպում են կանանց սեռական տրակտում՝ առանց որևէ ախտանշան առաջացնելու: Այնուամենայնիվ, ծննդաբերության ժամանակ այս բակտերիան կարող է փոխանցվել նորածնին՝ առաջացնելով նորածնային սեպսիս և մենինգիտ: Բ խմբի ստրեպտոկոկը նորածինների վաղ սկսվող սեպսիսի հիմնական պատճառներից է, որով պայմանավորված են պերինատալ հիվանդացության և մահացության բարձր ցուցանիշները:

Հայաստանում 2022–2023 թթ. իրականացված հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել Բ խմբի ստրեպտոկոկի դերը նեոնատալ հիվանդությունների զարգացման մեջ և գնահատել կանխարգելման մեթոդները գլոբալ մակարդակով՝ հաշվի առնելով Հայաստանի տեղական իրավիճակը: Հետազոտությունն ընդգրկել է առկա գրականության համապարփակ վերլուծություն, ներառյալ Բ խմբի ստրեպտոկոկի գաղութայնացումը, պերինատալ փոխանցումը, կանխարգելման ռազմավարությունները և դրանց ազդեցությունը նորածինների առողջության վրա: Տարբեր ուսումնասիրությունների տվյալներն ու համաճարակաբանական հաշվետվությունները վերլուծվել են՝ համապատասխան եզրակացություններ կատարելու համար [28]:

Ծննդաբերության ժամանակ հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկան (ՀԲՊ) կարևոր միջոց է վաղ սկսվող Բ խմբի ստրեպտոկոկային հիվանդությունների կանխարգելման համար: Այնուամենայնիվ, դեռևս մնում է անորոշ, թե արդյոք կանխարգելման ռազմավարությունը պետք է հիմնվի կլինիկական ռիսկի գործոնների՝ թե՞ նախածննդյան սպրինինգի միջոցով ստացված արդյունքների վրա: Որոշ երկրներում լայնորեն կիրառվում է հղի կանանց ունիվերսալ մանրէաբանական սպրինինգը հղիության ուշ շրջանում, սակայն այս մոտեցման օգուտների և հնարավոր թերությունների վերաբերյալ քննարկումները շարունակվում են: Հատկանշական է, որ ներկայիս կանխարգելիչ ռազմավարությունները բավարար չեն ուշ սկսվող հիվանդությունների և դրանց բարդությունների կանխարգելման համար [28]:

Բ խմբի ստրեպտոկոկով պայմանավորված նորածնային հիվանդացության և մահացության կրճատման համար անհրաժեշտ է բարելավել կանխարգելման և բուժման ռազմավարությունները: Մայրական պատվաստումը Բ խմբի ստրեպտոկոկի դեմ այս ինվազիվ հիվանդության գլոբալ բեռը նվազեցնելու խոստումնալից միջոց է հատկապես ուշ սկսվող հիվանդությունների և դրանց երկարաժամկետ ազդեցությունների կանխարգելման համար: Ապագայում ուշադրություն պետք է դարձնել պատվաստումների օպտիմալացմանը՝ մայրերի և նրանց նորածինների պաշտպանությունն ապահովելու համար, ինչը կնպաստի Բ խմբի

ստրեպտոկոկով պայմանավորված հիվանդությունների նվազեցմանը և դրանց վնասակար հետևանքների կանխարգելմանը:

Համաճարակաբանություն: Բ խմբի ստրեպտոկոկային վարակի տարածվածությունը տարբեր տարածաշրջաններում զգալիորեն տարբերվում է: Աֆրիկայում գրանցվել է վարակման ամենաբարձր ցուցանիշը (1,21 դեպք 1000 ծննդի հաշվարկով), մինչդեռ Ամերիկայում այն կազմել է 0,67, Եվրոպայում՝ 0,57, իսկ Հարավարևելյան Ասիայում՝ ընդամենը 0,02: Այս տարբերությունները պայմանավորված են տարբեր երկրներում հակաբիոտիկների չվերահսկվող օգտագործմամբ, ինչպես նաև լաբորատոր մեթոդների սահմանափակումներով: Հայաստանը ևս բախվում է նման խնդիրների, որտեղ հակաբիոտիկների ոչ պատշաճ օգտագործումը և մանրէաբանական հետազոտությունների ոչ բավարար զարգացումը հանրային առողջապահական լուրջ խնդիրներ են առաջացնում [28]:

Բ խմբի ստրեպտոկոկի կանխարգելումը հղիության ընթացքում: Վաղ սկսվող հիվանդության հիմնական ռիսկի գործոնը մայրական հեշտոցային գաղութայնացումն է ծննդաբերության ժամանակ: Հետևաբար՝ խորհուրդ է տրվում հղիության ընթացքում կատարել Բ խմբի ստրեպտոկոկի կանոնավոր սքրինինգ, քանի որ գաղութայնացումը կարող է լինել ժամանակավոր: Եթե հղիության ցանկացած շրջանում վարակ է հայտնաբերվում, ապա այդ մայրերը պետք է անպայման ստանան հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկա՝ անկախ 35–37 շաբաթականում կատարված կուլտուրայի արդյունքներից:

Հայաստանի ներկայիս իրավիճակը: Հայաստանում Բ խմբի ստրեպտոկոկի հետ կապված վիճակագրական տվյալները սահմանափակ են, սակայն առկա տեղեկությունները ցույց են տալիս, որ 2021 թվականին նորածինների հիվանդացության մակարդակը 1000 կենդանի ծննդի հաշվարկով կազմել է 104,8, մինչդեռ 2010 թվականին այն եղել է 71,8: Մեպսիսի դեպքերը 1,75 անգամ աճել են, նորածնային թոքաբորբի դեպքերը՝ 3,1 անգամ, իսկ ընդհանուր հիվանդացության մակարդակը՝ 1,5 անգամ: Մայրական Բ խմբի ստրեպտոկոկային գաղութայնացման տարածվածության վերաբերյալ տվյալներ չկան, ինչը սահմանափակում է հիվանդության վաղ կանխարգելման հնարավորությունները [28]:

Հայաստանում հակաբիոտիկների չվերահսկվող կիրառումը, հատկապես երրորդ սերնդի ցեֆալոսպորինների, մակրոլիդների և քինոլոնների բարձր գործածությունը, առաջացնում է դեղակայունության խնդիրներ: Ներկայումս առկա է հակաբիոտիկների ազատ վաճառքի պրակտիկա, ինչը նպաստում է մանրէային կայունության աճին:

Ուշ սկզբով նեոնատալ բակտերիալ վարակների պատճառագիտությունը և համաճարակաբանական օրինաչափությունները

Ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսը (ՈՒՄՆՍ) կասկածելի կամ հաստատված համակարգային վարակ է, որը զարգանում է կյանքի առաջին 72 ժամից հետո մինչև 28 օրական նորածնի մոտ: Որոշ մասնագետներ այս սահմանումն ընդլայնում են՝ ներառելով համակարգային վարակները, որոնք առաջանում են կյանքի 4–7 օրվանից հետո: Ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսը սովորաբար դրսևորվում է կլինիկական նշաններով, որոնք ներառում են սուր շնչառական դիսթրես /կամ ապնոէ, տախիկարդիա, ինչպես նաև հիվանդության հարաճի և բազմօրգանային անբավարարության նշաններ, օրինակ՝ շնչառական, սրտային և շոկ, երիկամային [6]:

Ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսը շարունակում է բարձրացնել հիվանդացության և մահացության ռիսկը նորածնային ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում (ՆԻԹԲ)՝ առաջացնելով շարունակական դժվարություններ ախտորոշման և բուժման առումով: Ախտանշանների վաղ հայտնաբերումը, արագ գնահատումն ու անհապաղ բուժումը կարևոր դեր ունեն՝ կյանքին վտանգ սպառնացող բարդություններից խուսափելու համար: Հատկապես վաղաժամ ծննդաբերության ժամանակ ծնված անհաս նորածիններն ամբողջ կյանքի ընթացքում ունենում են առողջական լուրջ խնդիրների և մահվան բարձր ռիսկ: Այս փոփոխվող ՆԻԹԲ պոպուլյացիան պահանջում է ախտորոշիչ և կանխարգելիչ միջոցառումների մշտական վերազնահատում և ՈՒՄՆՍ-ի ապացուցահեն բուժման ապահովում: ՈՒՄՆՍ-ի կլինիկական դրսևորումները բազմազան են և ոչ սպեցիֆիկ: Չնայած շարունակական հետազոտություններին՝ դեռևս բացակայում են վաղ ախտորոշումը հեշտացնող հուսալի, հատուկ լաբորատոր բիոմարկերները: Այս սահմանափակումները կասկածվող ՈՒՄՆՍ ունեցող նորածինների շրջանում հանգեցնում են փորձառական (էմպիրիկ) հակաբիոտիկների լայն կիրառման: Արդյունքում բազմադեղակայուն մանրէների տարածումը սպառնում է հակամանրէային արդյունավետ բուժմանը՝ ավելացնելով անհաս և քրոնիկ հիվանդ նորածինների ներհիվանդանոցային վարակման վտանգը:

Սեպսիսով պայմանավորված հիպերբորբորումը և ֆունկցիոնալ իմունային անբավարարությունը կանխող լրացուցիչ բուժումների որոնումը շարունակվում է, սակայն առկա մոտեցումների մեծ մասը դեռևս չի բարելավել ՈՒՄՆՍ-ի կանխատեսումը կամ չի հասել կլինիկական կիրառման փուլին: ՈՒՄՆՍ-ն կյանքին սպառնացող վիճակ է և նորածինների հիվանդացության ու մահացության հիմնական պատճառներից մեկը համաշխարհային մակարդակով: Անհաս և քրոնիկ հիվանդ նորածիններն ամենաբարձր ռիսկի խմբում են: Ծնվելու պահին ցածր և ծայրահեղ ցածր

քաշով նորածինների շրջանում հանդիպում են ՈԻՄՆՍ-ի դեպքերի մինչև 50%-ը բարձր եկամուտ ունեցող երկրներում: Վաղ ախտորոշումն ու անհապաղ բուժում սկսելը կարևոր են՝ կանխելու համար կյանքին սպառնացող վտանգը: Հակաբիոտիկային բուժումը ներառում է սկզբնական փորձառական (էմպիրիկ) և տվյալ հարուցչի նկատմամբ նպատակային (սպեցիֆիկ) բուժում: Էմպիրիկ հակաբիոտիկների ընտրությունը պետք է հիմնված լինի հավանական հարուցչի, ինչպես նաև տվյալ ՆԻԹԲ-ում հակաբիոտիկների նկատմամբ զգայունության և կայունության օրինաչափությունների վրա: Բուժման տևողությունը պետք է հնարավորինս կարճ լինի, իսկ հակաբիոտիկների ընտրությունը՝ հնարավորինս նեղ սպեկտրով: ՆԻԹԲ-ի բուժառուների (պացիենտների) գաղութայնացման պարբերական սքրինինգի և կենտրոնական ու ծայրամասային երակային կաթետեր-ասոցացված արյան վարակների, ԹԱՇ ասոցացված թոքաբորբի կանխարգելման միջոցառումների խստացումը կապված է ՈԻՄՆՍ-ի դեպքերի նվազման հետ: Բազմադեղակայուն մանրէների տարածումը սպառնում է հակամանրէային հետազա բուժմանը: 3-րդ և 4-րդ սերնդի ցեֆալոսպորինների, վանկոմիցինի և մերոպենեմի լայնածավալ օգտագործման բարձր մակարդակները հավանաբար պայմանավորված են նորածինների ավելի ծանր կլինիկական վիճակով և կայուն մանրէների առկայությամբ, սակայն դրանք պետք է խթանեն հակամանրէային կառավարման նախաձեռնությունները [2]:

1980-ականների սկզբից սկսած՝ համաճարակաբանական հետազոտություններն արձանագրել են ՈԻՄՆՍ-ի ընդհանուր նվազում, որը հավանաբար պայմանավորված է մանկաբարձական խնամքի առաջընթացով և Բ խմբի ստրեպտոկոկով պայմանավորված վարակների կանխարգելման նպատակով ծննդաբերության ընթացքում պրոֆիլակտիկ հակաբիոտիկների կիրառմամբ [2, 32]: Մինչդեռ ՈԻՄՆՍ-ի հաճախականությունն աճել է վաղաժամ ծնված նորածինների, հատկապես շատ փոքր ծննդաբերական քաշ ունեցողների, կյանքի պահպանման ցուցանիշի բարելավման հետ համընթաց՝ վկայելով հոսպիտալացման և կյանքը պահպանող բժշկական սարքերի դերի մասին նորածնային ՈԻՄՆՍ-ի պաթոգենեզում [2, 32]:

ՈԻՄՆՍ-ի մանրէաբանական բնութագրերն առաջնային նշանակություն ունեն կլինիկական հակասեպտիկ միջոցառումների կազմակերպման համար, և նեոնատալ ՈԻՄՆՍ-ի կանխարգելման ու բուժման ռազմավարությունները կարող են իրենց հերթին ազդել ՈԻՄՆՍ-ի հարուցիչների ձևավորման վրա: Նեոնատալ ՈԻՄՆՍ-ի համաճարակաբանության և կառավարման վերաբերյալ արդիական և համապարփակ պատկերացումները կարող են նպաստել այս հիվանդության բեռի նվազմանը:

Նեոնատալ սեպսիսի դեպքում առավել հարմար հակաբիոտիկ քաղաքականությունը որոշելու համար անհրաժեշտ է եղել հիմնվել արդի և պատշաճ կատարված վերանայման վրա: Հետևաբար, անհրաժեշտ է եղել իրականացնել նմանատիպ ուսումնասիրություն, որը գնահատել է ուշ սկիզբ ունեցող նեոնատալ սեպսիսի բուժման տարբեր հակաբիոտիկ սխեմաների ազդեցությունը:

Ապացույցները թարմացվել են 2021 թվականի մարտ ամսվա դրությամբ: Ներառվել են հինգ փորձարկում, որոնցում պատահականորեն ընդգրկվել են 580 մասնակից: Այս հինգ ուսումնասիրությունների ընթացքում համեմատվել են հինգ տարբեր հակաբիոտիկ սխեմաներ:

- Առաջին ուսումնասիրության ժամանակ համեմատվել են՝ ցեֆազոլին + ամիկացին և վանկոմիցին + ամիկացին:
- Երկրորդ ուսումնասիրության ընթացքում համեմատվել են՝ տիկարցիլին + կլավուլոնաթթու և ֆլուկլոքսացիլին + գենտամիցին:
- Երրորդ ուսումնասիրության ժամանակ համեմատվել են՝ կլոքսացիլին + ամիկացին և ցեֆոտաքսիմ + գենտամիցին:
- Չորրորդ ուսումնասիրության ընթացքում համեմատվել է մերոպենեմը ստանդարտ խնամքի (ամպիցիլին + գենտամիցին կամ ցեֆոտաքսիմ + գենտամիցին) հետ:
- Հինգերորդ ուսումնասիրության ժամանակ համեմատվել են՝ վանկոմիցին + գենտամիցին և վանկոմիցին + ագորեոնամ:

Այս հինգ հակաբիոտիկ համակցություններից ոչ մեկը ցույց չի տվել, որ հակաբիոտիկների ընտրությունն ազդում է ընդհանուր մահացության, լուրջ անցանկալի երևույթների (օրինակ՝ ծանր բարդություններ), արյան շրջանառության աջակցության անհրաժեշտության, նեֆրոտոքսիկության (երիկամների համար թունավոր ազդեցության), նյարդաբանական զարգացման խանգարումների (ուղեղի գործունեության խանգարումներ, որոնք կարող են ազդել երեխայի վարքի, հիշողության կամ ուսման ունակության վրա) կամ նեկրոտիզացնող էնտերոկոլիտի (աղիների հյուսվածքների բորբոքում և մահ) վրա: Այժմ առկա տվյալների սակավության պատճառով հնարավոր չէ հաստատել կամ հերքել որևէ հակաբիոտիկ սխեմայի գերազանցությունը մյուսի նկատմամբ:

Հետազոտության եզրակացությունները հիմնված են եղել շատ ցածր որակի ապացույցների վրա: Հինգ ուսումնասիրություններն ունեն կողմնակալության բարձր ռիսկ (այսինքն՝ դրանք կարող էին իրականացված լինել այնպես, որ արդյունքները շեղված լինեին դեպի դրական կողմ): Բացի այդ, այս հինգ ուսումնասիրությունները ներառել են սակավաթիվ մասնակիցներ, ինչը վերանայման արդյունքները դարձնում է ոչ ճշգրիտ/հավաստի [15]:

Ստամբուլի Մեդենիյեթ համալսարանի բժշկական ֆակուլտետի կողմից իրականացված հետազոտության նպատակն է եղել գնահատել ՆԻԹԲ-ում գրանցված կուլտուրադրական ներհիվանդանոցային ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսի դեպքերում առանձնացված միկրոօրգանիզմների հակաբիոտիկակայունությունը: ՆԻԹԲ 2015 թվականի հոկտեմբերից մինչև 2022 թվականի հունիս ընկած ժամանակահատվածում ընդունված նորածինները հետահայաց ուսումնասիրվել են: Վերլուծվել են ընդհանուր 250 նորածինների մոտ գրանցված 386 սեպսիսի դեպքի 458 տարբեր կուլտուրաներ: Ութ տարվա ընթացքում ուսումնասիրվել է 4244 նորածնի շրջանում գրանցված 407 կուլտուրադրական ներհիվանդանոցային ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսի դեպք: 21 դեպք բացառվել է տվյալների ոչ բավարար լինելու պատճառով: Կուլտուրադրական ներհիվանդանոցային սեպսիսի հաճախականությունը կազմել է 6,3%: Գրամդրական բակտերիաների շարքում առավել հաճախ հայտնաբերվել են կոագուլազա-բացասական ստաֆիլոկոկերը (*CoNS*) և *Staphylococcus aureus*-ը: Ամպիցիլինի և ցեֆալոսպորինների նկատմամբ կայունությունը եղել է բարձր, մինչդեռ վանկոմիցինի, տեյկոպլանինի և լինեզոլիդի նկատմամբ ցածր էր:

Գրամբացասական բակտերիաների շարքում *Klebsiella spp.*-ն եղել է ամենատարածվածը և դրսևորել է բարձր կայունություն ոչ կարբապենեմային բուժման սխեմաների նկատմամբ:

Եզակի հայտնաբերված սնկային միկրոօրգանիզմները եղել են *Candida spp.*, որոնք, չնայած հակասնկային դեղամիջոցների նկատմամբ ցածր կայունությանը, ունեցել են մահաբերության բարձր մակարդակ:

Ներհիվանդանոցային սեպսիսի հետևանքով մահաբերության ցուցանիշը կազմել է 19,6%: Այս հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ՆԻԹԲ-ում միկրոօրգանիզմների և դրանց հակաբիոտիկակայունության պրոֆիլը ժամանակի ընթացքում փոփոխվում է: Գրամբացասական ախտածիններն ունեն բարձր հակաբիոտիկակայունություն, մինչդեռ սնկային վարակները բնորոշվում են բարձր մահաբերությամբ: Հետևաբար՝ ներհիվանդանոցային սեպսիսի բուժման համար էմպիրիկ հակաբիոտիկային սխեմաները պետք է հարմարեցվեն մանրակրկիտ հսկողության տվյալների հիման վրա [25]:

Ուշ սկզբով նեոնատալ սեպսիսը (ՌԻՄՆՍ) և մենինգիտը ծայրահեղ անհաս ծնված նորածինների տարածված բարդություններից են: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ծայրահեղ ցածր գեստացիոն տարիքի (22–28 շաբաթ) նորածինների 36%-ի մոտ զարգանում է ՌԻՄՆՍ, իսկ շատ ցածր ծննդյան քաշ ունեցող և կյանքի երեք օրը գերազանցած նորածինների 21%-ի մոտ զարգանում է ՌԻՄՆՍ [31]:

Մեկ այլ հետազոտությամբ պարզվել է, որ մենինգիտն առաջանում է բակտերեմիայով նորածինների 23%-ի մոտ, մինչդեռ դեպքերի 38%-ի մոտ, որոնց ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի նմուշներում ախտածին է հայտնաբերվում, արյան մեջ որևէ մանրէ չի առանձնացվել [16]: Այս վարակները սովորաբար ծանր բնույթ են ունենում՝ հանգեցնելով հիվանդանոցային բուժման երկարաձգման և մահացության բարձր ռիսկի [31]:

Որոշ դեպքերում ուշ սկսվող սեպսիսը կարող է կանխվել կաթետերների ճիշտ տեղադրման և խնամքի միջոցով: Դրանք մանրամասն ներկայացված են ԱՄՆ հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնների առողջապահական վարակների վերահսկման խորհրդատվական կոմիտեի 2011 թվականի ուղեցույցներում՝ ներանոթային կաթետերների հետ կապված վարակների կանխարգելման վերաբերյալ [24]: Այնուամենայնիվ, որակի բարելավման ուսումնասիրություններից մեկում պարզվել է, որ ուշ սկսվող սեպսիսի դեպքերի գրեթե մեկ երրորդը կապված չէր կաթետերների հետ [11]:

Այս դեպքերի կանխարգելման ռազմավարությունները դեռևս ամբողջությամբ սահմանված չեն, սակայն ներառում են ձեռքերի հիգիենայի խիստ պահպանում, ծնողների և այցելուների ուսուցում, ինչպես նաև նորածնային բաժանմունքի օպտիմալ դիզայնի առանձնահատկություններ [4]:

Ուշ սկսվող սեպսիսի զարգացման վրա ազդող այլ գործոններ կարող են ներառել վաղ էնտերալ սնուցման աջակցությունը և մաշկի խնամքի պրակտիկան [4, 7]:

Եզրակացություն

- Բ խմբի ստրեպտոկոկի գաղութայնացումը նորածինների վաղ սկսվող հիվանդությունների հիմնական պատճառներից է:

- Ծննդաբերության ժամանակ հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկան նվազեցնում է հիվանդացության մակարդակը, սակայն ուշ սկսվող հիվանդությունների դեմ դեռևս արդյունավետ միջոցներ չեն մշակվել:

- Հայաստանում անհրաժեշտ է ներդնել Բ խմբի ստրեպտոկոկի սքրինինգի և կանխարգելման ստանդարտացված ռազմավարություններ:

- Հակաբիոտիկային դեղակայունությունը լուրջ մարտահրավեր է, որի հաղթահարման համար անհրաժեշտ է խստացնել հակաբիոտիկների օգտագործման վերահսկողությունը:

Ընդունված է 01.04.25

Этиология и эпидемиологические закономерности неонатальных бактериальных инфекций с ранним и поздним началом

Т.П. Угуджян

Профилактика неонатальных бактериальных инфекций с ранним и поздним началом играет важную роль в сохранении здоровья новорождённых. Инфекции с ранним началом развиваются в течение первых дней жизни ребёнка и чаще всего обусловлены бактериями, передающимися от матери во время родов. Инфекции с поздним началом возникают через несколько дней или недель после рождения, преимущественно в результате контакта с инфицированными людьми или окружающей средой.

Для профилактики ранних инфекций применяются различные меры, включая антимикробную терапию беременных с высоким риском передачи инфекции, а также профилактические мероприятия, направленные на новорождённых с повышенным риском инфицирования. Поздние неонатальные бактериальные инфекции, как правило, имеют нозокомиальное происхождение, и в этом контексте особое значение приобретают меры инфекционного контроля, такие как соблюдение гигиены рук медицинскими работниками, стандартизация процедурных вмешательств, мониторинг чувствительности к антибиотикам для предотвращения формирования резистентных штаммов и их распространения.

Правильная профилактика и своевременное лечение инфекций у новорождённых играют важную роль в снижении риска осложнений и улучшении прогноза заболевания.

Etiology and Epidemiological Patterns of Early and Late-Onset Neonatal Bacterial Infections

T.P. Ugujyan

The prevention of early and late-onset neonatal bacterial infections play a crucial role in maintaining the health of newborns. Early-onset infections develop within the first days of a newborn's life and are most often caused by bacteria transmitted from the mother during childbirth. Late-onset infections occur several days or weeks after birth, mainly due to contact with infected individuals or environmental exposure.

Various measures are used to prevent early infections, including antimicrobial therapy for pregnant women at high risk of transmission and preventive interventions for newborns with an increased risk of infection. Late-onset neonatal bacterial infections are predominantly nosocomial in origin, making infection control measures particularly important. These include proper hand hygiene among healthcare workers, standardization of procedural interventions, and continuous monitoring of antibiotic susceptibility to prevent the emergence and spread of resistant strains.

Proper prevention and timely treatment of neonatal infections play a vital role in reducing the risk of complications and improving disease prognosis.

Գրականություն

1. Akindolire AE., Tongo O., Dada-Adegbola H., Akinyinka O. Etiology of early onset septicemia among neonates at the university college hospital, Ibadan, Nigeria. *J Infect Dev Ctries.*, 2016, 10(12):1338–1344. <https://doi.org/10.3855/jidc.7830> PMID: 28036314.
2. Bizzarro MJ., Raskind C., Baltimore RS. *et al.* Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003, *Pediatrics*, 2005, 116:595–602.
3. Boyer KM., Gadzala CA., Burd LL., Fisher DE., Paton JB., Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. *J Infect Dis.*, 1983, 148: 795–801.
4. Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*, 2005, 33:268-75.
5. Coggins SA., Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. *Neoreviews*, 2022 Nov 1, 23(11):738-755. doi: 10.1542/neo.23-10-e738. PMID: 36316254; PMCID: PMC9675597.
6. Darlene A. V., Zbigniew F., MSc, Stacey V. Late-Onset Neonatal Sepsis. EBSCO Information Services. <https://www.dynamed.com/condition/late-onset-neonatal-sepsis-1>
7. Dong Y., Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2015,100: F257-F263.
8. Evangelista ML., Freitas FT. Group B streptococcus neonatal infection in an intensive care unit in Brazil: high fatality and missed opportunities for antibiotic prophylaxis. *Br J Infect Dis.*, 2015, 19:98–9.
9. Giannoni E., Agyeman PKA., Stocker M. *et al.* Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: a prospective population-based cohort study. *J Pediatr.*, 2018, 201:106-14.
10. Kabwe M., Tembo J., Chilukutu L., Chilufya M., Ngulube F., Lukwesa C. *et al.* Etiology, antibiotic resistance and risk factors for neonatal sepsis in a large referral center in zambia. *Pediatr Infect Dis J.*, 2016, 35(7): e191–198. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001154> PMID: 27031259.
11. Kaplan HC., Lannon C., Walsh MC., Donovan EF. Ohio statewide quality-improvement collaborative to reduce late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics*, 2011, 127:427-35.
12. Kayange N., Kamugisha E., Mwizamholya DL., Jeremiah S., Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, mwanza-tanzania. *BMC Pediatr.*, 2010, 10:39. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-39> PMID: 20525358.
13. Klingenberg C., Olomi R., Oneko M., Sam N., Langeland N. Neonatal morbidity and mortality in a Tanzanian tertiary care referral hospital. *Ann Trop Paediatr.*, 2003, 23(4):293–299. <https://doi.org/10.1179/027249303225007806> PMID: 14738577.
14. Klinger G., Levy I., Sirota L., Boyko V., Lerner-Geva L., Reichman B., Israel Neonatal Network. Outcome of early -onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2010, 125: e736-40.

15. Korang SK., Safi S., Nava C., Greisen G., Gupta M., Lausten-Thomsen U., Jakobsen JC. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, Issue 5, Art. No.: CD013836. DOI: 10.1002/14651858.CD013836.pub2.
16. Ku LC., Boggess KA., Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. Clin Perinatol., 2015 Mar, 42(1):29-45, vii-viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.004. Epub 2014 Dec 6. PMID: 25677995; PMCID: PMC4332563.
17. Labi AK., Obeng-Nkrumah N., Bjerrum S., Enweronu-Laryea C., Newman MJ. Neonatal bloodstream infections in a ghanaian tertiary hospital: Are the current antibiotic recommendations adequate? BMC Infect Dis., 2016, 16(1):598. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1913-4> PMID: 27776490.
18. Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: An updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. Lancet, 2016, 388(10063):3027–3035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8) PMID:27839855.
19. Mugalu J., Nakakeeto MK., Kiguli S., Kaddu-Mulindwa DH. Aetiology, risk factors and immediate outcome of bacteriologically confirmed neonatal septicaemia in mulago hospital, Uganda. Afr Health Sci., 2006, 6 (2):120–126. <https://doi.org/10.5555/afhs.2006.6.2.120> PMID: 16916305.
20. Mussi-Pinhata MM., Nobre RA., Martinez FE., Jorge SM., Ferlin ML., Goncalves AL. Early-onset bacterial infection in Brazilian neonates with respiratory distress: a hospital-based study. J Trop Pediatr., 2004, 50:6–11.
21. Mwaniki MK., Atieno M., Lawn JE., Newton CRJC. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. Lancet, 2012, 379: 445-52.
22. Nathoo KJ., Mason PR., Chimbira TH. Neonatal septicaemia in harare hospital: Aetiology and risk factors. The puerperal sepsis study group. Cent Afr J Med., 1990, 36(6):150–156. PMID: 2261631.
23. NICE guideline Reference number: NG195 Published: 20 April 2021, Last updated: 19 March 2024.
24. O'Grady NP., Alexander M., Burns LA. et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheterrelated infections. Clin Infect Dis., 2011, 52:e162-93.
25. Özkavaklı A., Yalın İmamoğlu E., Önder N., İmamoğlu S., Ovalı HF. Trends in causative organisms and antimicrobial resistance in late-onset neonatal sepsis. Turk Arch Pediatr., 2024, 59(4):375-382.
26. Pessoa-Silva CL., Richtmann R., Calil R. et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol., 2004;25:772–7.
27. Rigvava S., Kharebava S., Giorgobiani T., Dvalidze T., Goderdzishvili M. IDENTIFICATION AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF STREPTOCOCCUS AGALACTIAE. Georgian Med News, 2019 Dec, (297):149-153. PMID: 32011312.
28. Saroyan G.E., Manukyan R.R., Ohan G.G. et al. Group B Streptococcus in pregnancy, epidemiological peculiarities of early and late onset streptococcal infections in newborns. The New Armenian Medical Journal, vol.18(4), 37-45; <https://doi.org/10.56936/18290825-4.v18.2024-37>.

29. *Schrag SJ., Farley MM., Petit S. et al.* Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*, 2016, 138: e320162013.
30. *Schrag SJ., Verani JR.* Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine*, 2013, 31(suppl 4): D20–6.
31. *Shane AL., Stoll BJ.* Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *American journal of perinatology*, 2013, 30:131-41.
32. *Shim GH., Kim SD., Kim HS. et al.* Trends in epidemiology of neonatal sepsis in a tertiary center in Korea: a 26-year longitudinal analysis, 1980–2005. *J Korean Med Sci.*, 2011, 26:284–9.
33. *Stoll BJ., Hansen NI., Bell EF. et al;* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2010, 126: 443-456.
34. *Tann CJ. Nkurunziza P., Nakakeeto M., Oweka J., Kurinczuk JJ., Were J. et al.* Prevalence of bloodstream pathogens is higher in neonatal encephalopathy cases vs. Controls using a novel panel of real-time pcr assays. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097259> PMID: 24836781.
35. *Udo JJ., Anah MU., Ochigbo SO., Etuk IS., Ekanem AD.* Neonatal morbidity and mortality in calabar, nigeria: A hospital-based study. *Niger J Clin Pract.*, 2008, 11(3):285–289. PMID: 19140371.
36. *Vaciloto E., Richtmann R., de Paula Fiod Costa H., Kusano EJ., de Almeida MF., Amaro ER.* A survey of the incidence of neonatal sepsis by group B Streptococcus during a decade in a Brazilian maternity hospital. *Br J Infect Dis.*, 2002, 6:55–62.
37. *Verani JR., McGee L., Schrag SJ.* Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010, *MMWR Recomm Rep.*, 2010, 59:1–36.