

УДК 616.94-053.3-036.1-07

NEONATAL SEPSIS, CLINICAL EVALUATIONS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT (REVIEW)

Marusik U. I., Grytsyuk M. I., Bebih V. V.

Bukovyna State Medical University

Summary

Sepsis is a severe illness during the neonatal period. Despite significant advances in the care of newborn infants, sepsis remains a leading cause of neonatal morbidity and mortality. The overall incidence of neonatal sepsis ranges from 1 to 5 cases per 1,000 births and case fatality rates (CFRs) range from 2 % to 60 %. Both rates depend on multiple factors, such as pathogen distribution, gestational age, *Streptococcus agalactiae* (group B *Streptococcus*, GBS) carriage rates and prevalence of other common specific pathogens.

Most types of microorganisms can cause sepsis, including bacteria, fungi, viruses and parasites, such as those that cause malaria. Bacteria such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* and *Neisseria meningitidis* are the most common etiological pathogens. Manifestations of sepsis and septic shock can be the fatal frequent pathway of infections with seasonal influenza viruses, dengue viruses and highly transmissible pathogens of public health concern such as avian and swine influenza viruses, severe acute respiratory syndrome coronavirus, Middle East respiratory syndrome coronavirus and most recently, Ebola and yellow fever viruses.

It is descriptive, non-experimental study. The aim of it is to specify the etiologic factors, clinical manifestation, diagnostic criteria and treatment of sepsis.

Based on the results of the study conclusion is that the use of non-culture based diagnostics and sepsis scores to predict and diagnose septic neonates are areas of active investigation. The next frontier for antibiotic stewardship in the neonatal intensive care unit must be development of strategies to decrease antibiotic use and minimise adverse effects by a thorough study of duration of therapy.

Key words. Neonatal sepsis, complete blood count, blood culture, antimicrobial therapy.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР)

Марусик У.И., Грицюк М.И., Бебих В.В.

Буковинский государственный медицинский университет

Резюме

Несмотря на значительный прогресс в уходе за новорожденными, сепсис остается ведущей причиной их заболеваемости и смертности. Общая заболеваемость неонатальным сепсисом колеблется от 1 до 5 случаев на 1000 родов, а коэффициенты смертности (КС) составляют от 2 % до 60 %. Данные показатели зависят от многих факторов, таких как распределение патогенов, гестационный возраст, скорость переноса *Streptococcus agalactiae* (группа В стрептококков) и распространенность других общепринятых патогенов.

Большинство типов микроорганизмов, которые могут вызвать сепсис, — это бактерии, грибы и вирусы. Наиболее распространенными этиологическими патогенными факторами являются такие бактерии как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* и *Neisseria meningitidis*.

Проявления сепсиса и септического шока могут быть обусловлены также и сезонными вирусами гриппа, вирусами Денге и высоко трансмиссионными патогенами.

Целью этого описательного, неэкспериментального исследования является уточнение этиологических факторов, клинических проявлений, диагностических критериев и лечения сепсиса.

На основании результатов исследования сделан вывод, что вопрос использования некультуральных методов исследования с целью прогнозирования и диагностики сепсиса новорожденных является весьма актуальным для ученых. Насущной проблемой для врачей-неонатологов является разработка стратегии уменьшения использования антибактериальных препаратов и минимизация негативных последствий данной терапии путем тщательного изучения продолжительности терапии.

Ключевые слова. Неонатальный сепсис, общий анализ крови, посев (культура) крови, антимикробная терапия.

НЕОНАТАЛЬНИЙ СЕПСИС, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД)

Марусик У.І., Грицюк М.І., Бебих В.В.

Буковинський державний медичний університет

Резюме

Незважаючи на значний прогрес у догляді за новонародженими, сепсис залишається провідною причиною захворюваності та смертності новонароджених. Загальна захворюваність неонатальним сепсисом коливається від 1 до 5 випадків на 1000 пологів, а коефіцієнти смертності (КС) становлять від 2 % до 60 %. Дані показники залежать від численних факторів, таких як розподіл патогенів, гестаційний вік, швидкість перенесення *Streptococcusagalactiae* (група В стрептококів) і поширеність інших загальноприйнятих патогенів.

Найбільш поширеними етіологічними патогенними чинниками є такі бактерії як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* і *Neisseria meningitidis*.

Прояви сепсису і септичного шоку можуть бути зумовлені також і сезонними вірусами грипу, вірусами Денге і високо трансмісивними патогенами.

Метою цього описового, неекспериментального дослідження є уточнення етіологічних факторів, клінічних проявів, діагностичних критеріїв та лікування сепсису.

На підставі результатів дослідження зроблено висновок, що питання використання некультурних методів дослідження з метою прогнозування та діагностики септичних новонароджених є досить актуальним для науковців. Нагальною проблемою для лікарів-неонатологів є розробка стратегії зменшення використання антибактеріальних препаратів та мінімізація негативних наслідків даної терапії шляхом ретельного вивчення тривалості терапії.

Ключові слова. Неонатальний сепсис, загальний аналіз крові, посів (культура) крові, антимікробна терапія.

Сепсис — це захворювання, яке характеризується ациклічним, генералізованим перебігом інфекційних процесів, що викликані, як правило, полірезистентними до різноманітних антибіотиків, госпітальними штамами умовно-патогенних мікробів, яке

виникає внаслідок проникнення значної кількості бактерій в кров при дефекті природних бар'єрів на фоні зниженого імунітету та може призвести до септичного шоку, поліорганної недостатності, смерті [1].

Згідно останніх рекомендацій Міжнародного консенсусу сепсис був визначений як «небезпечна для життя дисфункція органу, викликана порушенням реакції носія на інфекцію», і септичний шок як «підгрупа сепсису, в якій особливо глибокі порушення кровообігу, клітини та метаболізму пов'язані з більшим ризиком смертності, ніж лише при сепсисі» [2]. Обидва визначення супроводжуються клінічними критеріями, які переводять їх на практичну площину для покращення якості діагностики та клінічного ведення пацієнтів.

Незважаючи на значний прогрес у догляді за новонародженими, сепсис залишається провідною причиною неонатальної захворюваності та смертності, особливо серед недоношених дітей з дуже низькою вагою. Загальна захворюваність неонатальним сепсисом коливається від 1 до 5 випадків на 1000 пологів [3], а коефіцієнти смертності становлять від 2 % до 60 %. Обидва показники залежать від численних факторів, таких як розподіл патогенів, гестаційний вік, швидкість перенесення *Streptococcus agalactiae* (група B *Streptococcus*) і поширеність інших патогенів [4,5]. Діти, які поступили до відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, зазвичай перебувають у важкому стані, поширеність сепсису серед дітей, які тривалий час перебувають у стаціонарі, може становити до 30 %, при цьому смертність досягає 50 %, а ті, хто вижив, мають серйозні ускладнення [6–8].

Відомо, що сепсис може викликати більшість типів мікроорганізмів, включаючи бактерії, гриби, віруси і паразити, зокрема, збудники малярії. Бактерії, такі як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* і *Neisseria meningitidis* є найбільш поширеними етіологічними патогенами. Прояви сепсису і септичного шоку можуть бути зумовлені також і сезонними вірусами грипу, вірусами Денге і високо трансмісивними патогенами [1].

Національний інститут дитячого здоров'я Юніс Кеннеді Шрайвер, товариства неонатального розвитку людинита «Вермонт Оксфорд» визначають ранній неонатальний сепсис як початок ознак і симптомів сепсису з відповідним позитивним результатом бактеріологічного висипу за період до або на 72 годину [9]. Ранній сепсис далі ділиться на дуже ранній (0–2 дні) та інші (3–6 днів), тоді як пізній сепсис іноді ділиться на групи 7–30 днів і 31–90 днів [10]. Іншою прийнятною класифікацією є розрізнення між госпітальним та позагоспітальним сепсисом [11]. Ранній сепсис у Сполучених Штатах встановлюється у 0,98 випадків на 1000 новонароджених в цілому та 10,96 випадків на 1000 новонароджених серед немовлят з дуже низькою масою тіла при народженні [12]. Водночас, практично у кожній п'ятій (21 %) дитині з дуже низькою масою тіла при народженні відмічається, принаймні,

один епізод пізнього (початку) сепсису, що культурально підтверджується (бактеріологічним висівом) [13].

Досить високий рівень захворюваності у новонароджених зумовлений наступними факторами:

- Незріла імунна система: знижена фагоцитарна активність, низький рівень комплементу, незрілі клітинна та гуморальна ланки імунної системи.
- Поганий бар'єр до інфекції: тендітна незріла шкіра, легко сприйнятлива до вторгнення в організм, незрілі бар'єри слизової оболонки, знижені рівні секреторних імуноглобулінів, незріла циліарна функція зі зниженою здатністю до очищення секрету та погано розвинений гематоенцефалічний бар'єр.

Високий ризик раннього сепсису пов'язаний з наявністю наступних факторів:

- Низька вага при народженні (< 2500 г), або недоношеність.
- Неприємний запах і / або навколоплідні води з домішками меконію.
- Тривалий безводний період (> 24 годин).
- Більше 3 вагінальних досліджень під час пологів.
- Тривалі та тяжкі пологи з застосуванням допоміжного інструментарію [14].

Проблема пізнього сепсису є досить вагомою, як у розвинених країнах світу [15,16], так і у країнах, що розвиваються [17]. Рівень захворюваності пізнього сепсису змінюється обернено пропорційно до гестаційного віку та ваги дитини при народженні. Важливими факторами ризику виникнення пізнього сепсису у недоношених дітей є внутрішньосудинний катетер, уповільнений початок ентерального харчування, тривале використання парентерального харчування, тривала штучна вентиляція легень та оперативне втручання.

Неонатальний сепсис (НС) — це синдром системної запальної реакції, викликаний запаленням, і важлива причина неонатальної смерті. Цей стан включає системні симптоми інтоксикації, що зумовлені великою кількістю токсинів, які утворюються бактеріями при попаданні в кровоносне русло, їх рості та розмноженні. Оскільки неонатальний гематоенцефалічний бар'єр недостатньо розвинений, швидко може розвинутися гнійний менінгіт, який є загрозою для життя і здоров'я дітей, особливо недоношених [3].

У новонароджених з бактеріальним сепсисом можуть виявлятися неспецифічні ознаки чи симптоми, або локальні ознаки інфекції, включаючи температурну лабільність, гіпотензію, погану перфузію з блідою та плямистою шкірою, метаболічний ацидоз, тахікардію або брадикардію, апное, респіраторний дистрес, хрипи, ціаноз, дратівливість або млявість, судоми, непереносимість харчування, здуття живота, жовтяницю, петехний висип, та кровотечі (таблиця 1).

Таблиця 1

Неспецифічні ознаки / симптоми неонатального сепсису

Симптоми	
Загальні	Лихоманка, температурна лабільність; погане харчування
Шлунково-кишкова система	Здуття живота, блювота, діарея, гепатомегалія
Дихальна система	Апноє, задишка, тахіпноє, ретракції, запалення, хрипи, ціаноз
Ниркова система	Олігурія
Серцево-судинна система	Блідість, плямистість, холод, липка шкіра, тахікардія, гіпотензія, брадикардія
ЦНС	Роздратованість, млявість, тремор, судоми, гіпорексія, гіпотонія, аномальний рефлекс Моро, нерегулярні дихання, вибухання, чи напруження тім'ячка, пронизливий крик
Гематологічна система	Жовтяниця, спленомегалія, блідість, петехії (крововиливи), кровотечі

Початкові симптоми можуть бути нечисленими та включати в себе самостійне апноє чи тахіпноє з ретракцією грудної клітки, хрипами чи тахікардією. Більш пізні ускладнення сепсису можуть включати респіраторну недостатність, легеневу гіпертензію, серцеву недостатність, шок, ниркову недостатність, порушення функції печінки, набряк мозку або тромбоз, надниркову кровотечу або недостатність, дисфункцію кісткового мозку (нейтропенію, тромбоцитопенію, анемію) і дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію.

Водночас, неінфекційні прояви органної недостатності можуть імітувати клінічну картину неонатального сепсису. Крім того, інфекційні та неінфекційні причини можуть співіснувати в одному і тому ж носіїві. Наприклад, клінічні спостереження показали, що респіраторний дистрес-синдром, вторинний до дефіциту поверхнево-активної речовини, може бути присутнім при бактеріальній пневмонії [19].

Адекватна і своєчасна діагностика неонатального сепсису залишається важливим викликом для лікарів, особливо в країнах, що розвиваються. Культура крові, яка є золотим стандартом для остаточного діагнозу, займає від 48 годин до 6 днів, за цей час інфекція може прогресувати з розвитком ускладнень та смерті новонароджених [20].

Слід, однак, зазначити, що відбір проб крові часто дає хибнонегативні результати, а клінічні ознаки інфекції часто є неспецифічними. Тому великою проблемою є правильна діагностика сепсису на ранніх стадіях захворювання, яка є дуже важливою для ініціювання швидкого антимікробного лікування та зниження рівня смертності.

Загальний аналіз крові (ЗАК) використовується 99 % клініцистів як частина початкової діагностики сепсису. Проте жоден маркер не володіє достатньою чутливістю, щоб виключити пізній початок сепсису у дітей з дуже низькою вагою при народженні [21, 22]. Параметри загального аналізу крові, які раніше асоціювалися з пізнім сепсисом,

включають загальний показник кількості лейкоцитів $< 5000 / \text{мм}^3$, співвідношення незрілих нейтрофілів / загальних нейтрофілів $> 0,10$ і кількість тромбоцитів нижче $< 100\ 000 / \text{мкл}$ [23]. Водночас, використання ЗАК у поєднанні визначенням рівня С-реактивного білка для оцінки пізнього початку сепсису у дітей з дуже низькою вагою при народженні потенційно може бути більш чутливим, ніж кожен індивідуальний тест. Можливо також, що зміна в часі (від T0 до T24) цих тестів може бути клінічно корисною навіть тоді, коли абсолютні результати тесту нижче граничних аномальних значень.

Запальні маркери, такі як прокальцитонін, С-реактивні білки та гематологічні показники також використовувалися для діагностики неонатального сепсису.

Перевага С-реактивних білків включає його дуже низький рівень у сироватці у здорових дітей і швидке зростання протягом 6 — 8 годин після початку сепсису [25]. Попередні дослідження показали, що кількісні послідовні рівні С-реактивних білків 12 — 24 години надають найбільш чутливу та достовірну інформацію [26]. І тому можуть бути використані як допоміжний засіб для діагностики сепсису.

Деякі джерела інформації стверджують, що гематологічна система оцінки сепсису, заснована на загальній кількості лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів, також використовувалася для прогнозування неонатального сепсису [24, 25]. У обмежених ресурсних умовах, де культуральне дослідження крові не проводиться регулярно, відносно недорогі інструменти скринінгу, такі як С-реактивні білки і гематологічна система оцінки можуть бути використані як методи скринінгу [27].

Деякі дослідження вивчали різні молекулярні методи діагностики неонатального сепсису (НС), оскільки вони мають підвищену чутливість і здатність до швидкого виявлення патогенів. Для оцінки їхньої діагностичної точності Кокраном був проведений системний огляд літератури. Мета-аналіз 35 досліджень виявив середню чутливість і специфічність відповідно 0,90 і 0,93 %. На основі отриманих результатів автори припускають, що молекулярні тести для діагностики НС навряд чи будуть використовуватися як тест сортування (тест, який вибирає новонароджених для проведення культурального дослідження), оскільки хибно-негативний результат може затримати показники культури і відтермінувати лікування, однак можна провести також тест «доповнення» (тест, що проводиться одночасно з бактеріальним посівом), оскільки вони призводять до швидкого виявлення патогенів (результати доступні через 6-8 годин), що може допомогти в оптимізації лікування [28].

Ведення новонароджених дітей, хворих на сепсис включає надання активної підтримуючої терапії, антимікробної терапії та допоміжної (ад'ювантної) терапії.

Допоміжний догляд включає:

- Підтримку термо-нейтрального середовища, запобігання гіпо- чи гіпертермії.
- Підтримання нормоглікемічного статусу (від 45 до 120 мг/дл).
- Підтримку насичення киснем (від 91 до 94 %).
- Підтримання тканинної перфузії та артеріального тиску з використанням колоїдів та інотропів.
- Підтримання адекватного харчування шляхом ентерального харчування, якщо це неможливо шляхом парентерального харчування.
- Елементи крові для нормалізації порушень коагуляції, корекції анемії та тромбоцитопенії.

Антимікробну терапію новонароджених інфекцій можна розділити на підозрілі (емпіричні) або відомі (остаточні) патогени. Розгляд ранніх або пізніх проявів та контактів з джерелом зараження впливає на вибір антибіотикотерапії. Найважливішими компонентами є ретельний та повний збір анамнезу життя та захворювання, фізичний огляд, та проведення бактеріального дослідження [18, 19].

Показаннями до початку антибіотиків у новонароджених з ризиком раннього сепсису є:

- Наявність > 3 факторів ризику для раннього початку сепсису.
- Наявність неприсмного запаху.
- Наявність 2 антенатальних факторів ризику та позитивного септичного статусу та підозра на сепсис за клінічними симптомами.

Показаннями до початку антибіотиків при пізньому сепсису є:

- Позитивний септичний статус.
- Підозра на сепсис за клінічними симптомами [14].

Хоча краще отримувати результат культурального дослідження перед початком антимікробної терапії, введення антимікробних препаратів не слід відстрочувати для збору зразків у важко хворих новонароджених з ознаками септичного шоку. Загалом, емпірична терапія повинна керуватися моделями антимікробної резистентності бактеріальних чинників, які зазвичай виявляються в відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Початкове емпіричне лікування ранніх бактеріальних інфекцій повинно складатися з ампіциліну і аміноглікозиду (зазвичай гентаміцину), в поєднанні з препаратами третього покоління або цефалоспоринами четвертого покоління. Карбапенеми (меропенем) застосовуються при підозрі на сепсис зумовлений грамнегативними паличками, що продукують β-лактамазу. Лікування піперацилін-тазобактамом і ампіциліном-сульбактамом дедалі частіше застосовується серед дітей, які поступили в лікарню до відділення інтенсивної терапії новонароджених; однак проникнення тазобактаму в ЦНС є ненадійним і не повинно

використовуватися для лікування менінгіту. Однак інгібітор β -лактамази, сульбактам, у поєднанні з ампіциліном досягає високих концентрацій у спинномозковій рідині [29].

До госпітальних штамів мікроорганізмів відносяться стафілококи, рідше — золотистий стафілокок і грамнегативні бактерії. Хоча інфекційний процес, викликаний к стафілококами у недоношених дітей, асоціюються з істотною коротшою тривалістю захворювання, а також довгостроковими порушеннями розвитку нервової системи, та не пов'язані з частими смертельними випадками. З поліпшенням методів культивування крові, які забезпечують результати культури в реальному часі, вузька емпірична терапія антибіотиком β -лактама, таким як нафцилін, комбінована з аміноглікозидом, може бути застосована у дітей, які не були заражені золотавим стафілококом. Відомо, що така тактика знижує використання ванкоміцину у відділенні інтенсивної терапії новонароджених [30].

Грибкові інфекції, включаючи кандидоз, аспергільоз і зигомікози, повинні бути активно (агресивно) керованими, коли їх підозрюють і діагностують. Емпіричну протигрибкову терапію амфотерицином деоксихолата можна розглядати у дітей високого ризику з факторами ризику інвазивного кандидозу. Залучення педіатричного лікаря-інфекціоніста, фармацевта- експерта у новонароджених інфекціях і використання довідника, що містить неонатальне дозування за вагою і гестаційним віком, оптимізує застосування антимікробних препаратів. Вимірювання піку та найнижчої точки антимікробних препаратів може бути корисним для зведення до мінімуму токсичності, якщо антимікробний препарат буде вводиться протягом більше 2-3 днів і при лікуванні окремих інфекцій, таких як менінгіт, де необхідно проникнення у спинномозкову рідину.

Таким чином, незважаючи на те, що проблема раннього початку сепсису, зумовленого стрептококом групи Б стала менш актуальною через широке впровадження пренатального скринінгу та введення антибіотиків, ще існують пропущені можливості для діагностики та втручання. Широке застосування антибіотикопрофілактики викликає питання про виникнення резистентності між супутніми колонізуючими організмами, і продовження активного спостереження буде важливим для моніторингу цієї проблеми. Значення стафілококів як колонізуючих організмів у порівнянні з патогенами у новонароджених залишається важливою сферою дослідження, особливо з приводу виникнення резистентності до ванкоміцину.

Використання діагностики на базі некультурної діагностики та оцінки сепсису для прогнозування та діагностики септичних новонароджених є сферами активного дослідження. Наступним рубежем для призначення антибіотиків у відділенні інтенсивної терапії новонароджених повинна бути розробка стратегії зменшення використання антимікробних препаратів і мінімізація негативних наслідків їх використання, шляхом ретельного вивчення

тривалості терапії. Оскільки знання про неонатальний мікробіом з'поглиблюються, важливість мінімізації впливу антибіотиків на зменшення некротичного ентероколіту, а також інших наслідків, таких як астма, ожиріння, запальні захворювання кишечника і неврологічні розлади, є першорядним.

Література

1. World Health Organization. EB140/12. 9 January 2017.
2. [Singer M.](#), Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). "JAMA" 2016; 315 (8): 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
3. Kayange N., Kamugisha E., Mwizamholya D.L., Jeremiah S., Mshana S.E. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital. "Mwanza-Tanzania BMC Pediatr." 2010; 10: 39.
4. Bailit J.L., Gregory K.D., Reddy U.M. et al. Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. "Am J Obstet Gynecol." 2010; 202: 245.
5. Weston E.J., Pondo T., Lewis M.M. et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008. "Pediatr Infect Dis J." 2011; 30: 937–941.
6. Ahmad M.S., Waheed A. Platelet counts, MPV and PDW in culture proven and probable neonatal sepsis and association of platelet counts with mortality rate. "J Coll Physicians Surg Pak." 2014; 24: 340–344.
7. Levent F., Baker C.J., Rench M.A., Edwards M.S. Early outcomes of group B streptococcal meningitis in the 21st century. "Pediatr Infect Dis J." 2010; 29: 1009–1012.
8. Tripathi N., Cotten C.M., Smith P.B. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. "Clin Perinatol." 2012; 39: 61–68.
9. Beltempo M., Thibeault R., Julien A., Piedboeuf B. C-reactive protein for late-onset sepsis diagnosis in very low birth weight infants. "BMC Pediatrics" 2018; 18: 16. DOI 10.1186/s12887-018-1002-5
10. Edwards M.S., Baker C.J. Bacterial infections in the neonate. In Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease. 4th ed, Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 538–544.
11. Didier C., Streicher M.P., Chognot D. et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. "Eur J Pediatr." 2012; 171: 681–687.
12. Lamping F., Jack T., Rübsamen N., et al. Development and validation of a diagnostic model for early differentiation of sepsis and non-infectious SIRS in critically ill children — a data-

driven approach using machine learning algorithms “BMC Pediatrics” 2018; 18: 112. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1082-2>.

13. Alcock G., Liley H.G., Cooke L. et al. Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomised controlled trial “BMC Pediatrics” 2017; 17: 98. DOI 10.1186/s12887-017-0855-3.

14. Kamalakannan S.K. Neonatal Sepsis Past to Present Biomed “J Sci & Tech Res” 2018; 3: 3: DOI: 10.26717/BJSTR.2018.03.000909

15. Hossain S., Shah P.S., Ye X.Y. et al. Canadian Neonatal Network; Australian and New Zealand Neonatal Network. Outcome comparison of very preterm infants cared for in the neonatal intensive care units in Australia and New Zealand and in Canada. “J Paediatr Child Health.” 2015; 51 (9): 881–888

16. Bizzarro M.J., Shabanova V., Baltimore R.S. et al. Neonatal sepsis 2004–2013: the rise and fall of coagulase negative staphylococci. “J Pediatr.” 2015; 166 (5): 1193–1199.

17. Resende D.S., Peppe A.L., dos Reis H. et al. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. “Braz J Infect Dis.” 2015; 19 (1): 52–57.

18. Muley V.A., Ghadage D.P., Bhore A.V. Bacteriological profile of neonatal septicemia in a tertiary care hospital from Western India. “J Glob Infect Dis.” 2015; 7 (2): 75–77.

19. Shane A.L., Sánchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis Published Online April 20, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4)

20. Mkony M.F., Mizinduko M.M., Massawe A., Matee M. Management of neonatal sepsis at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam: diagnostic accuracy of C — reactive protein and newborn scale of sepsis and antimicrobial resistance pattern of etiological bacteria. “BMC Pediatrics” 2014; 14: 293. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/14/293>

21. Anand K.R., G.S.P. Alistair Diagnostic Tests in Neonatology: Evaluation and Interpretation Using Sepsis as an Example “NeoReviews” 2011; 12; 368. DOI: 10.1542/neo.12-7-e368

22. Hornik C.P., Benjamin D.K., Becker K.C. et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. “Pediatr Infect Dis J.” 2012; 31 (8): 803–807.

23. Hornik C.P., Fort P., Clark R.H. et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. “Early Hum Dev.” 2012; 88 (Suppl 2): 69–74.

24. Benitz W.E. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. “Clin Perinatol” 2010, 37 (2): 421–438.

25. Mishra U.K., Jacobs S.E., Doyle L.W., Garland S.M. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. "Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed" 2006; 91 (3): 208–212.
26. Kumar R., Musoke R., Macharia W.M., Revathi G: Validation of c-reactive protein in the early diagnosis of neonatal sepsis in a tertiary care hospital in Kenya. "East Afr Med J" 2010; 87 (6): 255–261.
27. Manucha V., Rusia U., Sikka M., Faridi M.M., Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. "J Paediatr Child Health" 2002; 38 (5): 459–464.
28. Pammi M., Flores A., Versalovic J., Leeflang M.M. Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates. "Cochrane Database Syst Rev" 2017; 2: CD011926.
29. Sullins A.K., Abdel-Rahman S.M. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. "Paediatr Drugs" 2013; 15: 93–117.
30. Sanchez P.J., Moallem M., Cantey J.B., Milton A., Michelow I.C. Empiric therapy with vancomycin in the neonatal intensive care unit: let's "get smart" globally! "J Pediatr (Rio J)" 2016; 92: 432–435.