

**О.О. Костюк<sup>1</sup>, Є.Є. Шунько<sup>1</sup>, В.В. Бугарь<sup>2</sup>, Н.П. Гончарук<sup>2</sup>**

## Повторний випадок неонатального сепсису в одній родині: випадковість чи прикра закономірність?

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>КНП «Київський міський пологовий будинок № 1», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 7(143): 106-111; doi 10.15574/SP.2024.7(143).106111

**For citation:** Kostiuk OO, Shunko YeYe, Bugar VV, Goncharuk NP. (2024). A repeated case of neonatal sepsis in one family: coincidence or unfortunate pattern? Modern Pediatrics. Ukraine. 7(143): 106-111. doi: 10.15574/SP.2024.7(143).106111.

Неонатальний сепсис досі залишається надзвичайно актуальною проблемою для новонароджених дітей та викликом для неонатологів і посідає одне з чільних місць у формуванні неонатальної захворюваності та смертності у всьому світі. Причини неонатального сепсису є багатофакторними і можуть мати як материнське походження, так і інші, не відомі причини. Останніми роками численні дослідження націлені на вивчення зв'язку генетичних варіацій із частотою та причинами неонатального сепсису. Продовжуються дослідження з вивчення ролі генів, пов'язаних із формуванням запальної відповіді у новонароджених дітей.

**Мета** – надати обґрунтовану інформацію з проблеми особливостей клінічного перебігу неонатального сепсису з аналізом даних наукової літератури щодо можливих генетичних детермінант виникнення цього захворювання в новонароджених дітей на прикладі конкретного клінічного випадку. Наведено клінічний випадок блискавичного перебігу сепсису в новонародженій дитині з летальним наслідком, який повторно трапився в одній родині протягом двох років із подібною клінічною картиною та наслідком. Проаналізовано особливості перебігу сепсису, діагностичні процедури, методи лікування та причини летального наслідку та пов'язано клініко-діагностичні знахідки з можливими генетичними порушеннями. Наведений клінічний випадок наводить на думку про необхідність поглиблених досліджень із залученням лікарів-генетиків та інших спеціалістів для прогнозування здоров'я подружніх пар та їхніх майбутніх дітей.

**Висновки.** Неонатальний сепсис у передчасно народжених дітей має зв'язок зі здоров'ям матері, зокрема, з причинами передчасних пологів, імунологічними та генетичними властивостями організму матері.

Ідентифікація варіацій у генах, які беруть участь у бактеріально-індукованій клітинній відповіді, а також у патогенезі сепсису, дає змогу розробити нові діагностичні інструменти, поліпшити класифікацію сепсису та точніше прогнозувати результати лікування в пацієнтів. В представленому клінічному випадку – враховуючи анамнез матері, перебіг захворювання в новонародженого, наявні дані клініко-лабораторного обстеження, комплексне глибоке генетичне дослідження цієї подружньої пари є обов'язковим.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнта. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** новонароджені, неонатальний сепсис, метаболічні порушення, генетика, спадкова схильність.

### A repeated case of neonatal sepsis in one family: coincidence or unfortunate pattern?

**O.O. Kostiuk<sup>1</sup>, Ye.Ye. Shunko<sup>1</sup>, V.V. Bugar<sup>2</sup>, N.P. Goncharuk<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> Kyiv Maternity Hospital No. 1, Ukraine

Neonatal sepsis still remains an extremely relevant problem for newborns and a challenge for neonatologists and continues to take one of the prominent places of neonatal morbidity and mortality worldwide. The causes of neonatal sepsis are multifactorial and may have both maternal and other, unexplained causes. In recent years, numerous studies have been focused at studying the relationship between genetic variations and the frequency and causes of neonatal sepsis. Research are still continuous for study the role of genes associated with the formation of the inflammatory response in newborns. Research the role of genes associated with the formation of an inflammatory response in newborn children continues.

**Aim** – to provide substantiated information on the problem of the features of the clinical course of neonatal sepsis with an analysis of literature data on possible genetic determinants of the occurrence of this disease in newborns using the example of a specific clinical case.

The article presents a clinical case of fulminant sepsis in a newborn baby with a fatal outcome, which occurred repeatedly in the same family over two years with a similar clinical features and outcome. The authors tried to analyze the peculiarities of the neonatal sepsis, diagnostic procedures, treatment methods, causes of death and to link clinical and diagnostic findings with possible genetic disorders. The presented clinical case suggests the need for more in-depth studies involving geneticists and other specialists to predict the health of married couples and their future children.

**Conclusions.** Identification of variations in genes involved in the bacterial-induced cellular response, as well as in the pathogenesis of sepsis, may allow the development of new diagnostic tools, improve the classification of sepsis, and more accurately predict the results of treatment in patients. Considering the mother's history, the course of the disease in the newborn, and the available clinical and laboratory examination data, a comprehensive in-depth genetic study of this married couple is mandatory.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** newborns, neonatal sepsis, metabolic disorders, genetics, hereditary susceptibility.

### Вступ

Неонатальний сепсис є однією з найбільших проблем неонатології та викликів для неонатологів та акушерів у всьому світі, оскільки це захворювання зали-

шається однією з найчастіших причин захворюваності і смертності в новонароджених дітей. Підвищена чутливість немовлят до сепсису зумовлена незрілістю їхньої імунної відповіді, чинниками ризику матері та навколишнього

середовища, а найчастіше – поєднанням цих причин [1,4,7].

Всесвітня організація охорони здоров'я повідомляє щороку про 1 млн смертей новонароджених дітей від сепсису, 42% цих смертей відбуваються протягом першого тижня життя [3]. Рівень захворюваності на неонатальний сепсис у США коливається від 1 до 4 на 1000 живонароджених і від 2,4 до 16 на 1000 живонароджених у Південно-Східній Азії. У деяких інших країнах, наприклад в Індонезії, рівень неонатальної смертності, викликаной інфекцією, досяг 1–10 на 1000 доношених живонароджених і 13–27 на 1000 живонароджених у дітей, народжених з вагою <1500 г [6].

Причини неонатального сепсису є чисельними і можуть мати як материнське походження, так і інші, не відомі причини. Сепсис може мати зв'язок із наданням медичної допомоги, що особливо властиво для дітей, народжених з вагою <1500 г і з терміном гестації <32 тижнів. Останніми роками численні дослідження вивчають зв'язок генетичних варіацій із частотою та причинами неонатального сепсису. Дослідження цих зв'язків є дуже важливим, оскільки виявлення варіацій як у генах, які беруть участь у бактеріально-індукованих клітинних відповідях, так і в тих, що пов'язані з патогенезом сепсису, може допомогти прояснити патофізіологію сепсису та розробити прогностичні критерії профілактики в групі високого ризику, що стане в нагоді для розроблення нових діагностичних інструментів і конкретних планів лікування з метою точнішого прогнозу для пацієнта [4].

**Мета** дослідження – надати обґрунтовану інформацію з проблеми особливостей клінічного перебігу неонатального сепсису з аналізом даних наукової літератури щодо можливих генетичних детермінант виникнення цього захворювання в новонароджених дітей на прикладі конкретного клінічного випадку.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнта.

### Клінічний випадок

Дитина народилася шляхом кесаревого розтину від II вагітності, II патологічних передчасних пологів у терміні гестації 33 тижні з вагою 2360 г, зростом 44 см, оцінкою за шкалою Апгар 2/5 балів.

З анамнезу матері відомо: під час I вагітності два роки тому діагностовано багатоводдя; пологи були передчасними шляхом операції кесаревого розтину в терміні гестації 36 тижнів у перинатальному центрі. Дитина народилася у вкрай тяжкому стані. Протягом 5 днів перебувала у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) перинатального центру, потім її перевели до ВІТН дитячої лікарні, де у віці 25 днів померла.

**Патологоанатомічний висновок.** Основне захворювання: внутрішньоутробне інфікування (пневмонія). Конкуруюче: нейром'язова дисплазія (?) неуточненого генезу. Ускладнення основного захворювання: синдром поліорганної недостатності (хілоторакс, анасарка), дистрофічні зміни паренхіматозних органів.

**Патологоанатомічний епікриз.** Відповідно до клінічного перебігу захворювання, протоколу розтину та даних патгістологічного дослідження в передчасно народженої дитини, яка прожила 25 днів, діагностували перебіг інфекційного процесу з ураженням легень, інтерстиційно-десквамативну пневмонію, імовірною причиною якої була трансплацентарна передача COVID-19 від матері. Конкуруюче захворювання (нейром'язова дисплазія, неуточнена) значно погіршило стан дитини, але істинні причини септичного захворювання (інфекція плода або вроджена вада розвитку), яке призвело до летального наслідку, спираючись на гістологічні зрізи, встановити не вдалося. Перераховані вище зміни зумовили тяжкий стан дитини та призвели до розвитку серцево-легеневої недостатності, яка й стала безпосередньою причиною смерті.

Батьки зверталися по консультації до акушерів-гінекологів і медичних генетиків. Застережень для наступних вагітностей, рекомендацій щодо специфічного обстеження чи лікування не було.

Ця вагітність перебігала на тлі плацентарної дисфункції з 23 тижнів гестації, «сумнівний» стан плода виявили з 30 тижнів, появу багатоводдя – з 31 тижня. Під час цієї вагітності матір обстежили на інфекції (IgG до Herpes ½, IgG до вірусу краснухи) і парвовірус (результат – негативний). У зв'язку з передчасним розривом плідних оболонок, наявністю рубця на матці пологи вирішили закінчити операцією кесаревого розтину.

Стан дитини після народження був у вкрай тяжким за рахунок серцево-судинної недостат-

ності (частота серцевих скорочень (ЧСС) –  $<100$ /хв), дихальних розладів (відсутність дихальних рухів). Дитина народилася з тотальним ціанозом, на поверхні шкіри – висипання по типу екхімозів і петехій. Також виявили загальний набряк тіла (водянка плоду), пуповини (великий діаметр за рахунок вартонового «студня») і набряк плаценти.

В операційній провели необхідні заходи реанімаційної допомоги: вентиляцію легенів мішком і маскою, непрямий масаж серця, інтубацію трахеї, штучну вентиляцію легенів (ШВЛ), катетеризацію пуповинної вени та внутрішньовенне (в/в) введення 0,9% розчину NaCl (поповнення об'єму циркулюючої крові у зв'язку з порушеною гемодинамікою – симптомом блідої плями  $>4$  с). Результатом проведених реанімаційних заходів було підвищення ЧСС до 180 уд./хв, шкіра набула рожевого кольору, проте зберігався акро- і периоральний ціаноз. Рівень сатурації кисню крові ( $SpO_2$ ) становив 90–92%. Виявили загальну атонію та відсутність рухів. Під час інтубації після подразнення кореня язика та глотки спостерігалися скорочення м'язів язика, глотки та нижньої щелепи. У зв'язку з тотальним набряком повік і неможливістю їхнього відкриття було складно визначити фотореакцію. Наприкінці 4-ї хвилини з'явилися поодинокі дихальні рухи. Після відносної стабілізації стану дитини, при рівні  $SpO_2$  92%, налагодженні гемодинаміки, а також на тлі проведення апаратної ШВЛ, в/в введення 10% розчину глюкози дитину перевели до ВІТН.

#### Попередній діагноз:

1. *Основний:* Асфіксія при народженні. Загальний набряковий синдром (водянка плода).
2. *Ускладнення:* Тяжкі дихальні розлади. Дихальна недостатність III ст. Екхімози на тілі.
3. *Супутний:* Передчасно народжена дитина (33 тижні) з групи високого септичного ризику.

На момент госпіталізації до ВІТН дитину виклали в кувез, налагодили апаратну ШВЛ та інфузійну терапію, провели клініко-лабораторне обстеження (загальний аналіз крові (ЗАК), визначення С-реактивного білка, бактеріальне дослідження крові). Призначили лікування: емпіричну антибактеріальну терапію (напівсинтетичний пеніцилін та аміноглікозид), налагодили парентеральне харчування, гемостатичну (вітамін К), знеболювальну (розчин

морфіну) терапію. Для стабілізації гемодинаміки здійснили титроване введення розчинів симпатоміметиків.

#### Клініко-лабораторні показники:

- ЗАК: гемоглобін – 88 г/л, еритроцити –  $2,56 \times 10^{12}$ /л лейкоцити –  $40,37 \times 10^9$ /л, мієлоцити – 6%, метамієлоцити – 2%, паличкоядерні нейтрофіли – 15%, сегментоядерні нейтрофіли – 16%, лімфоцити – 49%, моноцити – 6%, еозинофіли – 6%, тромбоцити – 125 тис./мм<sup>3</sup>.

- Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 28,7 г/л, альбумін – 22 г/л, прокальцитонін – 23,4 нг/мл.

- Показники кислотно-лужного стану: тяжкий ацидоз при народженні (рН – 6,9, рСО<sub>2</sub> – 69,9 мм рт. ст., надлишок лугів -16,7 мЕкв/л).

- Коагулограма: ознаки гіпокоагуляції – протромбіновий індекс – 47%, фібриноген – 1,8 г/л, активований частковий тромбопластиновий час – 50 с, міжнародне нормалізоване співвідношення – 1,98.

- С-реактивний білок – 12 г/л.

Враховуючи збільшення часу згортання крові, наявність обширних екхімозів і петехій із гемостатичною метою двічі провели трансфузію свіжозамороженої плазми 0(I) 10 мл/кг. Враховуючи знижений рівень гемоглобіну, із замісною метою здійснили переливання еритроцитів 0(I) Rh+.

#### Додаткові обстеження

- Рентгенографія органів грудної клітини та черевної порожнини в динаміці: судинно-інтерстиційний малюнок легень деформований, посилений у прикореневих зонах. Тінь середостіння з нечітким контуром. Синуси плеври вільні. Положення діафрагми не змінене. Тотальний гіпопневматоз кишечника. Вільного газу в черевній порожнині немає.

- Нейросонографія в динаміці: ознаки набряку головного мозку, негативна динаміка за рахунок зростання тромбів і бічних шлуночків (лівобічний внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК) IV ст. і правобічний ВШК III ст.).

- Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини в динаміці: дифузні зміни паренхіми нирок. Перистальтика кишечника різко знижена.

- Високоамплітудна електроенцефалографія: елементи патерну спалах-пригнічення (BS+) із нижнім краєм до 1 мкВ, а верхнім – до 100 мкВ,  $>100$  спалахів/год. Біпаріетально патерн симе-

тричний. Ознаки циклів сну-неспанння відсутні. У динаміці з погіршенням реєстрували постійний фоновий контур низького вольтажу.

**За час перебування на лікуванні у ВІТН дитину проконсультували:**

- *Неонатолог:* Внутрішньоутробна інфекція вірусно-бактеріального генезу. Вроджений сепсис? (тромбоцитопенія, анемія). Тотальний набряковий синдром. Гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, синдром пригнічення. Вроджена вада розвитку кишечника? Гестаційний вік – 33 тижні.

- *Хірург дитячої лікарні:* даних щодо кишкової непрохідності не було. Рекомендовано розпочати пробне мінімальне ентеральне харчування.

- *Медичний генетик дитячої лікарні:* на момент огляду дитини не виявлено стигм дизембріогенезу та вроджених вад розвитку. Рекомендовано каріотипування, ДНК-діагностика.

- *Візна бригада дитячої лікарні:* внутрішньоутробна інфекція неуточненої етіології. Нервово-м'язове захворювання, неуточнене. Імунодефіцитний стан. Тяжкі дихальні розлади. Неонатальна кома. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Набряковий синдром. ВШК двобічні. Передчасно народжена дитина в 33 тижні.

- *Офтальмолог у динаміці:* ретинопатія передчасно народжених III-IV стадія, термінальна. Відшарування сітківки лівого ока.

#### **Клінічний діагноз:**

*Основний:* ІА. Вроджений бактеріальний сепсис новонародженого. ІБ. ВШК III-IV ст.

*Ускладнення:* Водянка плода, не зумовлена гемолітичною хворобою. Дихальна недостатність III ступеня. Інші перинатальні гематологічні порушення (ознаки дисемінованого внутрішньосудинного згортання). Серцева недостатність. Ниркова недостатність. Крововиливи в шкіру. Жовтяниця, зумовлена іншими уточненими причинами.

*Супутній:* Передчасно народжена дитина в 33 тижні. Низька маса тіла при народженні менше 10 перцентилі.

У динаміці, з 2 по 4-ту добу стан дитини відносно стабілізувався. Параметри ШВЛ кориговані (зменшення парціального тиску на вдиху (P<sub>IP</sub>) і на видиху (P<sub>EEP</sub>), частоти вентиляцій, концентрації кисню), відмічалися поодинокі самотійні вдихи. Стабілізувалася гемодинаміка без симпатоміметиків, збільшився діурез і рівень

білка, зменшилися набряки. Відмічалася чітка фотореакція (зіниці помірно вузькі та звужувалися на подразнення світлом). Після подразнення кореня язика та глотки спостерігалися скорочення м'язів язика, глотки та нижньої щелепи. Самостійно відійшов меконій і розпочато ентеральне харчування.

З 4-ї доби життя стан дитини в динаміці погіршився за рахунок прогресування синдрому поліорганної недостатності: зростання ознак серцево-судинної та дихальної недостатності, нестабільної гемодинаміки, виникла потреба в посиленні параметрів ШВЛ і збільшенні концентрації кисню в повітряній суміші, розвинулась олігоанурія, що призвело до зростання набряків, діагностували неонатальну кому. У зв'язку з прогресуванням симптомів і погіршенням стану дитину не могли транспортувати до іншого лікувального закладу.

На 8-му добу стан дитини став критичним, нестабільним: з'явилася арефлексія, атонія, адинамія, прогресували набряки всього тіла, розвинулась анурія. Шкіра ціанотична, SpO<sub>2</sub> – 80% на тлі проведення апаратної ШВЛ 100% киснем. Гемодинаміка нестабільна, підтримувалася симпатоміметиками. Тони серця приглушені, прогресувала брадикардія.

О 15:45 на 8-му добу життя серце зупинилося. Дитині провели реанімаційні заходи: на тлі ШВЛ розпочали непрямий масаж серця, в/в введення розчину адреналіну 1:10000 тричі, без ефекту, серцева діяльність не відновилася. Дитина прожила 8 діб 3 години 35 хвилин.

#### **Остаточний клінічний діагноз:**

*Основний:* ІА. Вроджений бактеріальний сепсис новонародженого, P36.9. ІБ. ВШК, P52.22.

*Ускладнення:* II. Водянка плода, не зумовлена гемолітичною хворобою, P83.2. Інші перинатальні гематологічні порушення, P61.8. Крововиливи в шкіру, P54.5. Жовтяниця, зумовлена іншими уточненими причинами, P59.8.

*Супутній:* III. Передчасно народжена дитина в 33 тижні, P07.32. Низька маса тіла при народженні <1500–2499 г (2360 г), P07.13.

#### **Патанатомічний діагноз:**

*Основне захворювання:* ІА. Сепсис новонародженого: вогнищева бронхопневмонія, бронхолегенева дисплазія, некротизуючий холестатичний гепатит. ІБ. ВШК IV ступеня.

*Ускладнення основного захворювання:* Геморагічний синдром: множинні вогнищеві крововиливи

ви у внутрішні органи. Дистрофія міокарда, нирок. набряк мозку.

*Суттєві захворювання:* передчасно народжена дитина, гестаційний вік у 33 тижні.

*Біопсія плаценти:* Хронічна субкомпенсована плацентарна недостатність. Дрібні інфаркти плаценти. Слабко виражений хоріоамніоніт.

### Обговорення

Новонароджена дитина має унікальні властивості імунної системи. Існує незначна кількість досліджень, які характеризують імунну відповідь новонароджених на бактеріальну інфекцію [1,2]. Дослідження вроджених і адаптивних імунних реакцій у новонароджених дітей, особливо вкрай передчасно народжених, припускають, що існують як порушення функції нейтрофілів, так і унікальні цитокінові відповіді [1,2,5], що виявлено в наведеному нами випадку. Кілька генів, що, як вважається, пов'язані з цими порушеннями, не були чітко вивчені, зокрема, це білок, що підвищує бактерицидну проникність клітин, кластер диференціації 14 (CD14), інтерлейкін-1 бета (IL-1  $\beta$ ) і матрична металопротеїназа-16 (MMP16).

Патофізіологія сепсису включає дуже складну взаємодію між інвазивними мікроорганізмами, вродженою та адаптованою імунною системою господаря та численними подальшими подіями, що призводять до дисфункції органів і смерті [3,6]. Змінена клітинна сигналізація через циркулюючі клітинні медіатори сприяє дизрегуляції імунітету, порушує відновлення тканин і реакції клітинного стресу [2,4,5]. Типовою початковою відповіддю на бактеріальну інфекцію є розпізнавання пов'язаних із патогеном молекулярних структур через рецептори клітинної поверхні. Схоже, Toll-подібний рецептор-2 (TLR-2) бере участь у розпізнаванні грампозитивних бактерій, а TLR-4 – у розпізнаванні грамнегативних бактерій [1,2,5,8]. Кіназа, асоційована з рецептором IL-1 (IRAK), піддається аутофосфорилуванню після взаємодії з комплексом TLR-MуD88 [1]. Зрештою, цей каскад призводить до експресії специфічних цитокінів. Прозапальні медіатори (IL-1B, IL-6, TNF-A і LTA) активують захист організму від патогенів. Антагоніст рецептора IL-1 (IL-1RA) антагонізує прозапальну дію IL-1B. Інтерлейкін-10 (IL-10) також є потужним протизапальним медіатором, який обмежує запальну реакцію, запобігаючи надмірній реакції, яка сама

може спричинити пошкодження органів і загибель клітин [1,2,5,8].

Дослідження на близнюках свідчать, що генетичні фактори господаря значною мірою сприяють міжіндивідуальним варіаціям сприйнятливості до інфекцій [3,6]. Дослідники генетичної асоціації припускають, що один або декілька генів-кандидатів відіграють роль у патогенезі сепсису [1,4,5]. Останні отримані дані також підтверджують думку, що взаємодія генів і середовища призводить до того, що певні пацієнти мають підвищену сприйнятливості до неонатального сепсису, і дають змогу зрозуміти механізми розвитку захворювання [1,4,5]. Наведений клінічний випадок не звичний з точки зору початку, перебігу та наслідків септичного захворювання в новонародженого, крім того, що подібна ситуація трапилася в цій самій родині два роки тому. Це наштовхнуло на ідею, що в патогенезі септичного процесу в наведеному клінічному випадку, можливо, задіяні вищеописані генетичні детермінанти.

### Висновки

Ідентифікація генетичних варіацій у генах, які беруть участь у бактеріально-індукованій клітинній відповіді, а також у патогенезі сепсису, дає змогу розробити нові діагностичні інструменти, поліпшити класифікацію сепсису і точніше прогнозувати результати лікування в пацієнтів.

Геномний ландшафт лежить в основі вродженої сприйнятливості до неонатального сепсису, що дає змогу майбутнім дослідженням інтегрувати спадкову інформацію у звичайний протокол і перенести точну персоналізовану медицину з лабораторій до ліжка пацієнта. Щоб знайти оптимальні рішення лікування неонатального сепсису, слід провести подальші глибокі дослідження аспектів імунної системи, насамперед пов'язаних із запальним процесом. Враховуючи анамнез матері, перебіг захворювання в новонародженої дитини, наявні дані клініко-лабораторного обстеження, комплексне глибоке генетичне дослідження цієї подружньої пари є обов'язковим. Це допоможе дати відповіді на питання прогнозування наступних вагітностей і здоров'я новонароджених дітей.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abu Maziad A, Schaa K, Bell FE, et al. (2010). Role of Polymorphic Variants as Genetic Modulators of Infection in Neonatal Sepsis. *Pediatric Research*. 68(4): 323-329. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181e6a068.
2. Dai W, Zhou W. (2023, Apr 29). A narrative review of precision medicine in neonatal sepsis: genetic and epigenetic factors associated with disease susceptibility. *Transl Pediatr*. 12(4): 749-767. Epub 2023 Apr 10. doi: 10.21037/tp-22-369. PMID: 37181024; PMCID: PMC10167399.
3. Edmond K, Zaidi A. (2010). New Approach to Preventing, Diagnosing, and Treating Neonatal Sepsis. 7(3): 24-30. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000213>. PMID:20231868; PMCID:PMC2834705.
4. Esposito S, Zampiero A, Pugni L et al. (2014). Genetic Polymorphism and Sepsis in Premature Neonates. *PLoS ONE*. 9(7): 1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101248>. PMID:25000179; PMCID:PMC4085055.
5. Mustarim M, Yanwirasti Y, Jamsari J, Rukmono R, Nindrea RD. (2019, Aug 31). Association of Gene Polymorphism of Bactericidal Permeability Increasing Protein Rs4358188, Cluster of Differentiation 14 Rs2569190, Interleukin 1β Rs1143643 and Matrix Metalloproteinase-16 Rs2664349 with Neonatal Sepsis. *Open Access Maced J Med Sci*. 7(17): 2728-2733.
6. Puspongoro TS. (2000). Sepsis pada neonatus (sepsis neonatal) Sari *Pediatric*. 2(2): 96-102. <https://doi.org/10.14238/sp2.2.2000.96-102>.
7. Shane LA, Sanchez JP, Stoll JB. (2017). Neonatal Sepsis. *The Lancet*. 390(10104):1770-1780. Epub 2017 Apr 20. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4. PMID: 28434651.
8. Wynn JL, Guthrie SO, Wong HR et al. (2015). Postnatal Age Is a Critical Determinant of the Neonatal Host Response to Sepsis. *Mol Med*. 21: 496-504. <https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00064>.

### Відомості про авторів:

**Костюк Олена Олександрівна** – к.мед.н., доц. каф. педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: +38 (044) 236–09–61. <https://orcid.org/0000-0003-2561-9347>.

**Шулько Єлизавета Євгенівна** – член-кор. НАМН України, д.мед.н., проф., в.о. зав. каф. педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38 (044) 236–09–61. <https://orcid.org/0000-0002-4883-2549>.

**Бугарь Віолета Віталіївна** – лікар вищої категорії, зав. відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Київський міський пологовий будинок № 1». Адреса: м. Київ, вул. Арсенальна, 5. Тел. +38 (044) 286–52–09.

**Гончарук Наталія Петрівна** – д.мед.н., проф., директор КНП «Київський міський пологовий будинок № 1». Адреса: м. Київ, вул. Арсенальна, 5; тел.: +38 (044) 286–52–09. <https://orcid.org/0000-0001-7207-3696>.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2024 р., прийнята до друку 12.11.2024 р.