

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 "Медицина"

на тему:

**«ПРЕДИКТОРНА РОЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ЧИННИКІВ РИЗИКУ
НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ»**

Виконала:

здобувач вищої освіти

VI курсу, групи 7

медичного факультету

222 "Медицина", магістр

Кисельова А.А.

Керівник:

завідувач кафедри

педіатрії та дитячих хвороб,

д.м.н., проф. Колоскова О.К.

Рецензенти:

завідувач кафедри

педіатрії та медичної генетики

д.м.н., проф. Сокольник С.В.

доцент закладу вищої освіти кафедри

педіатрії та дитячих інфекційних

хвороб

к.м.н. Гарас М.Н.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Специфічні материнські чинники ризику неонатального сепсису.....	7
1.2. Неспецифічні чинники ризику неонатального сепсису	14
1.3. Вплив війни на дитячий організм, фізичне та психічне здоров'я.....	19
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
2.1. Загальна характеристика хворих	21
2.2. Методи об'єктивного дослідження	26
2.3. Методи статистичного аналізу	Error! Bookmark not defined. 27
2.4. Дотримання принципів біоетики	27
2.5. Дизайн дослідження.....	28
РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МАТЕРИНСЬКИХ ЧИННИКІВ РИЗИКУ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ З РАННІМ ПОЧАТКОМ.....	29
3.1. Роль материнських чинників схильності до раннього неонатального сепсису.....	29
3.2. Клініко-епідеміологічний аналіз материнських чинників ризику раннього неонатального сепсису в немовлят	33
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ВОЄННОГО СТАНУ НА РЕАЛІЗАЦІЮ МАТЕРИНСЬКИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ З РАННІМ ПОЧАТКОМ.....	44
4.1. Аналіз материнських чинників ризику неонатального сепсису з раннім початком у період воєнного стану	44
4.2. Порівняльна характеристика новонароджених з неонатальним сепсисом у допандемічний період та в умовах воєнного стану.....	Error! Bookmark not defined.
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	Error! Bookmark not defined. 9
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	Error! Bookmark not defined. 7
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ	698
Аналіз проходження перевірки на академічну доброчесність.....	709
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	70
Додаток А	855

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AP	Абсолютний (атрибутивний) ризик
ВІТН	Відділення інтенсивної терапії новонароджених
ВР	Відносний ризик
НС	Неонатальний сепсис
ПБ	Пологовий будинок
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
ПТСР	Посттравматичний стресовий розлад
ПРПО	Передчасний розрив плідних оболонок
РНС	Ранній неонатальний сепсис
СШ	Співвідношення шансів
95% ДІ	95% довірчий інтервал
OR	Співвідношення шансів
Pt	Критерій вірогідності за Ст'юдентом
TORCH	Комплекс внутрішньоутробної інфекції

ВСТУП

Актуальність проблеми

Рання неонатальна інфекція є важливою причиною смертності та захворюваності новонароджених, оскільки може призвести до небезпечного для життя сепсису, на який припадає 10% усіх смертей новонароджених[1]. Неонатальна інфекція з раннім початком визначається як інфекція, яка виникає у дітей віком до 72 годин (з поправкою на гестаційний вік).

Українським важливим є встановлення того, які немовлята піддаються найбільшому ризику раннього виникнення неонатальної інфекції, щоб допомогти визначити доцільність антибіотикотерапії [2]. Бактеріологічний посів крові або спинномозкової рідини, який є золотим стандартом для вирішення цієї задачі, однак очікування результатів даних тестів може затримати лікування. Виявлення факторів, які можуть наражати новонародженого на високий ризик інфікування, є важливим для відповіді на запитання, чи слід давати дитині антибіотики в очікуванні результатів посіву крові для підтвердження інфекції. Ле бактерійна колонізація локусів матері лише у третині випадків (35,6%) співпадає з результатами мікробіологічних засівів (шлункові аспірати, ендотрахеальні аспірати, кров і посів мазків шкіри/носа) новонародженого[3]. Крім того слід враховувати, що використання епідуральної анестезії викликає лихоманку у ~20% жінок[4], що знижує її прогностичну цінність стосовно ранньої неонатальної інфекції.

Діти та їх матері – це найбільш вразлива до впливу війни та інших кризових явищ когорта населення, особливо коли йдеться про новонароджених та їх матерів, а також вагітних жінок[5]. На сьогоднішній день більше 600 українських дітей та 13 тисяч мирних жителів вбили російські загарбники, десятки тисяч дітей вкрадено з України. За статистичними даними [6], що у Сирії частка насильницьких смертей жінок та дітей становили 25% від кількості мирних жителів, убитих від зброї в період з березня 2011 року по квітень 2014 року. Фонд

народонаселення ООН підрахував, що близько 265 000 українських жінок були вагітні, коли почалася війна в лютому 2022 року, а також очікувалося, що вісімдесят тисяч жінок народять протягом наступних 3 місяців в Україні або за кордоном [7]. При цьому, навіть у невоєнних умовах перинатальний період є вразливим періодом, зокрема, 1 із 5 жінок може мати місце перинатальний психічний розлад. Отже, ймовірність виникнення та рецидиви розладів психічного здоров'я вагітних у цей період є дуже високою [8]. Депресія, посттравматичний стресовий розлад і тривога є найбільш поширеними психологічними наслідками війни [9], та вони можуть бути особливо згубними для матерів і немовлят. Дослідження показали, що травма війни або вимушена міграція можуть мати довготривалий негативний вплив на психічне здоров'я, підвищеного ризику депресії та посттравматичного стресового розладу.

Разом із тим, тягар війни полягає не лише у загибелі людей через прямий вплив, непряму смертність по завершенні воєнних дій, але включає широкий спектр не смертельних ушкоджень здоров'я, як фізичного, так і ментального. Дослідження у даній галузі є доволі обмеженими і почасти дискусійними.

Таким чином, **мета роботи** – покращити прогнозування та профілактику ранньої неонатальної інфекції на підставі клініко-епідеміологічного аналізу материнських чинників ризику в умовах воєнного стану.

Завдання дослідження:

1. Провести клініко-епідеміологічний аналіз материнських чинників ризику раннього неонатального сепсису в ретроспективній когорті у довоєнний період.
2. Оцінити прогностичну роль гетерогенних материнських чинників ризику раннього неонатального сепсису під час воєнного стану в Україні.
3. Здійснити порівняльний аналіз результатів вивчення ролі материнських (специфічних і неспецифічних) чинників ризику неонатального сепсису з раннім початком у ретроспективній і проспективній когортах.

Об’єкт дослідження: неонатальний сепсис з раннім початком.

Предмет дослідження: материнські специфічні і неспецифічні чинники ризику раннього неонатального сепсису, патерни чинників вагітності високого ризику (економічний, культурно-поведінковий, біолого-генетичний, репродуктивний, медичний).

Методи дослідження: загально-клінічний, соціометричний, психометричний, клініко-епідеміологічний.

Апробація результатів:

1. Всеукраїнська науково-практична конференція «Проблеми клінічної педіатрії», м.Ужгород, 27 лютого 2025 р. «Чинники розвитку післяпологової депресії у жінок в умовах воєнного стану» Кисельова А.А., Колоскова О.К . – с. 55.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція «Проблеми сьогодення в педіатрії», м. Харків, 27 лютого 2025 р.«Взаємозв’язки материнських чинників ризику неонатального сепсису із вмістом прозапальних цитокінів у новонароджених» Кисельова А.А., Колоскова О.К - с 23.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю COLLOQUIUM, випуск №46, 10 квітня 2025 р. «Аналіз перинатальних та материнських факторів ризику виникнення неонатального сепсису» Кисельова А.А., Колоскова О.К – с. 65.
4. ІППП-2025 – XV Міжнародна конференція «Інновації в педіатрії і перинатології», 16–17 квітня 2025 р.«Материнські чинники ризику до ранньої неонатальної інфекції в новонароджених» Доповідач: Кисельова А.А.
5. Міжнародна наукова конференція студентів та молодих учених ВІМСО 2025, м. Чернівці. «Соціально-економічні чинники та їх вплив на розвиток

післяпологової депресії в умовах воєнного стану». Кисельова А.А., Колоскова О.К – с.177.

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії», 21–22 березня 2025 р. Стендова доповідь на тему: «Соціально-економічні фактори ризику післяпологової депресії». Кисельова А.А., Колоскова О.К.
7. Конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини та фармації», 15–16 травня 2025 р. «Оцінка ефективності скринінгу післяпологової депресії за допомогою Единбурзької шкали в умовах воєнного стану». Кисельова А.А., Колоскова О.К.

Наукова новизна:

1. Всебічний клініко-епідеміологічний аналіз широкого спектрі матринських чинників ризику ранньої неонатальної інфекції у мирний час.
2. Клініко-епідеміологічний аналіз ролі материнських чинників ризику неонатального сепсису з раннім початком в умовах воєнного стану.
3. Проведений уперше порівняльний аналіз ролі материнських чинників ризику ранньої неонатальної інфекції залежно від впливу фактору воєнної агресії на державу Україна.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Специфічні материнські чинники ризику неонатального сепсису

Три чверті неонатальних смертей трапляються в перший тиждень – найвищий ризик смерті в перший день життя [10]. Багато смертей новонароджених спричинені перинатальними інфекціями, особливо у недоношених дітей та дітей із затримкою росту.

Неонатальний сепсис – це клінічний синдром із неспецифічними системними ознаками та симптомами інфекції протягом перших 4 тижнів життя дитини [11], він призводить до 39 % летальності або тяжкої інвалідності попри навіть своєчасного антимікробного лікування. За останні десятиріччя, незважаючи на численні невдалі спроби зменшити тягар інфекції [12], не відбулося революційного прориву ані у підходах до лікування, ані у профілактика наслідків НС щодо розвитку нервової системи у немовлят, які вижили [13]. Неонатальний сепсис – це поєднання шести системних інфекцій, а саме септицемії, пневмонії, менінгіту, остеомієліту, артрити та інфекцій сечовивідних шляхів[14]. Діагноз неонатального сепсису базується на комбінації клінічних проявів; використання неспецифічних маркерів[15], включаючи С-реактивний білок і прокальцитонін (за наявності); посів крові; та використання молекулярних методів, у тому числі ПЛР[16].

Неонатальний сепсис з раннім початком (або ранній неонатальний сепсис) визначається як інвазивна бактеріальна інфекція крові та/або спинномозкової рідини, яка виникає в перший тиждень після народження, а її патогенез полягає переважно у висхідній колонізації статевих шляхів матері та матки мікрофлорою, яка є нормальною для шлунково-кишкової та сечовидільної систем вагітної, що призводить до подальшої колонізації та інфікування плода або новонародженого [17]. Ознаки раннього неонатального сепсису (РНС) [18] у країнах з високим рівнем доходу трапляються з частотою 1:3000-5000

доношених і пізніх недоношених новонароджених, а показники смертності при цьому досягають 3,0% . У новонароджених із критично малим терміном гестації показники захворюваності та смертності значно вищі [19].

Захворюваність на ранній неонатальний сепсис є найвищою у дуже недоношених немовлят (до 13,5 на 1000 дуже недоношених немовлят) і зменшується зі збільшенням терміну вагітності[20]. Серйозні бактеріальні інфекції щороку призводять до смерті близько 400 000 новонароджених у всьому світі та піддають тим, хто вижив, ризик довічної інвалідності[21]. Сучасні зусилля щодо антимікробної профілактики матері під час пологів значно знизили частоту захворювання на РНС, але супроводжуються збільшенням частоти грамнегативних інфекцій, особливо серед немовлят з дуже низькою вагою при народженні[22]. Частота неонатального сепсису з раннім початком становить близько 0,6 випадків на 1000 живонароджених, але набагато більше новонароджених лікуються емпірично протягом кількох днів антибіотиками[23].

Клінічна маніфестація раннього неонатального сепсису є переважно неспецифічною (наприклад, тахіпное, тахікардія, млявість, температурний дисбаланс, порушення толерантності до їжі тощо), які можуть бути пов'язані з нормальним переходом до позаутробного життя, але при цьому ранній неонатальний сепсис здатний призвести до важких системних захворювань і навіть до смерті у 3-4% інфікованих немовлят[24].

Близько 40–50% передчасних пологів пов'язані з внутрішньоутробною інфекцією, більшість з яких відбувається через висхідну вагінальну інфекцію[25]. У недоношених немовлят частота інфікування в 3-10 разів вища, ніж у доношених немовлят з нормальною вагою при народженні[26]. Смертність, пов'язана з інфекцією, становить 35% серед новонароджених з низькою масою тіла при народженні та раннім неонатальним сепсисом, і досягає 50% серед найбільш недоношених немовлят, народжених на терміні вагітності від 22 до 24 тижнів[27]. Підвищення частоти інфекцій у передчасно народжених немовлят пояснюється рядом обставин:

1. Інфекція статевих шляхів матері вважається важливою причиною передчасних пологів із підвищеним ризиком вертикальної передачі інфекції новонародженому;
2. Частота інтраамніотичної інфекції обернено пропорційна гестаційному віку;
3. У недоношених немовлят документально підтверджена імунна дисфункція;
4. Передчасно народженим немовлятам часто потрібен тривалий внутрішньовенний доступ, ендотрахеальна інтубація або інші інвазивні процедури, які забезпечують вхід або порушують механізми очищення.

Менеджмент ранньою неонатальною інфекцією залишається наріжним каменем медицини та спонукає до постійного пошуку нових можливостей щодо її лікування та профілактики. Так, Американською академією педіатрії (AAP) створено диференційовані настанови для недоношених дітей віком до 35 тижнів гестації[28] , для терміну гестації більше 35 тижнів[29], та для новонароджених, народжених матерями, інфікованими стрептококом групи В[30].

Упродовж понад 10 років основні рекомендації, які стосувалися РНС у новонароджених, зосереджені на ранньому виявленні та швидкому старті антибактеріальної терапії, а також базуються на комплексній оцінці клінічних ознак і факторів ризику, таким чином, призначення етіотропного лікування ухвалюється усім симптоматичним новонародженим, а за відсутності симптомів – немовлятам із високою констеляцією факторів ризику РНС[31].

У більш ранні терміни до головних факторів ризику РНС у доношених немовлят з боку матері традиційно відносили:

1. Інтранатальну колонізацію стрептококом групи В у матері під час поточної вагітності;
2. Бактеріурію, спричинену стрептококом групи В, на будь-якому терміні поточної вагітності;
3. Народження інфікованої стрептококом групи В дитини від попередньої вагітності;
4. Тривалий безводний період через розрив плодових оболонок ≥ 18 годин;
5. Фебрильну лихоманку у матері ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) у пологах [32].

Наразі внесено окремі тлумачення до факторів, що асоціюють із раннім неонатальним сепсисом:

1. колонізацію матері стрептококом групи В (GBS) вагінальний/ректальний мазок: поточний або попередній, бактеріурія) з відсутністю або неадекватністю інтранатальної профілактики та без планового кесаревого розтину до початку пологів та інтраопераційного розриву оболонок;
2. передчасні пологи;
3. тривалий розрив оболонок більше 18 годин;
4. підозру на потрійний І (лихоманка у матері $> 38^{\circ}\text{C}$ плюс будь-який із наступних симптомів: лейкоцити матері > 15 Г/л за відсутності кортикостероїдів, вихідна тахікардія плода, гнійна рідина з шийки матки);
5. Підтверджений потрійний І (підозра на потрійний І плюс будь-який із наступних: підтверджена амніоцентезом інфекція, низький рівень глюкози в амніотичній рідині, патологія плаценти) [19].

Разом із цим варто розуміти, що постнатальні інфекції можуть передаватися при прямому контакті з персоналом лікарні, матір'ю [33] або іншими членами сім'ї; з грудного молока (ВІЛ, ЦМВ); або з неживих джерел, таких як заражене обладнання [34]. Найпоширенішим джерелом постнатальних інфекцій у госпіталізованих новонароджених є забруднення рук медичного персоналу. Більшість випадків менінгіту виникає внаслідок гематогенної дисемінації. Рідше менінгіт є результатом безперервного розповсюдження в результаті контамінації відкритих дефектів нервової трубки, вроджених синусових шляхів або проникаючих ран від взяття проб шкіри голови плода або внутрішньої електрокардіографії плода. утворення абсцесу, вентрикуліт, септичні інфаркти, гідроцефалія та субдуральний випіт є ускладненнями менінгіту, які частіше виникають у новонароджених, ніж у дітей старшого віку.

Чинники, які скоріше виключають ймовірність реалізації ранньої неонатальної інфекції [35], запобігаючи зайвому призначенню антибіотиків [36], наступні: плановий кесарів розтин (без розриву оболонок або скорочень); ізольоване тахіпное; Респіраторний дистрес, що починається одразу після

пологів без фактору ризику; Інше пояснення спостережуваних клінічних ознак та/або їх швидке зникнення протягом кількох годин. Стрептококи групи В та *Escherichia coli* є провідними збудниками стрептококку групи В, особливо у недоношених немовлят [37]. Крім того, стрептококи групи *viridans*, ентерококи, *Staphylococcus aureus*, види *Klebsiella* та інші *Enterobacterales*, *Listeria monocytogenes* і *Candida spp.* також виступають етіологічними чинниками раннього неонатального сепсису [19].

Патофізіологічні аспекти ранньої неонатальної інфекції охоплюють широке коло складових, зокрема, таких як посилена проліферація патогенних бактерій плюс деградація цервікального бар'єру збільшує проникнення бактерій в ендометрій і амніотичну порожнину і викликає передчасне скорочення міометрія [38]. Усе це підвищує ризик анте- та/або інтранатального інфікування з розвитком раннього неонатального сепсису.

Клінічні прояви ранньої неонатальної інфекції зазвичай нетипові або безсимптомні, що ускладнює його ранню діагностику. Виникнення цього захворювання тісно пов'язане з перинатальними факторами, тому точне та швидке визначення факторів ризику сприяє його профілактиці, а своєчасна діагностика запобігає зволіканню з лікуванням. Так, рекомендації CDC, запропоновані раніше щодо раннього неонатального сепсису[39] були високо ефективними щодо зменшення тягаря раннього неонатального сепсису і базувалися на емпіричне призначення антибіотиків усім новонародженим із діагнозом хоріоамніоніт у матері, незалежно від клінічного стану немовляти. Хоріоамніоніт є запаленням хоріонічної та амніотичної плодових оболонок, але його широко застосовують до будь-якої температури під час пологів 38,0 °C або вище. З іншого боку, антибіотикотерапія на початку життя може призвести до формування антимікробної резистентності та порушень розвитку мікробіома, що, у свою чергу, підвищує ризики розвитку хронічних захворювань у подальшому житті[40]. Страх пропустити розвиток неонатального сепсису є ключовим фактором надмірного лікування антибіотиками на ранньому етапі життя.

Після впровадження універсальної політики скринінгу на стрептокок групи В та антибіотикопрофілактику під час пологів лихоманка у матері як ознака хоріоамніоніту стала основним фактором ризику для раннього неонатального сепсису[41]. Однак термін хоріоамніоніт використовувався для позначення гетерогенної групи станів, що характеризуються інфекцією та/або запаленням з різними наслідками для новонародженого[42]. Консенсусна конференція Американського коледжу акушерів і гінекологів, ААР і Товариства медицини матері та плоду надала оновлені визначення, які можуть відрізнити ізольовану лихоманку у матері від підозрюваної та доведеної внутрішньоутробної інфекції чи запалення[42]. Замість хоріоамніоніту було введено термін «потрійний І» (внутрішньоутробне запалення, інфекція або те й інше), щоб покращити класифікацію таких випадків на (І) ізольовану лихоманку матері (не потрійний І), (ІІ) підозрюваний і (ІІІ) підтверджений потрійний[43].

Ранній неонатальний сепсис залишається важливою причиною неонатальної смертності та має багато факторів ризику раннього неонатального сепсису. Згідно сучасних даних, до материнських факторів ризику ранньої неонатальної інфекції відносять наступні:

1. Поведінкові та гігієнічні фактори (наприклад, дотримання заходів інфекційного контролю медичними працівниками та батьками/опікунами)
2. Гестаційний вік
3. Проведення антибіотикопрофілактики під час пологів (включаючи період до пологів, коли вони приймаються)
4. Лихоманка під час пологів вище 38°C або підтверджений або підозрюваний хоріоамніоніт
5. Інвазивна стрептококова інфекція групи В (GBS) у попередньої дитини
6. Носійство у матері стійкого до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA)
7. Колонізація GBS у матері, бактеріурія, виявлення (включаючи вагінальний або ректальний мазок) або інфекція під час поточної вагітності

8. Колонізація GBS у матері, бактеріурія, виявлення (включаючи вагінальний або ректальний мазок) або інфекція під час попередньої вагітності (включаючи стан здоров'я дитини)
9. Ожиріння у матері
10. Інфекції промежини матері
11. Підозра на бактеріальну інфекцію матері в післяпологовому періоді
12. Парентеральне лікування антибіотиками, призначене жінці для підтвердженої або підозрюваної інвазивної бактеріальної інфекції (такої як септицемія) у будь-який час під час пологів або протягом 24-годинних періодів до та після пологів [Це не відноситься до антибіотикопрофілактики під час пологів]
13. Передчасний передпологовий розрив плодових оболонок
14. Підозра або підтверджена інфекція іншої дитини в разі багатоплідної вагітності
15. Підозрюваний або підтверджений розрив плодових оболонок протягом більше 18 годин при передчасних пологах

У дослідженні із залученням 350 пацієнтів із когорти 608 014 живонароджених найвища температура матері під час пологів виявила лінійний зв'язок із ризиком інфікування при температурі 100,5°F і вище. Тривалість розриву оболонок показала неухильне зростання зв'язку з ризиком інфекції. Підвищений ризик сепсису в новонароджених був пов'язаний із пізніми передчасними пологами, а введення антибіотика під час пологів, за 4 години до пологів, асоціювалася зі зниженим ризиком[41].

Мета-аналіз 17 обсерваційних досліджень за період до травня 2022 року[44] показав, що колонізація стрептококами групи В (GBS) у вагітні жінки (OR = 2,13, 95% CI: 1,48-3,05), хоріоамніоніт (OR = 4,58, 95% CI: 2,61-8,05), передчасний розрив плодових оболонок (OR = 2,63, 95% CI: 2,09-3,30), менший термін вагітності (OR = 1,31, 95% CI: 1,18-1,44), інфекція сечовивідних або репродуктивних шляхів матері (OR = 3,61, 95% CI: 2,14-6,11), перинатальна лихоманка (OR = 3,59, 95% CI: 2,25-5,71), дуже низька вага при народженні (OR

= 3,79, 95% CI: 2,14-6,73), і вагінальний огляд ≥ 3 рази (OR = 7,95, 95% CI: 4,04-15,64) були перинатальними факторами ризику раннього неонатального сепсису.

Інші дослідження останніх років[45] показали, що колонізація материнських вагінальних бактерій *Escherichia coli* (5,9 проти 0,5%, $p = 0,033$) і *Staphylococcus aureus* (14,3 проти 0,2%, $p = 0,032$) у породіль з передчасним розривом плодової оболонки (PPROM) значно корелювала з гемокультурою, виділеною у новонароджених із ранньою неонатальною інфекцією.

Проведений дискретний аналіз материнських чинників раннього неонатального сепсису з урахуванням колонізуючого збудника, проведений нещодавно[46] показав, що за грамнегативної колонізації - це похилий вік матері, підвищений індекс маси тіла до вагітності, більша кількість спонтанних абортів у минулому, більш ранній термін вагітності при госпіталізації та екстракорпоральне запліднення. При цьому грампозитивна колонізація також була пов'язана з більш раннім гестаційним віком при надходженні. Генітальна мікоплазмова колонізація була пов'язана з більшою кількістю штучних абортів у минулому, нижчим рівнем завершеної освіти та нижчим рівнем багатоплідної вагітності та екстракорпоральним заплідненням. Автори зазначають, що новонароджені від матерів із грамнегативною колонізацією пологових шляхів мали більший ризик госпіталізації до ВІТН, підтвердженого раннього неонатального сепсису та смертності, а грампозитивні бактерії чи генітальна мікоплазма не були безпосередньо пов'язані з несприятливими наслідками вагітності[47].

1.2 Неспецифічні чинники ризику неонатального сепсису

Материнське здоров'я було і залишається критично важливою проблемою системи охорони здоров'я у країнах усього світу, а забезпечення оптимального рівня материнського здоров'я володіє великодосяжним впливом на породілля, новонародженого, родину і суспільство[48]. Материнські чинники у розрізі

формування неонатальної інфекції відіграють головну роль, а будь-який непередбачуваний медичний чи акушерський стан під час вагітності, що потенційно або реально здатний загрожувати здоров'ю плоду чи новонародженого, або матері, розцінюють наразі як патерн вагітності високого ризику[49].

Окрім того, вагітність – це перехідний період, коли жінка відчуває значні зміни у своєму фізичному стані, роботі, сімейних ролях, а також психологічному та емоційному стані. Втрати жіночого населення під час вагітності та пологів на 94% припадають на країни з низьким і середнім рівнем доходу[50].

Депресія під час вагітності може негативно вплинути на міжособистісні стосунки вагітної жінки, порушити емоційний зв'язок з плодом і адаптацію до нового розпорядку дня та соціальної ролі після вагітності. Единбурзька шкала післяпологової депресії[51] є найпоширенішим інструментом самооцінки, розробленим для визначення жінок, які перебувають у групі ризику перинатальної депресії[52]. Ця шкала включає 10 пунктів, які вимірюють загальні симптоми депресії та тривоги. Бали коливаються від 0 до 30. Граничні значення 10 або вище та 13 або вище найчастіше використовуються для визначення жінок, які мають ризик депресії [53]. Проте було показано, що 13 є найбільш корисною граничною точкою, встановленою в попередніх дослідженнях, при цьому позитивна прогностична цінність сягає 70%[54] або навіть 90%[53]. Систематичний огляд показав, що Единбурзька шкала післяпологової депресії перекладена 60 мовами і має хороші психометричні властивості в країнах із низьким і середнім рівнем доходу[55].

Деякі дослідження пов'язують соціально-економічні чинники, емоційні чинники, міжособистісні стосунки, уявну соціальну підтримку, гестаційний ризик і виникнення певних захворювань під час вагітності з вищим ризиком післяпологової депресії[56]. У проведеному нещодавно дослідженні[57] когорти з 210 новонароджених, які у 20,5 % випадків мали сепсис, було показано роль материнських чинників смертності немовлят. Так, відношення шансів для найбільш вагомих чинників ризику НС становили: для зайнятості матері в

анамнезі (OR: 2,38, $p=0,021$), передчасних пологів (OR: 3,24, $p=0,019$), низької маси новонародженого ($<2,5$ кг) (OR: 2,67, $p=0,026$), народження від ВІЛ-інфікованої матері (OR 3,35, $p=0,002$), Ризик НС достовірно зростав за наявності наступних ознак у новонародженого: відсутність грудного вигодовування (OR 4,36, $p=0,001$) , млявість (OR 14,01, $p<0,001$), зневоднення (або 11,14, $p<0,001$), харчова інтолерантність OR 7,20, $p<0,001$), дратівливість (OR 6,93, $p<0,001$), лихоманка (OR 5,50, $p<0,001$), блювання (OR 4,14, $p<0,001$) і респіраторний дистрес (OR 4,12, $p<0,001$).

На сьогодні в питаннях розвитку неонатальної інфекції у дітей, які народилися від матерів із чинниками ризику даної події, встановлено, що співвідношення шансів у прогнозуванні розвитку РНС є наступним: позитивний вагінальний посів на стрептокок групи В під час пологів (OR: 204), позитивний вагінальний посів на стрептокок групи В на 28 (OR: 9,64) або 36 тижні (OR: 26,7) вагітності, вага дитини при народженні ≤ 2500 г (OR: 7,37), термін гестації менше 37 тижнів (OR: 4,83) або менше 28 тижнів (OR: 21,7), тривалий розрив плодових оболонок (ПРПО) >18 ин (OR: 7,28), інтранатальна лихоманка $>37,5^{\circ}\text{C}$ (OR: 4,05). Комплексний підхід до урахування декількох чинників ризику рнс продемонстровано також у вигляді показників співвідношення шансів, а саме: комбінація інтранатальної лихоманки з ПРПО або недоношеністю (OR: 9,74), інтранатальна лихоманка або ПРПО при доношеній вагітності (OR: 11,5), хоріоамніоніт (OR: 6,43). За даними систематичного огляду, проведеного нещодавно[58], показано, що у країні із середнім рівнем поширення неонатального сепсису 40, 25%, наявність у матері антенатальної інфекції сечовидільних шляхів підвищує ризик РНС у 3,55 рази (95% ДІ: 2,04, 5,06), а інтранатальна лихоманка у породіллі підвищувала шанси цієї події у 3,63 рази (95% ДІ: 1,64, 5,62). В іншому дослідженні[59] показано, що відносно РНС материнський рівень С-реактивного білку характеризувався чутливістю 56,7 %, специфічністю 84,8 %, при показнику співвідношення шансів 7,28 ($P<0,0001$): при цьому точність у прогнозі РНС за підвищеного рівня С-реактивного білку в породіллі становить 73,8 %.

Разом із тим, є контрверсійні результати, отримані дослідниками на прикладі 700 пар «вагітна-новонароджений», які підкреслюють, що С-реактивний білок та абсолютна кількість лейкоцитів у її крові матері є неефективним інструментом у прогнозуванні РНС при ранньому ПРПО [60]. Але з клінічної точки зору, напевне, виправданим є рекомендації наступного характеру: через існуючий ризик РНС у новонародженого від матері, яка має підвищення вмісту С-реактивного білку, виправданим є проведення раннього обстеження на можливу неонатальну інфекцію до розвитку сепсису.

Роль хоріоамніоніту в реалізації РНС підкреслюється у 88 % випадків [61] навіть всупереч проведеній антибіотикопрофілактиці під час вагітності [62], а багатоплідна вагітність виступає також вагомим чинником ризику інфікування новонароджених стрептококом групи В. Тривають пошуки нових біомаркерів, які дозволяють створити неінвазивні моделі прогнозування інтраамніотичне запалення та/або мікробну інвазію в амніотичну порожнину [63], а плазма і амніотична рідина у цьому відношенні являють безцінне джерело інформації [64]. Захворюваність неонатальною інфекцією значно збільшується при наявності хоріоамніоніту, який діагностується за допомогою аналізу амніотичної рідини або гістологічного дослідження. Клінічні ознаки хоріоамніоніту включають лихоманку під час пологів ($>38^{\circ}\text{C}$) [65], а також лейкоцитоз у матері ($>18\,000$) і болючість матки. Частота гістологічного хоріоамніоніту обернено пропорційна гестаційному віку і прямо пов'язана з тривалістю розриву плодової оболонки.

На сьогоднішній день Центри з контролю та профілактики захворювань, Американський коледж акушерів і гінекологів і Американська академія педіатрії рекомендують для вагітних жінок застосовувати 1 із 2 стратегій для профілактики РНС, спричиненого стрептококом групи В [66]. Для усіх випадків пологів у терміні <37 тижнів рекомендується інтранатальна антибіотикопрофілактика. Один протокол пропонує лікування всіх пацієнток із доношеною вагітністю позитивним посівом на *Streptococcus* групи В, отриманим на 35–37 тижнях вагітності, а за іншим протоколом рекомендується лікування на основі факторів ризику розриву плодових оболонок тривалістю ≥ 18 годин або

лихоманку в матері під час пологів $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Слід відмітити, що частота захоплення новонароджених групи ризику, визначена стратегією факторів ризику, становить на загал приблизно 70%, але серед доношених немовлят – до 50 %.

В Україні в умовах триваючої впродовж 10 років війни та повномасштабного вторгнення країни-агресора вже майже впродовж трьох років, виникає обмеження ресурсів, а також нерівність в оптимальному доступі до медичних послуг, їх якісного надання, що значно впливає на рівень материнської захворюваності і смертності[67]. У даному контексті, формування післяпологових розладів психо-емоційної сфери, особливо в умовах воєнного часу, залишається значною проблемою громадського здоров'я через те, що трапляється доволі часто[68]. Упродовж року після народження дитини, що вважається вкрай важливим періодом та супроводжується всеосяжними змінами у фізичному, гормональному, психічному стані породіль. У частини з них унаслідок цих значних змін виникають серйозні та стійкі психо-емоційні розлади, зокрема, депресія та зрідка – психоз[69]. Післяпологова депресія, найпоширеніша форма психо-емоційних розладів, характеризується постійним сумом, відчуттям нікчемності та втратою інтересу або задоволення від повсякденної діяльності, зокрема, догляду за немовлям, а також включає надмірне занепокоєння, неспокій і нав'язливі думки.

Вагітність, пов'язана з перинатальною захворюваністю і смертністю, називається вагітністю високого ризику. Від 10 до 20% жінок можуть бути схильними до такого ризику в той чи інший період вагітності. Хоча деякі порушення вперше виявляються під час пологів і не можуть бути передбачені заздалегідь, більше 50% випадків перинатальних захворювань та смертей є результатом проблем, які можна встановити до пологів.

Несприятливі чинники перинатального періоду значною мірою впливають на здоров'я і розвиток дитини в ранньому віці, та призводить до довгострокових змін. сприйнятливості потомства до захворювань[70]. Так, показано, що низька вага при народженні пов'язана зі збільшенням частоти серцево-судинних захворювань у зрілому віці. Згідно «гіпотези Баркера» щодо фетального

програмування захворювань у дорослих[71] , але основні біологічні механізми не зовсім зрозумілі. Окрім медичного компоненту, здоров'я жінки складається з соціальних, психологічних, поведінкових та економічних факторів. Стан здоров'я пов'язаний з грамотністю матері та її соціальним статусом. Надзвичайно молодий або похилий вік матері, анемія, токсемія, кровотеча, сепсис і головно-тазова диспропорція призводять до смерті матері та новонародженого. Соціальними факторами дитячої смертності були низький рівень освіти та сільське проживання.

Психологічний стрес під час вагітності, як відомо, впливає на поведінку та розвиток у цілому[72]. Так, пренатальний і ранній післяпологовий період, ймовірно, є чутливим періодом щодо впливу стресу на нервову систему, що розвивається, і поведінкових результатів, а також щодо довготермінового сприятливого впливу ранніх втручань на розвиток мозку та поведінки дітей.

Резюме. Сучасні рекомендації щодо ранньої неонатальної інфекції зосереджені на ранньому виявленні та швидкому початку антибіотикотерапії на підставі оцінки клінічних ознак і факторів ризику. Підхід полягав у тому , щоб розпочинати антибіотикотерапію у кожного новонародженого з симптомами та у новонароджених без симптомів із високим ризиком, зокрема при хоріоамніоніті у матері. Оскільки клінічні ознаки та фактори ризику неонатальної інфекції є неспецифічними, переважна більшість новонароджених, яким призначено антибіотикотерапію, не мають раннього неонатального сепсису[73]. Тому потрібні подальші дослідження ролі материнських чинників у розвитку ранньої неонатальної інфекції, яка залишається актуальною проблемою сучасної медицини.

1.2 Вплив війни на дитячий організм, фізичне та психічне здоров'я

З незліченних часів людство починало війни під незрозумілими або фальшивими приводами. Маючи на меті загарбницькі цілі, агресори неминуче на

дуже тривалий час псують умови життя цілих націй чи народностей. 24 лютого 2022 року російське керівництво здійснило неспровокований військовий напад на Україну на тлі загострення триваючого конфлікту на сході України[74]. Це зруйнувало усталене життя мільйонів українців, загинув сотень дітей та значним військовим втратам, руйнування інфраструктури та вимушені міграції.

Спричинені війною проживання в зонах конфлікту та під окупацією, вимушена міграція можуть створити або збільшити наслідки прямого та непрямого ризику для фізичного та психічного здоров'я, особливо для дітей та матерів, які піклуються про них[75]. Вплив на здоров'я дітей є наслідком фактичного насильства проти них самих та їх сімей, а також через неадекватне медичне обслуговування[76], недоїдання, інфекційні захворювання та страждання, заподіяні їхнім сім'ям[77]. Що стосується здоров'я матері та дитини, дослідження показують тенденцію до гірших результатів, пов'язаних з вагітністю, наприклад, вищий рівень передчасних пологів серед матерів-біженок, вищий рівень мертвонароджених, дітей з низькою вагою при народженні, а також збільшення пренатальної та післяпологової смертності[78]. Глобальний тягар наслідків війни та міграції для психічного здоров'я є величезним із високим рівнем поширеності депресії та посттравматичного стресового розладу[79] у постраждалих від війни країнах[80]. Втеча та вимушена міграція є додатковими факторами ризику для психічного здоров'я дітей[81].

Вплив війни на психічне здоров'я батьків, у першу чергу, матерів призводить до розвитку ривогі і депресії через страх щодо проблем у їх можливостях піклуватися про своїх дітей. Дослідження показали, що батьки, які більше постраждали від війни, виявляють менше теплоти та більше суворості до своїх дітей[82]. Загалом дослідження послідовно підтверджують захисний характер батьківської підтримки щодо психічного здоров'я дітей у збройному конфлікті[83].

Особливості ризику в уявленнях матерів про догляд залишаються недостатньо вивченими в небезпечних воєнних умовах, оскільки немовлята

найбільш терміново потребують батьківського захисту. Досліджено зв'язки між чинниками високого ризику та постнатальним впливом на матерів травматичної воєнної події[84], симптомами депресивного та посттравматичного стресового розладу і самооцінкою емоційної сфери з їхніми однорічними немовлятами. Було визначено наступні три виміри уявлень про догляд із високим рівнем ризику: само/діадична дисрегуляція, недоступність і страх. Симптоми пренатальної депресії у матерів були пов'язані з уявленнями про порушення регуляції та страху, а їхні постнатальні ПТСР – із уявленнями про страх. Крім того, матері хлопчиків повідомили про більш страшні уявлення, а матері з фінансовими труднощами повідомили більше про недоступні уявлення. Якісний аналіз продемонстрував ризики у стосунках мати–немовля, а старші за віком матері та матері з післяпологовим ПТСР повідомили про збіднення емоційної сфери.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

Для досягнення мети роботи на першому етапі проведений ретроспективний аналіз 100 медичних карт новонароджених, які народилися в полоого-допоміжному закладі м.Чернівці з клінічними проявами органної дисфункції, зумовленими ранньою неонатальною інфекцією або іншими станами, які її мімікріують.

У когорті зі 100 новонароджених хлопчиків було 57, дівчаток – 43, мешканців міста – 49, а сільської місцевості – 51 дитина. За соціальним статусом матері обстежені сім'ї поділялися наступним чином: службовці становили 21%, робочих – 10% та безробітних – 69%. За сімейним статусом заміжніх матерів було 80, а матерів-одиначок – 20 жінок. Вік матері >35 років визначався у 9 випадках, а вік батька старше 40 років – у 3 випадках.

За гестаційним віком новонароджені розподілялися наступним чином: менше 37 тижнів – 34 новонароджених, з них 14 – із терміном гестації ≤ 34 тижнів і 2 новонароджених – із терміном гестації 31 тиждень. Термін гестації більше 42 тижнів реєструвався лише у 2 новонароджених, а доношеними народилися 64 дитини. Маса тіла при народженні ≤ 2500 г реєструвалася у 34 новонароджених, із них ≤ 2000 г – у 10 і ≤ 1500 г – у 3 дітей. Довжина тіла ≤ 47 см відмічена у 34 новонароджених, з них ≤ 45 см відмічена у 19 дітей, ≤ 43 см – у 6 новонароджених, ≤ 40 см – у 2 новонароджених. Обвід голови ≤ 34 см реєструвалася у 72 пацієнтів, з них у 21 дитини - ≤ 31 см та у 3 дітей - ≤ 29 см. Обвід груді ≤ 31 см відмічений у 35 новонароджених, з них ≤ 29 см – у 22 дітей і $\leq 26,7$ см – у 3 новонароджених.

У 25 новонароджених визначали ризик реалізації внутрішньоутробного інфікування, у 2 – відмічена затримка внутрішньоутробного розвитку, а у 14 зареєстроване гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи. Крововиливи у шлуночки мозку встановлено у 3 пацієнтів, ознаки формування

постасфіктичного синдрому – у 2 новонароджених. Від матерів із верифікованою TORCH-інфекцією народилося 16 дітей.

Внутрішньоутробна пневмонія була діагностована у 7 новонароджених, у 4 немовлят – сепсис, у 1 дитини - пієлонефрит та у 1 дитини – піодермія. Поєднання інфекційної та неінфекційної патології зареєстроване у 7 новонароджених.

При народженні на 1-й хвилині за шкалою Апгар 83 новонароджених оцінені ≤ 7 балами. З них <5 балів отримали 11 дітей, а < 3 балів – 5 новонароджених. На 5-й хвилині наведена вище оцінка за шкалою Апгар відповідно становила: 55, 3 і 1 випадок.

На підставі результатів обстеження та лікування, когорта новонароджених розподілені на дві клінічні групи порівняння. Першу (I) сформували 36 новонароджених, у яких підтверджена рання неонатальна інфекція, а до другої (II) групи порівняння увійшли 64 дитини, у яких наявність ранньої неонатальної інфекції була спростована. За основними клінічними характеристиками сформовані групи були зіставимі (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Загальна характеристика груп порівняння на першому етапі дослідження (%)

Клінічні групи	Кількість дітей	Стать		Місце проживання		Шлюб зареєстровано
		Хлопчики	Дівчатка	Місто	Село	
I група	36	66,7	33,3	50,6	49,4	77,8
II група	64	50,0	50,0	48,4	51,6	81,3
Pt		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

За соціальним статусом матерів новонароджених групи поділялися наступним чином: у I клінічній групі частка матерів-службовців становила 13,9%, жінок робочих спеціальностей також – 13,9%, а непрацевлаштованих

жінок – 72,2% спостережень. У II клінічній групі ці показники відповідно становили 25,0%, 10,9% і 64,1% (в усіх випадках $P>0,05$).

За наслідками захворювання спостерігалися наступні відмінності: у I клінічній групі виписано 8,3% новонароджених, переведено до відділення інтенсивної терапії новонароджених 77,8% хворих, з них померло 5 немовлят (13,96% випадків). У II групі порівняння ці показники відповідно становили: 79,7% ($P<0,0001$), 20,3% ($P<0,001$) та жодна дитина не померла.

На другому етапі дослідження в умовах ОНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» з вересня 2024 по березень 2025 року проведено дослідження у 26 парах «мати-новонароджений», які були розподілені на дві групи: Ia група (основна) – 14 новонароджених із верифікованим діагнозом «неонатальний сепсис»; IIa група (контрольна) – 12 дітей без ранньої неонатальної інфекції (з іншими нозологіями: вроджена пневмонія, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), респіраторний дистрес-синдром (РДС), асфіксія, гемолітична хвороба новонароджених, Rh-конфлікт, неонатальна жовтяниця, кефалогематома, загроза реалізації внутрішньо-утробної інфекції (ВУІ), геморагічна хвороба новонароджених, дисплазія кульшових суглобів, atopічний дерматит).

Серед обстежених пацієнтів з неонатальним сепсисом переважали хлопчики – 8 (57,1%), дівчаток було 42,9%. У контрольній групі, навпаки, більшу частку складали дівчатка – 66,7%. Умови проживання також відрізнялися: більшість матерів контрольної групи проживали в сільській місцевості (83,3%), тоді як у групі Ia сільське та міське населення були представлені порівну (по 50%).

Таблиця 2.2

Загальна характеристика груп порівняння на другому етапі дослідження (%)

Клінічні групи	Кількість дітей	Стать		Місце проживання		Шлюб зареєстровано
		Хлопчики	Дівчатка	Місто	Село	

Ia група	14	57,1	42,9	50,0	50,0	71,42
Па група	12	33,3	66,7	16,7	83,3	83,3
Pt		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Аналіз репродуктивного анамнезу засвідчив, що в середньому кількість вагітностей і пологів була більшою у жінок контрольної групи ($3,929 \pm 0,64$ та $3,429 \pm 0,56$ відповідно), порівняно з основною ($2,833 \pm 0,50$ та $2,667 \pm 0,46$ відповідно). Вік батьків в обох групах був статистично співставним: середній вік батька становив $33,58 \pm 1,47$ року в Па групі та $33,5 \pm 1,27$ року в Ia; відповідно, вік матері — $31,08 \pm 1,75$ та $31,85 \pm 1,67$ року.

Вік новонароджених на момент госпіталізації відрізнявся між групами: у Па групі середній вік становив $11,3 \pm 5,77$ доби, у дітей з неонатальним сепсисом — $8,7 \pm 2,07$ доби. Гестаційний вік пацієнтів контрольної групи в середньому становив $39 \pm 0,33$ тижнів, тоді як у дітей Ia групи — $37,3 \pm 0,88$ тижнів. Середні антропометричні показники новонароджених групи Па були вищими: маса тіла при народженні — $3290 \pm 165,48$ г проти $2925 \pm 275,27$ г, довжина тіла — $52,833 \pm 1$ см проти $48,929 \pm 1,53$ см, окружність грудної клітки — $33,333 \pm 0,74$ см проти $32,643 \pm 1,07$ см, окружність голови — $34,333 \pm 0,58$ см проти $32,857 \pm 0,78$ см.

Оцінка за шкалою Апгар також була вищою у групі Па: на першій хвилині — $6,917 \pm 0,48$ проти $5,500 \pm 0,46$, на п'ятій хвилині — $7,750 \pm 0,75$ проти $5,643 \pm 0,67$. Стан дітей при народженні в основній групі у переважній більшості випадків (92,85%) оцінювався як важкий, тоді як у контрольній — лише у 16,7%. Середня тривалість перебування у стаціонарі була подібною в групах порівняння: у хворих на неонатальний сепсис — $21,6 \pm 2,28$ ліжко-дня, у контрольній групі — $20,9 \pm 1,79$ ліжко-дня.

На третьому етапі дослідження було здійснено порівняльний аналіз двох груп пар «мати–новонароджений», сформованих відповідно до періоду дослідження. До групи I увійшли 36 новонароджених із верифікованим діагнозом неонатального сепсису, що були обстежені у довоєнний період, тоді

як групу Ia склали 14 новонароджених з аналогічним діагнозом, встановленим у період воєнних дій.

Таблиця 2.3

Загальна характеристика груп порівняння на третьому етапі дослідження (%)

Клінічні групи	Кількість дітей	Стать		Місце проживання		Шлюб зареєстровано
		Хлопчики	Дівчатка	Місто	Село	
I група	36	66,7	33,3	50,6	49,4	77,8
Ia група	14	57,1	42,9	50,0	50,0	71,42
Pt		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

2.2. Методи об'єктивного дослідження

На ретроспективному етапі дослідження чинники схильності до розвитку неонатального сепсису у аналізували за допомогою констеляційних систем: «Вагітність високого ризику»[85] (Додаток А) та «Специфічні чинники схильності до інфекції»[86] (Додаток Б) за їх сумою компонентів в окремих патернах.

Бальну оцінку патології матері ранжирували наступним чином: захворювання серцево-судинної системи – 1 бал, ендокринна патологія – 2 бали, анемія – 3 бали, загроза переривання вагітності – 4 бали, гестози вагітності – 5 балів, хронічна фето-плацентарна недостатність – 6 балів, хронічні вогнища інфекції поза репродуктивної сфери – 7 балів, хронічні вогнища інфекції у репродуктивній сфері – 8 балів, гострі інфекційні захворювання під час вагітності – 9 балів. Інвазивні методи обстеження вагітної та багаторазові пальцеві дослідження оцінювали у 10 балів, а наявність меконіальних вод – 11 балів.

На другому етапі в період воєнного стану аналіз включав: визначення частоти супутніх нозологій у дітей з неонатальним сепсисом, аналіз

материнського анамнезу в основній групі, порівняння середніх значень та відсоткових співвідношень між групами за клініко-демографічними показниками та кореляційний аналіз.

В рамках дослідження було проведено порівняльний аналіз клініко-анамнестичних та соціально-демографічних характеристик материнських чинників ризику раннього неонатального сепсису у два різні часові періоди — до початку війни (група I) та під час воєнних дій в Україні (група Ia).

2.3. Методи статистичного аналізу

Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівню значущості «Р». Для оцінки ролі основних материнських та специфічних чинників ранньої неонатальної інфекції порівнювали кількісні дані в групах, застосовуючи t-критерій Стюдента (у випадку нормального розподілу) або непараметричні методи (у разі відхилення від нормальності). Дані подані у вигляді $M \pm SD$ (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Оцінка ризику реалізації події проводилась з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів (95% CI) [87].

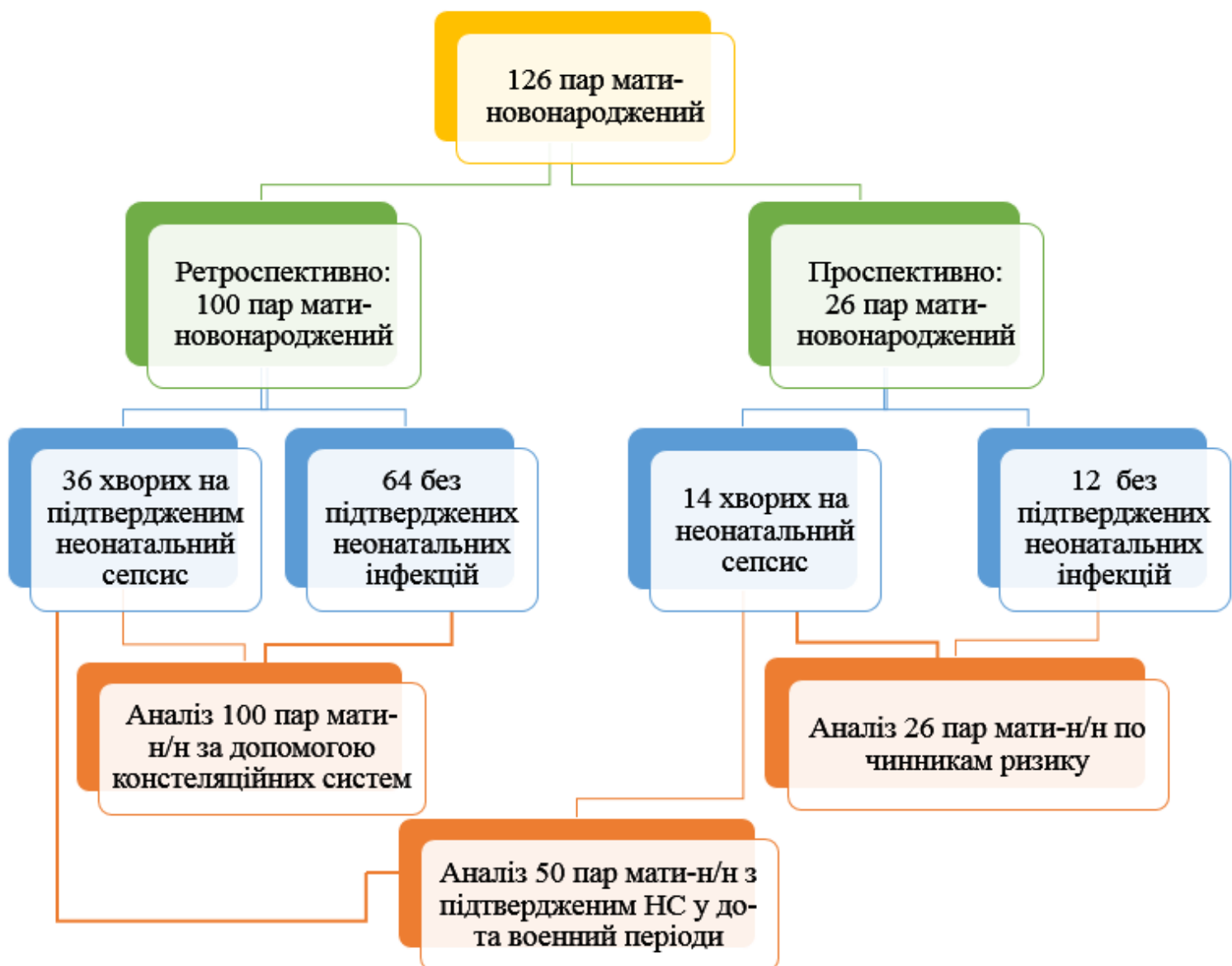
2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дане дослідження проведено із урахуванням основних положень GCP ICH і Хельсинської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом, що передбачало дотримання концепції інформованої згоди, урахування переваг користі над ризиком шкоди, принцип конфіденційності та

поваги до особистості дитини як особи, що нездатна до самозахисту, та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Колоскова О.К.) Буковинського державного медичного університету (ректор – професор Геруш І.В.).

2.5. Дизайн дослідження



РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МАТЕРИНСЬКИХ ЧИННИКІВ РИЗИКУ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ З РАННІМ ПОЧАТКОМ

3.1. Роль материнських чинників схильності до раннього неонатального сепсису

Основними положеннями дослідження, представленого в даному розділі, виступили комплексна оцінка чинників схильності до розвитку неонатального сепсису на підставі аналізу історій розвитку 100 новонароджених. Для комплексної оцінки ролі чинників схильності до розвитку інфекційних захворювань у ранньому неонатальному періоді проаналізовані її компоненти, наведені у вигляді констеляційних систем «Вагітність високого ризику», «Специфічні чинники схильності до інфекції».

У всіх новонароджених із встановленим діагнозом раннього неонатального сепсису, що пройшли комплексне обстеження, спостерігали наявність чинників схильності до інфекційних захворювань, які відносяться до констеляції «Вагітність високого ризику». Відмічено, що серед матерів пацієнтів, які сформували I клінічну групу, на 1 вагітну приходилося в середньому 4,97 із вивчених чинників схильності, а у групі порівняння цей показник становив 4,25. Серед них, питома вага економічних чинників сягала 1,03 як у I так і у II групі, культурно-поведінкові становили 2,33 у I та 2,17 у II групі, біологічно-генетична складова цього протоколу в I групі сягала 0,61 на 1 вагітну та в II групі – 0,34, репродуктивні чинники відповідно становили 0,8 та 0,61, а медична складова – 0,19 у I та 0,1 у II групі.

Економічний патерн характеризувався відсутністю працевлаштування матері у 53,5% випадків, а недостатній рівень надання перинатальної медичної допомоги реєструвався у 44,4% спостережень. Вказівки на низький рівень матеріального забезпечення сім'ї спостерігався лише у 8,1% випадків.

Чинники схильності до інфекційних захворювань новонародженого в ранньому неонатальному періоді, представлені у культурно-поведінковому

патерні, найчастіше визначалися відсутністю вищої або спеціальної освіти (40,4% випадків), недостатнім рівнем підтримки в сім'ї (20,2%), особливо неповній (18,2%), а також наявністю стресогенних факторів (50,5%).

Біологічно-генетичні та репродуктивні чинники схильності до патологічних станів, у тому числі інфекційних захворювань, у новонароджених, відмічалися значно рідше порівняно з попередніми патернами. Так, наявність інфекційних захворювань репродуктивної системи мала місце у 35,4% спостережень, наявність прееклампсії – у 15,2%, повторні численні вагітності із нетривалими проміжками між собою, а також безпліддя – у 2,0% випадків, попередніх кесарських розтинів – у 3,0% випадків. Вказівки на недостатнє чи неякісне харчування вагітної спостерігалися в 31,3% спостережень, попередні випадки народження дітей з низькою масою тіла – у 5,0% та наявність спадкових захворювань у матері – у 4,0% випадків.

Серед материнських медичних чинників схильності до раннього неонатального інфекційно-запального процесу у новонароджених найчастіше реєструвалися цукровий діабет – 3,0%, артеріальна гіпертензія – 4,0% та хвороби, які передаються статевим шляхом – 4,0% спостережень.

Наявність констеляції ≥ 6 пунктів констеляції «Вагітність високого ризику» мала місце у 34,0% випадків, та практично збігалася з частотою констеляції ≤ 3 пунктів – у 31,0% спостережень ($p > 0,05$). .

Слід відмітити, що попри доволі високу частоту виявлення материнських чинників схильності до інфекційно-запального процесу новонароджених у ранньому неонатальному періоді, зокрема таких як економічні, культурно-поведінкові, вони не володіли вірогідним кореляційним зв'язком із верифікованим раннім неонатальним сепсисом та іншою інфекційно-запальною патологією в обстежених дітей.

Не відмічено також суттєвого вірогідного зв'язку медичних чинників із наявністю інфекційної патології в новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Водночас, біологічно-генетичні фактори та репродуктивні чинники

володіли слабким вірогідним зв'язком із наявністю інфекційних захворювань у ранньому неонатальному періоді ($r=0,24$, $P=0,03$).

Одержані дані дають підставу вважати, що вивчені чинники схильності з боку вагітної до формування генералізованих інфекційних захворювань у новонароджених не можуть самостійно використовуватися для оцінки ризику розвитку цієї патології раннього неонатального періоду.

Виходячи з цього можна припустити, що наведені вище чинники схильності до патологічних станів, у тому числі інфекційних захворювань з боку вагітної, знайдуть підтвердження з боку новонародженого. Так, серед соціально-демографічних чинників найбільшу вагу мали народження дитини поза шлюбом та наявність хронічної стресової ситуації в сім'ї (18,7%). Серед медичних чинників наявність цукрового діабету та ревматичних захворювань у сімейному анамнезі, спадкової патології та асимптоматичної бактеріурії у матері зустрічалися з однаковою частотою (3,0-4,0%). Особливості попередніх та актуальної вагітності, що виступали чинниками схильності до інфекційних захворювань у новонароджених, переважно визначалися вказівками на попередню мертвонароджуваність (26,0%), епізоди загибелі дітей від попередніх вагітностей у періоді новонародженості (5,0%), а також наявністю у старших сибсів природжених вад розвитку та внутрішньоутробної затримки розвитку плоду (4,0%). Народження дитини шляхом кесарського розтину реєструвалося в 24,0% випадків, ознаки недоношеності та/або внутрішньоутробну затримку розвитку плода мали місце у кожній третій дитині. Клінічні прояви дистресу новонароджених у вигляді тахіпноє, ціанозу чи блідості шкірних покривів визначалися в кожного другого пацієнта.

Поєднання 6 та більше пунктів констеляційної системи схильності до інфекційної патології з боку новонародженого визначалося у 28,0% випадків, а ≤ 3 пунктів – у 39,0% спостережень.

Серед складових констеляцій «Специфічних чинників схильності» до інфекційних захворювань у ранньому неонатальному періоді найчастіше спостерігалися клінічні прояви, котрі асоціювали з наявністю активної інфекції

матері під час вагітності (29,0%) та вказівки на використання інвазивних лікувально-діагностичних маніпуляцій стосовно новонародженого (58,0%). Констеляція ≥ 4 рангів шкали специфічних чинників схильності до інфекційної патології раннього неонатального періоду визначалася у 1,0% випадків, а ≤ 2 рангів – у 33,0% спостережень.

Слід відмітити, що наведені чинники не володіли суттєвим зв'язком із наявністю ранньої неонатальної інфекції. Це дало підстави вважати, що, які і попередня група чинників схильності до інфекційних захворювань новонароджених, вони не можуть самостійно використовуватися для їх верифікації.

Комбінація чинників схильності до інфекційних захворювань у неонатальному періоді суттєво підвищувала вірогідний зв'язок між ними та наявністю інфекційної патології в новонароджених. Так, комбінація чинників схильності з боку вагітної та новонародженого значно підвищувала вірогідний зв'язок із проявами ранньої неонатальної інфекції ($r=0,43$, $P=0,007$). Додаткове врахування специфічних чинників ризику не тільки не підвищувало силу вказаного взаємозв'язку, а навпаки дещо знижувало її ($r=0,42$, $P=0,001$). Це, напевно, зумовлювалося тим, що основним компонентом специфічних чинників схильності до ранньої інфекційної патології служили інвазивні маніпуляції, які здійснювалися новонародженим та асоціювали переважно з пізньою інфекцією.

Враховуючи, що рання неонатальна інфекція має переважний вертикальний шлях передачі, можна припустити, що наведені вище чинники схильності новонародженого до інфекційних захворювань матимуть вірогідний зв'язок із наявністю інфекційної патології у матері. Дійсно, соціально-демографічні та репродуктивні чинники характеризувалися слабким проте вірогідним зв'язком із наявністю інфекційної патології в матері ($r=0,25$, $P=0,02$), а чинники актуальної вагітності і пологів – виразнішим і також вірогідним зв'язком із ними ($r=0,34$, $P=0,001$). Найчастіше у матерів спостерігалися ознаки інфекційно-запальної патології, локалізованої поза репродуктивних органів (50,0%), у репродуктивній зоні (33,0%). Гострі інфекційні захворювання під час

вагітності зустрічалися з однаковою частотою із випадками інфекції, яка передається статевим шляхом (12,0%).

Отримані дані дають підстави вважати, що для ранньої діагностики інфекційних захворювань новонародженого в ранньому неонатальному періоді необхідно використовувати констеляцію чинників схильності як з боку вагітної, так і новонародженого.

3.2 Клініко-епідеміологічний аналіз материнських чинників ризику раннього неонатального сепсису в немовлят

Серед матерів пацієнтів, які сформували I клінічну групу, середня кількість чинників вагітності підвищеного ризику сягала 4,97 а з вивчених чинників схильності у групі порівняння цей показник не відрізнявся і сягав 4,25. Серед них, питома вага економічних чинників сягала 1,03 як у I так і у II групі, культурно-поведінкові становили 2,33 у I та 2,17 у II групі, біологічно-генетична складова цього протоколу в I групі сягала 0,61 на 1 вагітну та в II групі – 0,34, репродуктивні чинники відповідно становили 0,8 та 0,61, а медична складова – 0,19 у I та 0,1 у II групі.

Найбільша кількість чинників схильності відносилася до соціально-економічного патерну (рис. 3.1).

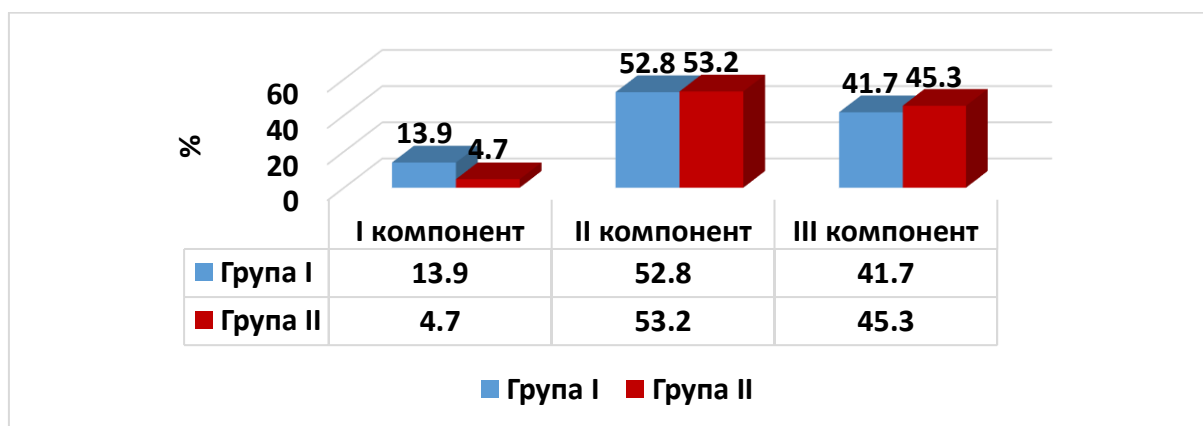


Рис. 3.1. Частота реєстрації (%) основних економічних компонент «Вагітності високого ризику» в групах порівняння

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – погане матеріальне забезпечення, II – безробіття, III – недостатня перинатальна допомога.

Отож, відносний ризик реєстрації першого компонента в I групі порівняно з II групою зростає в 1,6 разів при співвідношенні шансів 3,3, AP – 27%, BP – 1,6 (95%ДІ:1,6-4,3), СШ – 3,3 (95%ДІ:1,1-9,7). Порівняльний аналіз економічних чинників ризику показав, що вірогідних відмінностей за частотою реєстрації їх найвагоміших компонент у групах порівняння не виявлено.

На рис. 3.2. представлені культурно-поведінкові особливості матерів новонароджених клінічних груп порівняння у вигляді найбільш вагомих компонентів. Ці компоненти у цілому тісно пов'язувалися з економічним рівнем сім'ї і характеризували стан вагітної у її оточенні. Отже, відносний ризик реєстрації другого компонента в II групі порівняно з I групою зростає в 1,6 разів при співвідношенні шансів 2,3, AP – 20%, BP – 1,6 (95%ДІ:1,4-1,8), СШ – 2,3 (95%ДІ:1,1-5,1).

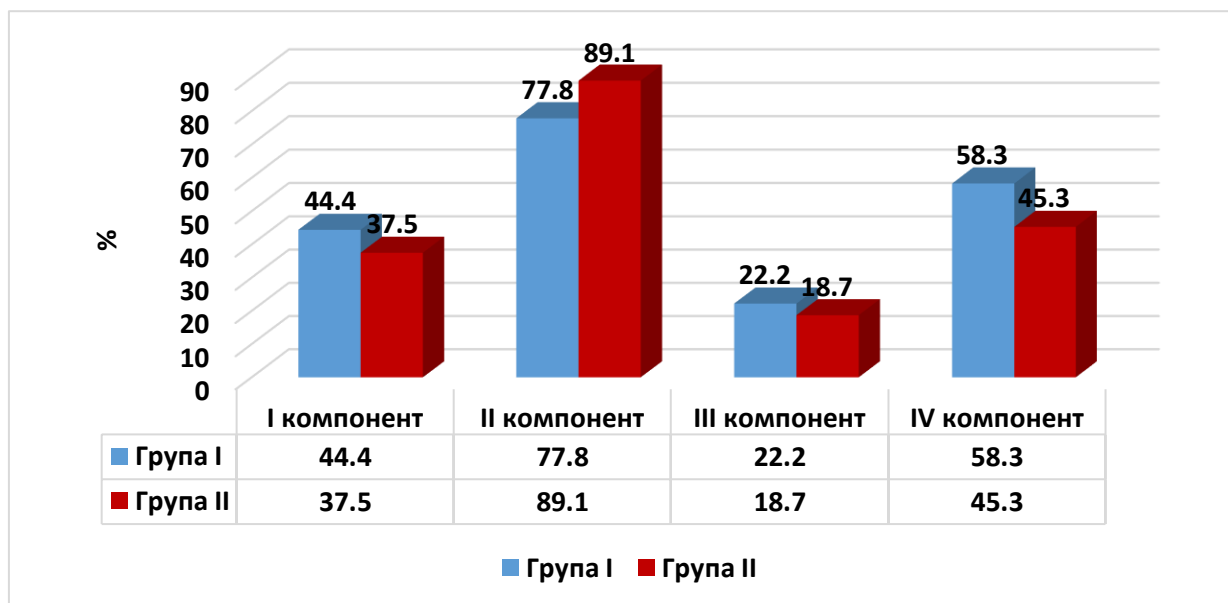


Рис. 3.2. Частота реєстрації (%) основних культурно-поведінкових компонент «Вагітності високого ризику» в групах порівняння

Примітка: Умовні позначення: I – низький освітній рівень, II – безсистемне медичне спостереження за вагітною, III – відсутність підтримки в сім'ї, IV – часті стресові стани.

Одержані дані дають підстави вважати, що в групах порівняння не виявлено суттєвих відмінностей за культурно-поведінковими особливостями вагітних матерів новонароджених, які сформували клінічні групи порівняння. Не виявлено також вірогідних відмінностей і у складових решти компонентів системи «Вагітність високого ризику». Так, вказівки на погане харчування вагітної у I групі реєструвалися у 41,7 % випадків, а у II клінічній групі – у 25,0 % спостережень ($P > 0,05$). Тобто відносний ризик реєстрації проблем з харчуванням в I групі порівняно з II групою зростає в 1,4 рази при співвідношенні шансів 2,1, АР – 18%, ВР – 1,4 (95%ДІ:0,9-2,2), СШ – 2,1 (95%ДІ:1,2-3). Наявність інфекційних захворювань у матерів представників I клінічної групи спостерігалася у 38,9 % випадків, а вказівки на наявність гестозів другої половини вагітності – у 19,4 % спостережень. У групі порівняння частота наведених ознак становила відповідно 32,8 % випадків та 10,9 % спостережень ($P > 0,05$). Відповідно, відносний ризик реєстрації наявності гестозів у другій половині вагітності в I групі порівняно з II групою зростає в 1,3 рази при співвідношенні шансів 2, АР – 16,5%, ВР – 1,3 (95%ДІ:0,7-2,7), СШ – 2 (95%ДІ:0,9-4,4).

Таким чином, аналіз чинників схильності до інфекційно-запальних захворювань раннього неонатального періоду з боку матері у клінічних групах порівняння дає підстави вважати, що попри несуттєві розбіжності за частотою, вони не можуть самостійно використовуватися для підтвердження ранньої неонатальної інфекції.

Водночас маргінальні значення констеляції чинників, що формують системи «Вагітність високого ризику», напевне, можуть виступати як додаткові діагностичні тести для підтвердження інфекційного процесу, проте не спростування його. Так, констеляція 6 і більше чинників траплялася у матерів новонароджених I клінічної групи у 54,3 % випадків, а у II групі – лише у 23,4 % спостережень ($P < 0,05$), що вказує на відносний ризик реєстрації скупчення 6 і більше чинників в I групі порівняно з II групою зростає в 1,9 рази при співвідношенні шансів 3,9, АР – 32,5%, ВР – 1,9 (95%ДІ:1,3-2,8), СШ – 3,9

(95%ДІ:2,1-7,1). Консте́ляція 3 та менше чинників реєструвалася у І клінічній групі у 22,9 % випадків, а у ІІ – у 35,9 % спостережень ($P>0,05$), тобто відносний ризик реєстрації наявності консте́ляції трьох та менше чинників в ІІ групі порівняно з І групою зростає в 1,3 разів при співвідношенні шансів 1,9, АР – 15,7%, ВР – 1,3 (95%ДІ:0,9-2,1), СШ – 1,9 (95%ДІ:1-3,5).

Оскільки розвиток раннього неонатального сепсису асоціюється з вертикальною передачею збудника від матері до дитини переважно під час пологів, представлялося доцільним проаналізувати наявність інфекційної та неінфекційної патології в матерів новонароджених груп порівняння.

Проведене умовне ранжирування патології матері від неінфекційної до інфекційної природи захворювання в балах: наявність неінфекційних захворювань серцево-судинної системи оцінювалася у 1 бал, ендокринна патологія – у 2 бали, анемія – у 3 бали, загроза невиношування вагітності – у 4 бали, гестози - у 5 балів, хронічна фето-плацентарна недостатність – у 6 балів, хронічні вогнища інфекції поза репродуктивної зони – у 7 балів, а наявність вогнищ інфекції у репродуктивній сфері – у 8 балів, гострі інфекційні захворювання під час вагітності – у 9 балів, меконіальні води з неприємним запахом – у 11 балів і наявність TORCH-інфекції та інфекцій, що передаються статевим шляхом, - у 12 балів.

У І клінічній групі середня сума балів становила на 1 вагітну 2,75, а в групі порівняння - 3,2. Бальна оцінка характеру інфекційної патології в матерів новонароджених досягала 18,5 у І групі та 13,9 у групі порівняння.

На рис. 3.3. наведена частота виявлення соматичної патології вагітних, яка зумовлена неінфекційними чинниками, або ж для якої роль останніх виглядає сумнівною.

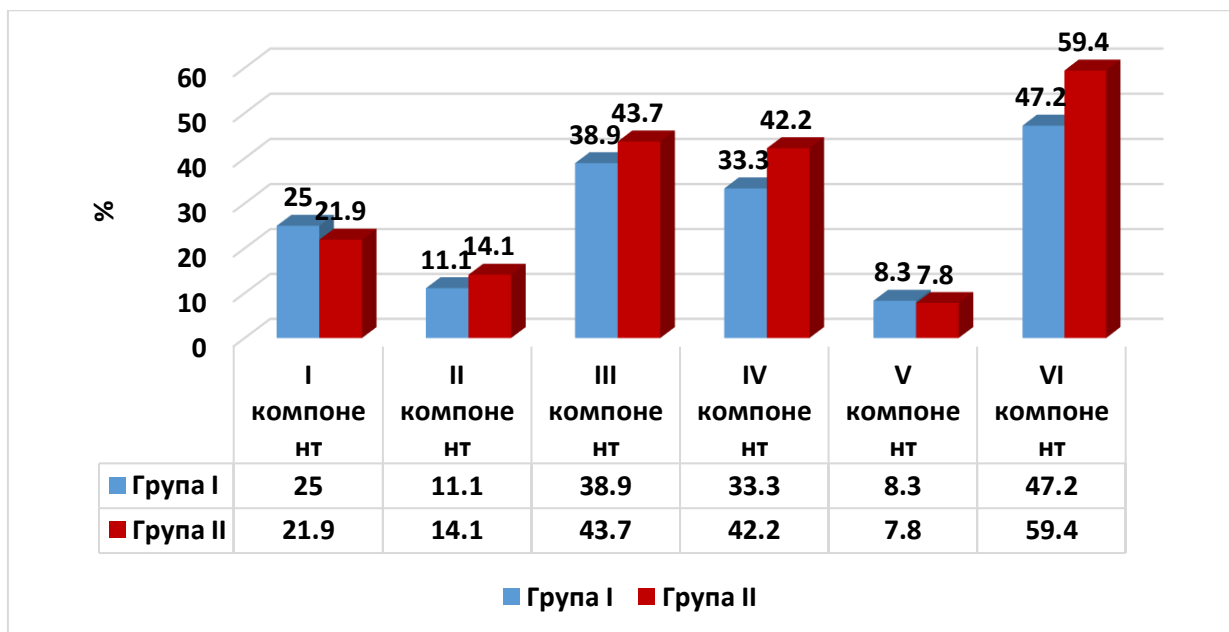


Рис. 3.3. Частота реєстрації (%) основних неінфекційних захворювань у матерів новонароджених груп порівняння

Примітка: Умовні позначення : I – неінфекційні захворювання серцево-судинної системи, II – ендокринна патологія, III – анемія, IV – загроза переривання вагітності, V – гестози, VI - хронічна фето-плацентарна недостатність.

Отож, відносний ризик реєстрації загрози переривання вагітності в II групі порівняно з I групою зростає в 1,2 рази при співвідношенні шансів 1,5, АР – 9%, ВР – 1,2 (95%ДІ:0,8-1,7), СШ – 1,5 (95%ДІ:0,8-2,6). В свою чергу, відносний ризик реєстрації хронічної фето-плацентарної недостатності в II групі порівняно з I групою зростає в 1,3 разів при співвідношенні шансів 1,6, АР – 12%, ВР – 1,3 (95%ДІ:1-1,7), СШ – 1,6 (95%ДІ:0,9-2,9).

Одержані дані дають підстави вважати, що у клінічних групах порівняння не виявлено суттєвих розбіжностей за частотою виявлення неінфекційної патології вагітних. Це дає підстави припустити, що вказані захворювання мають важливе значення як для формування раннього неонатального сепсису, так патології новонароджених, яка його мімікріує.

На рис. 3.4. наведена частота реєстрації захворювань матері, які мають інфекційну етіологію.

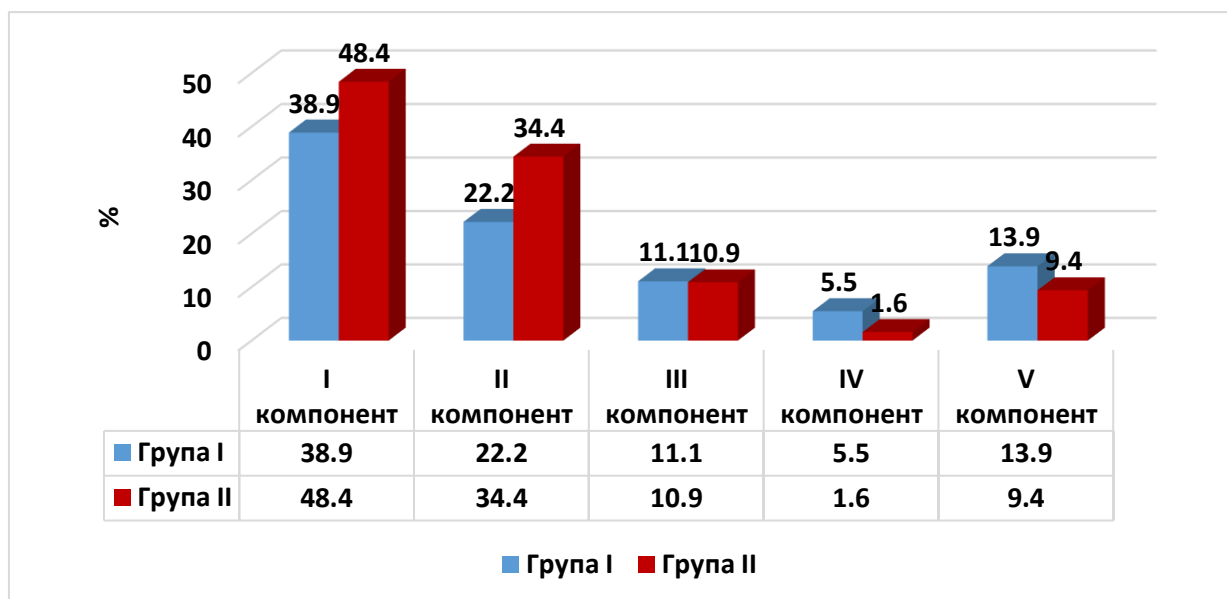


Рис.3.4. Частота реєстрації (%) захворювань, які асоціюють із інфекцією, у матерів новонароджених груп порівняння

Примітка: Умовні позначення: I – хронічні вогнища інфекції поза репродуктивної зони, II – вогнища інфекції у репродуктивній зоні, III - гострі інфекційні захворювання під час вагітності, IV - меконіальні води з неприємним запахом і V - наявність TORCH-інфекції та інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Ми бачимо, що відносний ризик реєстрації першого компонента в II групі порівняно з I групою зростає в 1,2 рази при співвідношенні шансів 1,5, AP – 9,6%, BP – 1,2 (95%ДІ:0,9-1,7), СШ – 1,5 (95%ДІ:0,8-2,6). Також відносний ризик реєстрації другого компонента в II групі порівняно з I групою зростає в 1,3 рази при співвідношенні шансів 1,8, AP – 15%, BP – 1,3 (95%ДІ:0,8-2), СШ – 1,8 (95%ДІ:1-3,4). В цей час відносний ризик реєстрації п’ятого компонента в I групі порівняно з II групою зростає в 1,2 рази при співвідношенні шансів 1,6, AP – 11%, BP – 1,2 (95%ДІ:0,6-2,7), СШ – 1,6 (95%ДІ:0,6-3,7).

Відсутність суттєвих відмінностей за частотою реєстрації захворювань, які асоціюють з інфекцією, у матерів представників груп порівняння дає підстави вважати, що вказана патологія виступає фоном для розвитку як інфекційної, так і неінфекційної патології у новонароджених..

У цілому, аналіз материнських чинників схильності до формування ранньої інфекційно-запальної патології новонароджених дає підстави вважати, що вони не можуть самостійно використовуватися для її підтвердження або спростування.

Показано також, що вік матері суттєво не впливає на ризик розвитку ранньої неонатальної інфекції, у той час як наявність у вагітної шкідливих звичок, спадкових захворювань і бактерійурії, напевне, сприяють виникненню цієї патології у новонароджених.

Вказівки на чинники схильності до раннього неонатального сепсису, визначені як попередніми, так і актуальною вагітностями, траплялися частіше у I групі новонароджених. Так, несприятливий перебіг попередніх вагітностей реєструвався у 42,7% спостережень, а щодо актуальної, то він відмічався в усіх випадках матерів дітей I групи.

На рис. 3.5. наведено частоту реєстрації найбільш значущих несприятливих вказівок в анамнезі попередніх і актуальної вагітностей у групах порівняння. Вказані чинники, особливо I та IV, можна розглядати як прямі фактори ризику розвитку ранньої неонатальної інфекції, оскільки вони відображували реальний ризик інфікування плода під час пологів та його можливу реалізацію під час попередніх вагітностей.

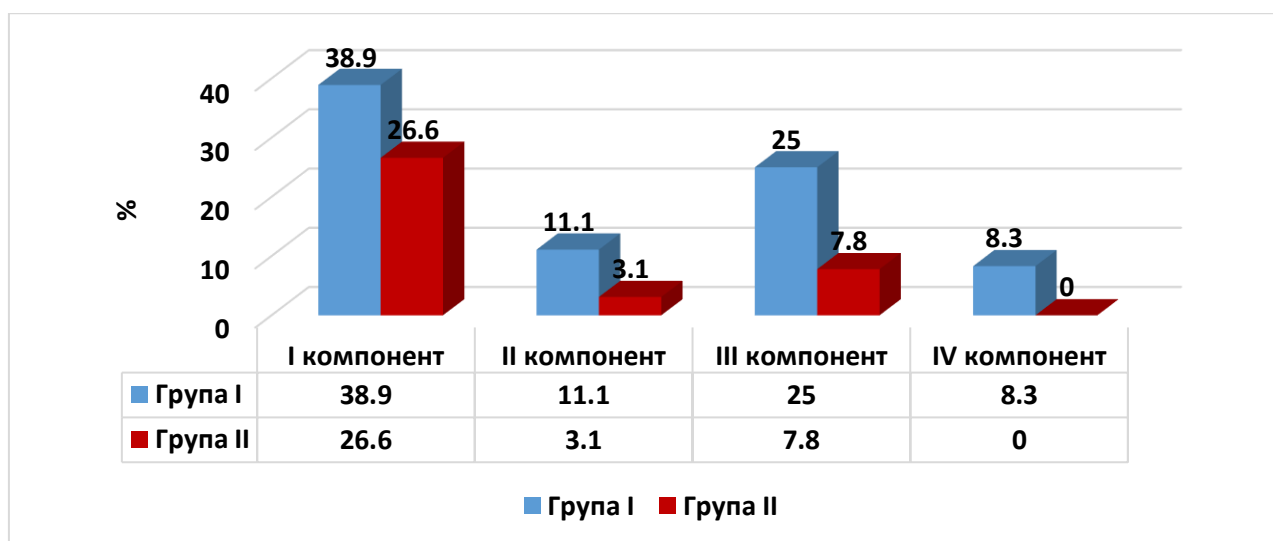


Рис. 3.5. Частота реєстрації (%) несприятливих вказівок в анамнезі попередніх і актуальної вагітностей у групах порівняння

Примітка: Умовні позначення: I – внутрішньоутробна загибель чи рання неонатальна смерть, II – хвороби, що передаються статевим шляхом, III – преєклампсія чи еклампсія, IV – передчасний розрив амніотичного пухиря.

Спостерігаємо, що відносний ризик реєстрації першого компонента в I групі порівняно з II групою зростає в 1,3 рази при співвідношенні шансів 1,8, АР – 14%, ВР – 1,3 (95%ДІ:0,9-2), СШ – 1,8 (95%ДІ:1-3,2), відносний ризик реєстрації другого компонента в I групі порівняно з II групою зростає в 1,6 рази при співвідношенні шансів 4, АР – 30%, ВР – 1,6 (95%ДІ:0,5-5,6), СШ – 4 (95%ДІ:1,1-14,2). Також відносний ризик реєстрації третього компонента в I групі порівняно з II групою зростає в 1,7 рази при співвідношенні шансів 3,9, АР – 31,4%, ВР – 1,7 (95%ДІ:0,8-3,6), СШ – 3,9 (95%ДІ:1,7-9,3). Зазначимо, що відносний ризик реєстрації четвертого компонента в I групі порівняно з II групою зростає в 1,2 рази при умові, що передчасний розрив амніотичного пухиря не спостерігався у II групі загалом, АР – 52%, ВР – 2 (95%ДІ:0-0), СШ – 0 (95%ДІ:0-0).

Спостерігається чітка тенденція до переважання реєстрації несприятливих вказівок акушерського анамнезу попередніх і актуальної вагітностей як чинників схильності до ранньої неонатальної інфекції у I клінічній групі. При цьому спостерігались вірогідні відмінності у частоті вказівок на наявність у матері пре- або еклампсії та ранній розрив плідного пухиря.

Чинники схильності до ранньої неонатальної інфекції, котрі зумовлювалися несприятливим перебігом пологів, у I клінічній групі реєструвалися у 61,1% випадків, а клінічні прояви її можливої реалізації в новонародженого спостерігалися у всіх представників I групи. У групі порівняння вказані чинники схильності зустрічалися у 43,7% спостережень та у всіх її представників відповідно.

На рис. 3.6. наведена частота реєстрації чинників схильності до ранньої неонатальної інфекції, що визначаються особливостями пологів.

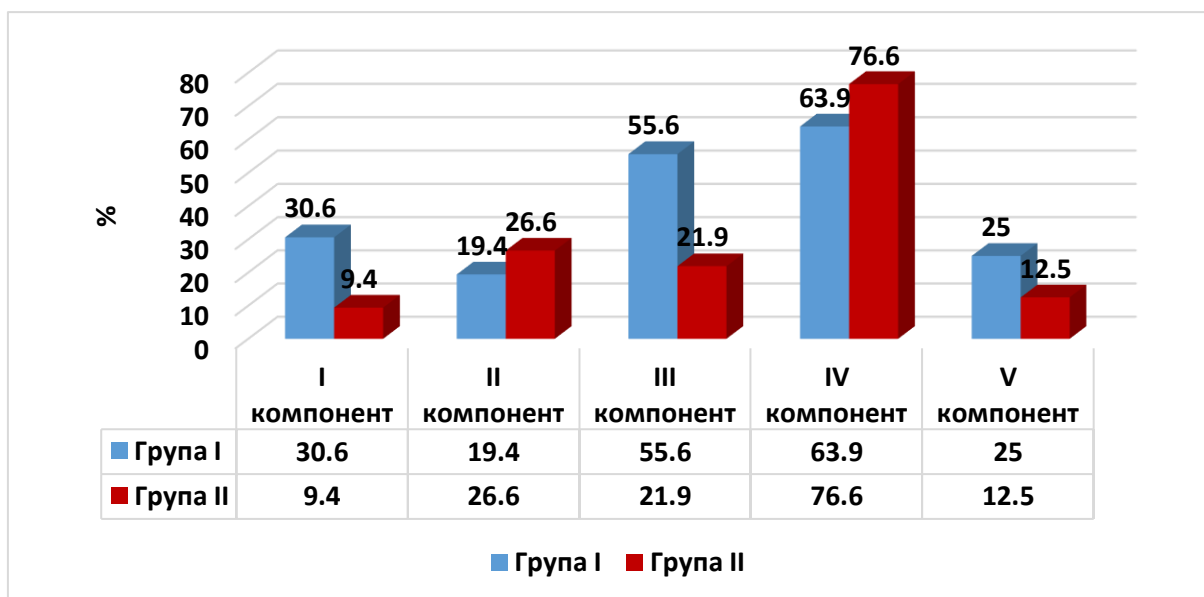


Рис. 3.6. Частота реєстрації (%) найбільш значущих характеристик пологів та новонародженого у групах порівняння

Примітка: Умовні позначення: I – невиношування, II – кесарський розтин; III – вага при народженні <2500 та >4000 г, IV - тахіпное, ціаноз, V – наявність блідості, плетори, петехій.

Отже, відносний ризик реєстрації невиношування в I групі порівняно з II групою зростає в 1,8 разів при співвідношенні шансів 4,2, АР – 33%, ВР – 1,8 (95%ДІ:0,9-3,5), СШ – 4,2 (95%ДІ:1,9-9,4); відносний ризик реєстрації кесарського розтину в II групі порівняно з I групою зростає в 1,2 рази при співвідношенні шансів 1,5, АР – 10%, ВР – 1,2 (95%ДІ:0,7-2), СШ – 1,5 (95%ДІ:0,7-2,9). Також відносний ризик реєстрації ваги при народженні <2500 та >4000 в I групі порівняно з II групою зростає в 1,8 разів при співвідношенні шансів 4,2, АР – 35,5%, ВР – 2 (95%ДІ:1,3-3), СШ – 4,5 (95%ДІ:2,4-8,3). В свою чергу, відносний ризик реєстрації тахіпное та ціанозу в II групі порівняно з I групою зростає в 1,4 рази при співвідношенні шансів 1,8, АР – 15%, ВР – 1,4 (95%ДІ:1,2-1,7), СШ – 1,8 (95%ДІ:1-3,4). Також зазначимо, що відносний ризик реєстрації наявності блідості, плетори та петехій в I групі порівняно з II групою зростає в 1,4 разів при співвідношенні шансів 2,3, АР – 20,5%, ВР – 1,4 (95%ДІ:0,7-2,7), СШ – 2,3 (95%ДІ:1,1-4,9).

Одержані дані дають підстави вважати, що найбільш значущими чинниками схильності до розвитку ранньої неонатальної інфекції слід вважати недоношеність дитини ($P < 0,01$) та значне зниження або підвищення показника маси тіла при народженні ($P < 0,001$). Ці чинники характеризують основний фактор ризику раннього неонатального сепсису, а клінічні ознаки дезадаптації дитини при народженні хоча і зустрічалися частіше у I групі, суттєво не вирізнялися від клінічної групи порівняння.

Специфічні чинники схильності до ранньої неонатальної інфекції зустрічалися у I клінічній групі у 52,8% спостережень, а у групі порівняння – у 31,2% випадків. Це показує, що відносний ризик реєстрації наявності специфічних чинників схильності до неонатальної інфекції в I групі порівняно з II групою зростає в 1,5 разів при співвідношенні шансів 2,5, AP – 22%, BP – 1,5 (95%ДІ:1,1-2,2), СШ – 2,5 (95%ДІ:1,4-4,4). Серед них переважали інвазивні лікувально-діагностичні маніпуляції, частота яких наведена на рис. 3.7.

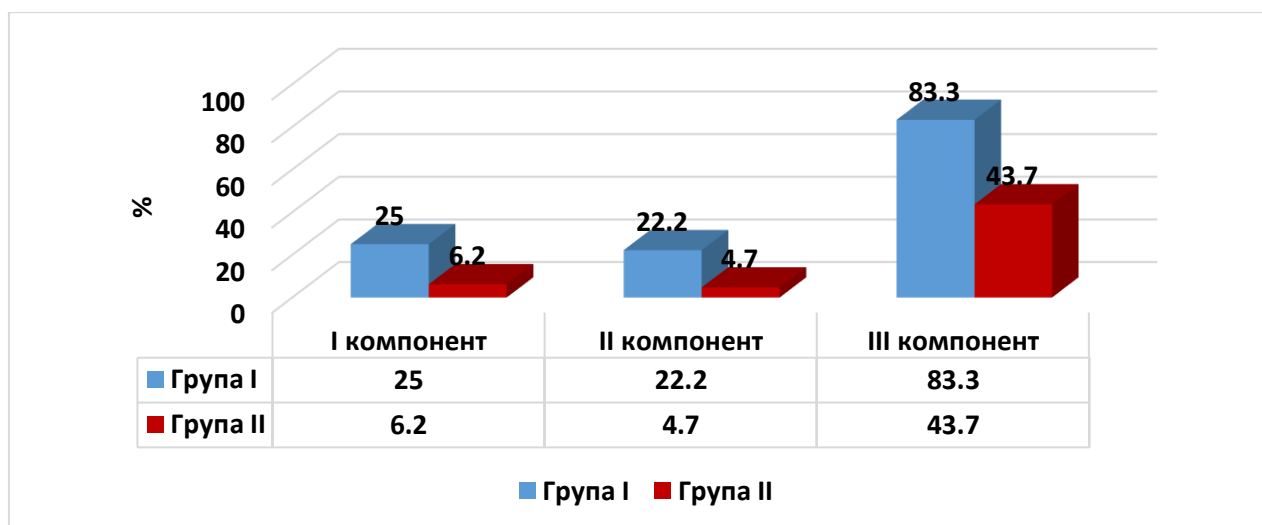


Рис. 3.8. Частота здійснення (%) інвазивних лікувально-діагностичних маніпуляцій у групах порівняння

Примітка: Умовні позначення: I – катетеризація судин, II – інтубація трахеї, III – парентральне живлення).

Можна зазначити, що відносний ризик реєстрації наявності першого компонента в I групі порівняно з II групою зростає в 1,8 разів при співвідношенні шансів 5, AP – 35,7%, BP – 1,8 (95%ДІ:0,8-4,2), СШ – 5 (95%ДІ:2-12,8). Також

відносний ризик реєстрації наявності другого компонента в І групі порівняно з ІІ групою зростає в 1,8 разів при співвідношенні шансів 5,8, АР – 37,6%, ВР – 1,8 (95%ДІ:0,7-4,8), СШ – 5,8 (95%ДІ:2-16,4). А ось відносний ризик реєстрації наявності третього компонента в І групі порівняно з ІІ групою зростає в 2,9 разів при співвідношенні шансів 6,4, АР – 42,7%, ВР – 2,9 (95%ДІ:2,3-3,6), СШ – 6,4 (95%ДІ:3,3-12,4).

Отримані результати дають підстави вважати, що наведені інвазивні лікувально-діагностичні медичні втручання суттєво частіше проводилися у І клінічній групі (в усіх випадках $P < 0,001$). Це дозволило припустити, що саме ці втручання можна розглядати як фактори ризику ранньої неонатальної інфекції.

Резюме. Таким чином, як показано в даному розділі низка материнських чинників «Вагітності високого ризику», а також «Специфічних факторів схильності до ранньої неонатальної інфекції» підвищувала ризик данної події в їх новонароджених немовлят.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ВОЄННОГО СТАНУ НА РЕАЛІЗАЦІЮ МАТЕРИНСЬКИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ З РАННІМ ПОЧАТКОМ

4.1 Аналіз материнських чинників ризику неонатального сепсису з раннім початком у період воєнного стану

Аналіз соціально-демографічних характеристик матерів виявив суттєві відмінності між двома досліджуваними групами. У контрольній групі (без неонатального сепсису) 25% жінок перебували у стані бідності, ще 25% – були безробітними, 41,7% мали задовільний соціальний статус, а у 8,3% поєднувалися ознаки бідності та безробіття. У групі матерів новонароджених з неонатальним сепсисом частка, що перебували в умовах бідності, зросла до 57,1%, безробіття — до 35,7%, тоді як задовільний соціальний статус спостерігався лише у 7,1% випадків. Таким чином, виявлено суттєву перевагу соціально несприятливих умов у матерів дітей з неонатальним сепсисом.

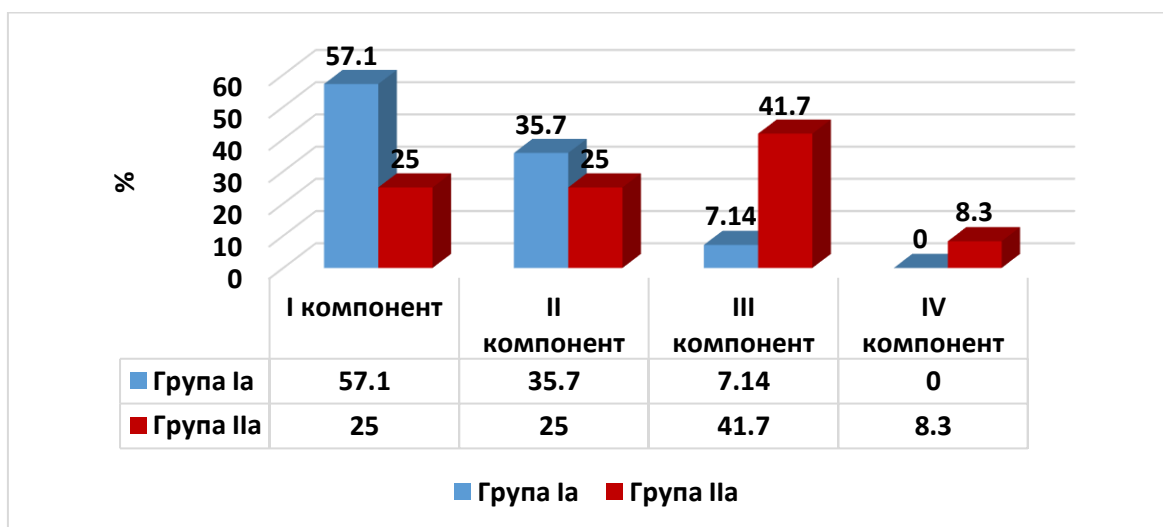


Рис. 4.1. Частота реєстрації (%) соціально несприятливих умов

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – безробіття, II – бідність, III – задовільний соціальний статус, IV – поєднання бідності та безробіття.

Таким чином можна зазначити, що відносний ризик реєстрації наявності першого компонента в Ia групі порівняно з Pa групою зростає в 1,9 разів при співвідношенні шансів 4, AP – 33,2%, BP – 1,9 (95%ДІ:1,3-2,8), СШ – 4 (95%ДІ:2,2-7,3). А ось відносний ризик реєстрації наявності третього компонента в Pa групі порівняно з Ia групою зростає в 2,2 разів при співвідношенні шансів 9,4, AP – 46,9%, BP – 2,2 (95%ДІ:1,1-4,7), СШ – 9,4 (95%ДІ:4-22,1). Також відносний ризик реєстрації наявності четвертого компонента в Pa групі порівняно з Ia групою зростає в 2,1 разів при умові, що цей компонент не спостерігався в Ia групі загалом, AP – 52,2%, BP – 2,1 (95%ДІ:0-0), СШ – 0 (95%ДІ:0-0).

Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу виявив наявність хронічних вогнищ інфекції поза межами репродуктивної системи у 8,3% жінок контрольної групи та у 7,1% — основної. Водночас вогнища інфекції у репродуктивній зоні спостерігались виключно серед матерів новонароджених з сепсисом (28,5%). Отже, відносний ризик реєстрації наявності другого компонента в Ia групі порівняно з Pa групою зростає в 2,4 разів при умові, що цей компонент не спостерігався в Pa групі загалом, AP – 58,3%, BP – 2,4 (95%ДІ:0-0), СШ – 0 (95%ДІ:0-0).

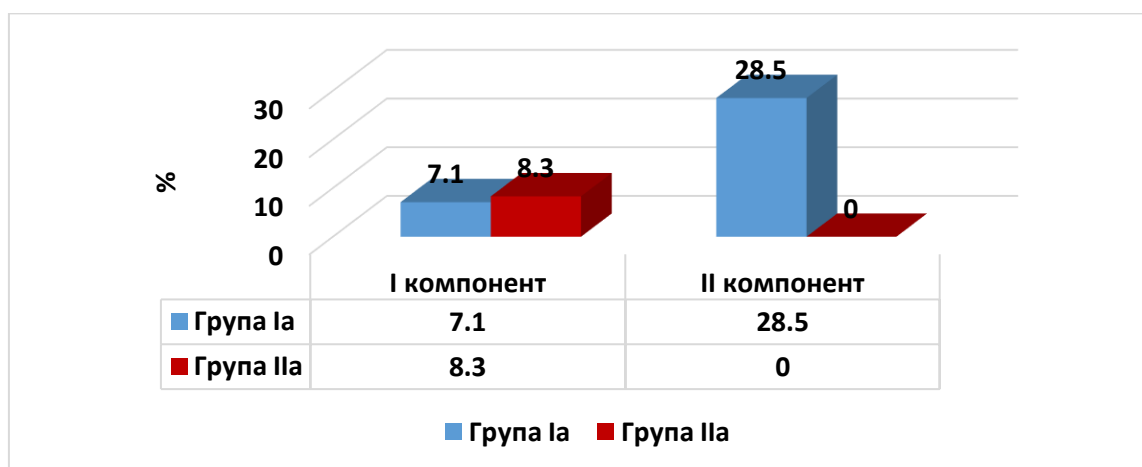


Рис. 4.2. Частота реєстрації (%) проблем в акушерсько-гінекологічного анамнезі

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – хронічні вогнища інфекції поза межами репродуктивної системи, II – хронічні вогнища інфекції у репродуктивній зоні.

В анамнезі породіль Ia групи частіше зустрічалися ускладнення: загроза викидня — у 14,2%, а викидні в анамнезі — у 35,7% жінок цієї групи, що істотно перевищувало відповідні показники у IIa групі (0% та 16,7% відповідно) (рис. 4.3).

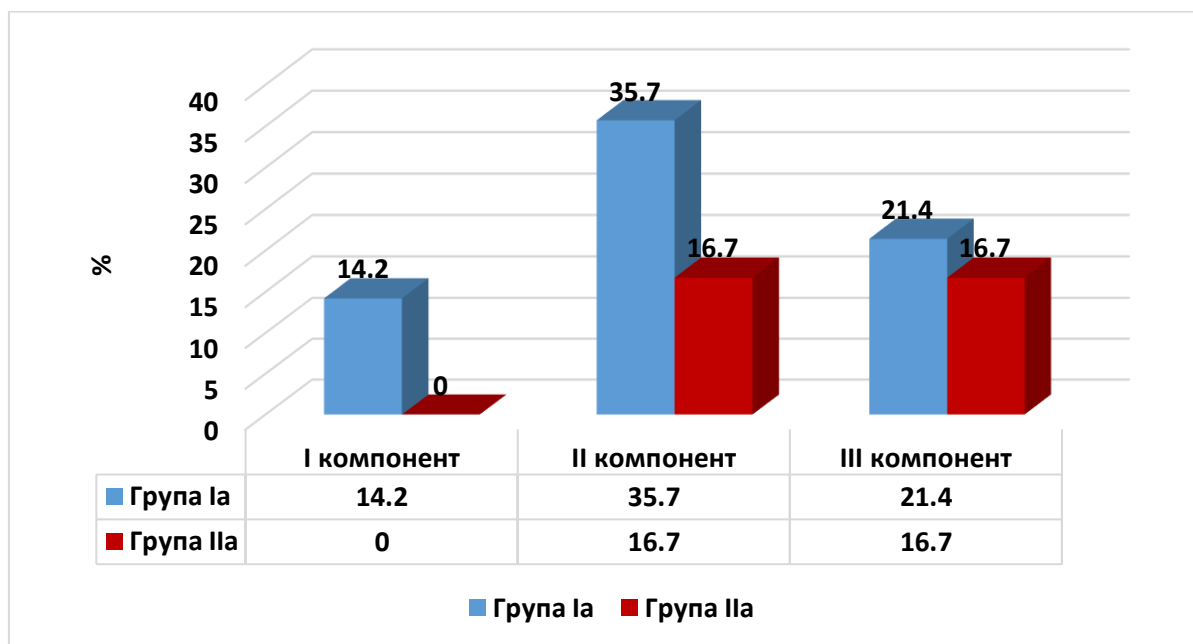


Рис. 4.3. Частота реєстрації (%) ускладнень в пологовому анамнезі

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – загроза викидня, II – викидні в анамнезі, III – антенатальна загибель плода.

Таким чином, відносний ризик реєстрації наявності першого компонента в Ia групі порівняно з IIa групою зростає в 2,2 разів при умові, що цей компонент не спостерігався в IIa групі загалом, AP – 53,8%, BP – 2,2 (95%ДІ:0-0), СШ – 0 (95%ДІ:0-0). В свою чергу, відносний ризик реєстрації наявності другого компонента в Ia групі порівняно з IIa групою зростає в 1,6 разів при співвідношенні шансів 2,8, AP – 24,6%, BP – 1,6 (95%ДІ:0,9-2,6), СШ – 2,8 (95%ДІ:1,4-5,4). Антенатальна загибель плода спостерігалась у 21,4% випадків у групі з сепсисом, тоді як у IIa — у 16,7%. Ускладнення гестаційного періоду також були більш вираженими у групі сепсису. Плацентарна дисфункція виявлялася у 28,5% жінок Ia групи та у 16,7% — IIa (рис. 4.4).

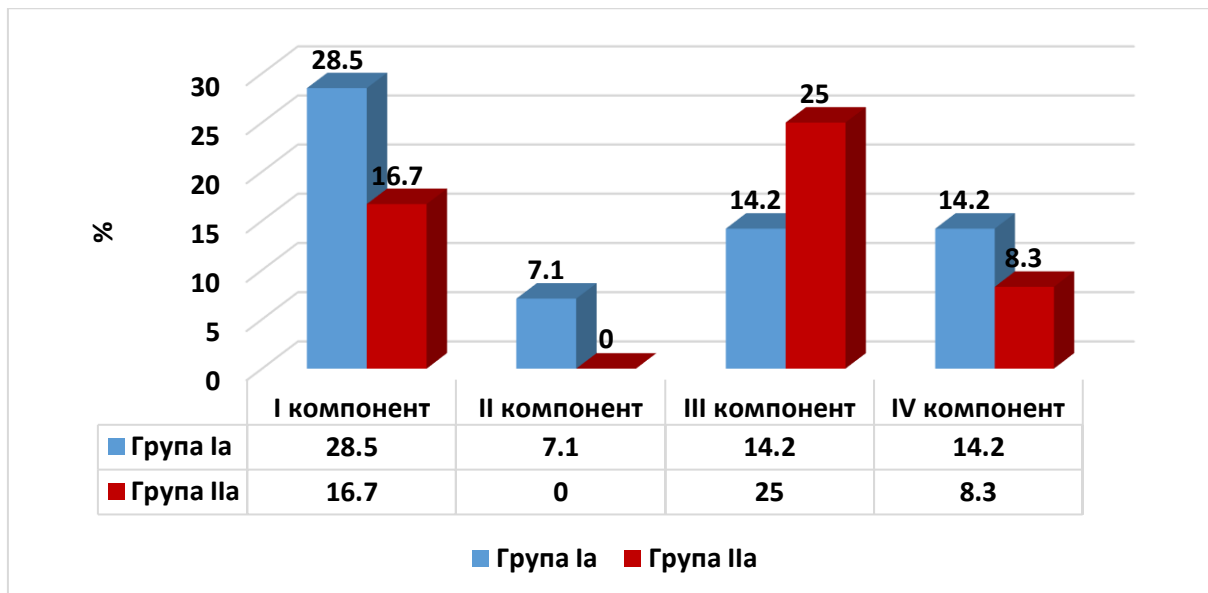


Рис. 4.4. Частота реєстрації (%) ускладнень гестаційного періоду

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – плацентарна дисфункція, II – преєклампсія, III – анемія, IV – гіпертонічна хвороба.

Ми бачимо, що відносний ризик реєстрації наявності першого компонента в Ia групі порівняно з IIa групою зростає в 1,4 разів при співвідношенні шансів 2, AP – 16,9%, BP – 1,4 (95%ДІ:0,8-2,3), СШ – 2 (95%ДІ:1-3,9). Зокрема, преєклампсія зустрічалася у 7,1% випадків Ia групи (0% у контрольній). Таким чином, відносний ризик реєстрації наявності другого компонента в Ia групі порівняно з IIa групою зростає в 2,2 разів при умові, що цей компонент не спостерігався в IIa групі загалом, AP – 51,8%, BP – 2 (95%ДІ:0-0), СШ – 0 (95%ДІ:0-0). Анемія частіше реєструвалася у контрольній групі (25%) порівняно з основною (14,2%). Тому відносний ризик реєстрації наявності третього компонента в IIa групі порівняно з Ia групою зростає в 1,4 разів при співвідношенні шансів 2, AP – 17,1%, BP – 1,4 (95%ДІ:0,8-2,5), СШ – 2 (95%ДІ:1-4,1). Гіпертонічна хвороба була діагностована у 14,2% жінок Ia групи та у 8,3% — IIa. Таким чином, що відносний ризик реєстрації наявності четвертого компонента в Ia групі порівняно з IIa групою зростає в 1,3 разів при співвідношенні шансів 1,8, AP – 14,8%, BP – 1,3 (95%ДІ:0,6-2,9), СШ – 1,8 (95%ДІ:0,7-4,5).

Особливу увагу заслуговують чинники, які можуть додатково погіршувати перебіг вагітності та пологів. Вік жінок у обох групах була відносно подібною: вік понад 26 років мав місце у 75% матерів Па групи та 71,4% — Іа. Зокрема, шкідливі звички були виявлені у 14,2% жінок Іа групи, в той час як у Па групі таких випадків не зафіксовано. Таким чином, відносний ризик реєстрації наявності другого компонента в Іа групі порівняно з Па групою зростає в 2,2 разів при умові, що цей компонент не спостерігався в Па групі загалом, АР – 53,8%, ВР – 2,2 (95%ДІ:0-0), СШ – 0 (95%ДІ:0-0). Резус-негативний статус мали 25% жінок Па групи та 14,2% — Іа. Ми бачимо, що відносний ризик реєстрації наявності третього компонента в Па групі порівняно з Іа групою зростає в 1,4 разів при співвідношенні шансів 2, АР – 17,1%, ВР – 1,4 (95%ДІ:0,8-2,5), СШ – 2 (95%ДІ:1-4,1).

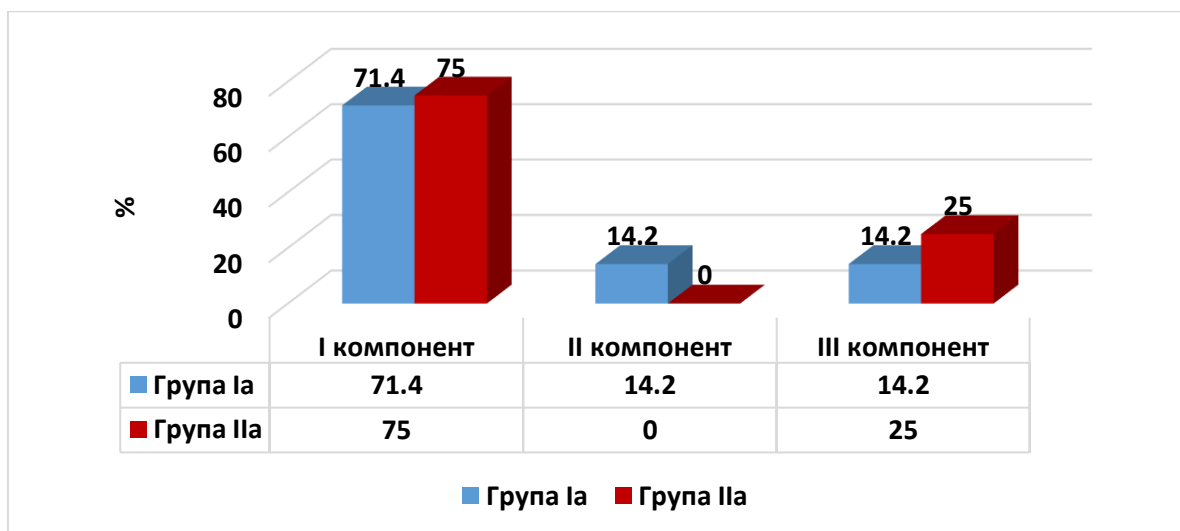


Рис. 4.5. Частота реєстрації (%) чинників які вірогідно погіршують перебіг вагітності та пологів

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – вік матерів старше 26 років, II – наявність шкідливих звичок (алкоголь, паління), III – резус-негативний статус.

Водночас частота оперативного розродження у вигляді кесаревого розтину становила 35,7% серед дітей з неонатальним сепсисом, тоді як у групі без сепсису всі новонароджені з'явилися на світ шляхом фізіологічних пологів (100%). Таким чином, відносний ризик реєстрації наявності першого компонента в Іа групі порівняно з Па групою зростає в 2,6 разів при умові, що цей компонент не

спостерігався в Па групі загалом, АР – 60,9%, ВР – 2,6 (95%ДІ:0-0), СШ – 0 (95%ДІ:0-0). Щодо характеристик навколоплідних вод, забруднення відзначалося у 41,6% випадків у Па групі та у 28,5% — в Іа. Це вказує, що відносний ризик реєстрації наявності другого компонента в ІІ групі порівняно з ІІІ групою зростає в 1,3 разів при співвідношенні шансів 1,8, АР – 14,4%, ВР – 1,3 (95%ДІ:0,9-1,9), СШ – 1,8 (95%ДІ:1-3,2). Відхилення від нормативної маси тіла при народженні (<2500 г або >4000 г) мали місце виключно серед новонароджених з неонатальним сепсисом (35,8%), причому лише у вигляді маси тіла менше 2500 г. Це демонструє, що відносний ризик реєстрації наявності третього компонента в Іа групі порівняно з Па групою зростає в 2,6 разів при умові, що цей компонент не спостерігався в Па групі загалом, АР – 60,9%, ВР – 2,6 (95%ДІ:0-0), СШ – 0 (95%ДІ:0-0). Ймовірні чинники, асоційовані з розвитком раннього неонатального сепсису, виявлено у 35,7% новонароджених з відповідним діагнозом, що майже вдвічі перевищує аналогічний показник серед дітей без сепсису (16,7%). Отож, відносний ризик реєстрації наявності четвертого компонента в Іа групі порівняно з Па групою зростає в 1,6 разів при співвідношенні шансів 2,8, АР – 24,6%, ВР – 1,6 (95%ДІ:0,9-2,6), СШ – 2,8 (95%ДІ:1,4-5,4).

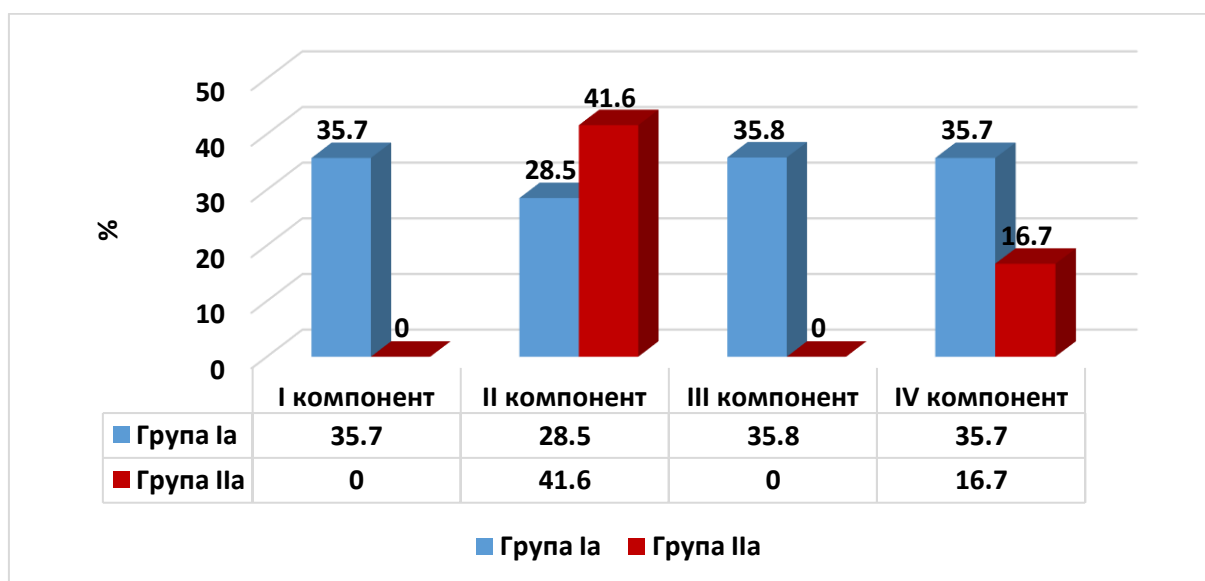


Рис. 4.6. Частота реєстрації (%) перинатальних факторів ризику

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – кесарев розтин, II – забруднені навколоплідні води, III – маса тіла при народженні <2500 г або >4000 г, IV – наявність ймовірних чинників раннього неонатального сепсису.

Медичні інтервенції у перинатальному періоді також суттєво різнилися між групами. Зокрема, парентеральне харчування отримували 57,1% новонароджених з сепсисом порівняно з 8,3% у Па групі. Отже, відносний ризик реєстрації наявності першого компонента в Ia групі порівняно з Па групою зростає в 2,7 разів при співвідношенні шансів 14,7, АР – 55,4%, ВР – 2,7 (95%ДІ:1,4-5,4), СШ – 14,7 (95%ДІ:6,5-33,2). Катетеризація була здійснена у 71,4% випадків у групі сепсису та у 25% — без нього. Підсумовуючи, відносний ризик реєстрації наявності другого компонента в Ia групі порівняно з II групою зростає в 2,7 разів при співвідношенні шансів 7,5, АР – 46,5%, ВР – 2,7 (95%ДІ:1,9-3,9), СШ – 7,5 (95%ДІ:4-14). Реанімаційні заходи проводилися у 78,5% новонароджених Ia групи, тоді як у Па — лише у 16,7%. Тож, відносний ризик реєстрації наявності третього компонента в Ia групі порівняно з Па групою зростає в 4 разів при співвідношенні шансів 18,2, АР – 61,9%, ВР – 4 (95%ДІ:2,6-6,3), СШ – 18,2 (95%ДІ:9-37). Крім того, в Ia групі у 71,4% випадків застосовувалися антибіотики резерву, у той час як у контрольній групі подібна терапія не здійснювалася. Це демонструє, що відносний ризик реєстрації наявності четвертого компонента в Ia групі порівняно з Па групою зростає в 4,5 разів при умові, що цей компонент не спостерігався в Па групі загалом, АР – 77,8%, ВР – 4,5 (95%ДІ:0-0), СШ – 0 (95%ДІ:0-0).

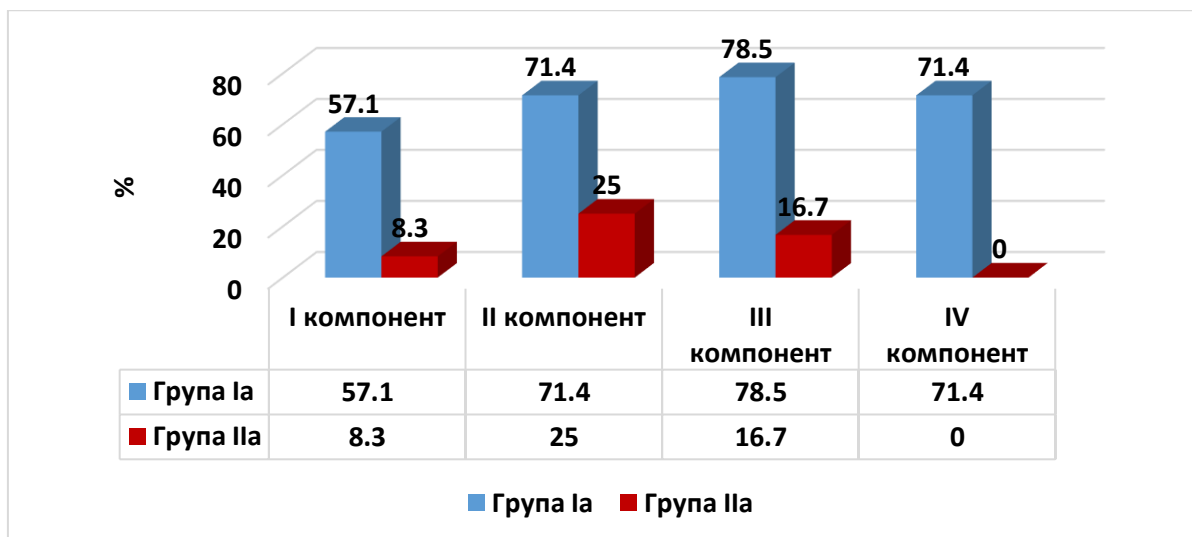


Рис. 4.7. Частота реєстрації (%) інвазивних процедур в пологовому будинку

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – парентеральне харчування, II – катетеризація, III – реанімаційні заходи в ПБ, IV – застосування антибіотиків резерву.

Доповненням до загального клінічного аналізу є оцінка нозологічної структури супутніх патологічних станів у новонароджених обох груп. Найпоширенішим діагнозом виявилась гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), яка діагностувалася у 66,7% новонароджених IIa групи та у 100% випадків серед дітей з неонатальним сепсисом. Високою також була частота внутрішньоутробної інфекції (ВУІ): 33,3% у IIa групі та 71,42% — в Ia. Тож, відносний ризик реєстрації наявності другого компонента в Ia групі порівняно з IIa групою зростає в 2,3 разів при співвідношенні шансів 5, АР – 38,2%, ВР – 2,3 (95%ДІ:1,7-3,1), СШ – 5 (95%ДІ:2,7-9,1). Частота вродженої пневмонії у групі з сепсисом становила 57,14%, що суттєво перевищувало аналогічний показник у IIa групі (25%). Таким чином, відносний ризик реєстрації наявності третього компонента в Ia групі порівняно з IIa групою зростає в 1,9 разів при співвідношенні шансів 3,4, АР – 33,1%, ВР – 1,9 (95%ДІ:2,6-6,3), СШ – 3,4 (95%ДІ:2,2-7,3). Інші стани, такі як асфіксія, респіраторний дистрес-синдром (РДС), гемолітична хвороба новонароджених (ГХН) та Rh-конфлікт, мали вищу поширеність у групі без сепсису. Натомість тяжчі інфекційні ускладнення, зокрема менінгіт, остеомієліт та некроз м'яких тканин, були характерні

винятково для групи з сепсисом, де спостерігалися окремі випадки кожного з них (по 7,14%).

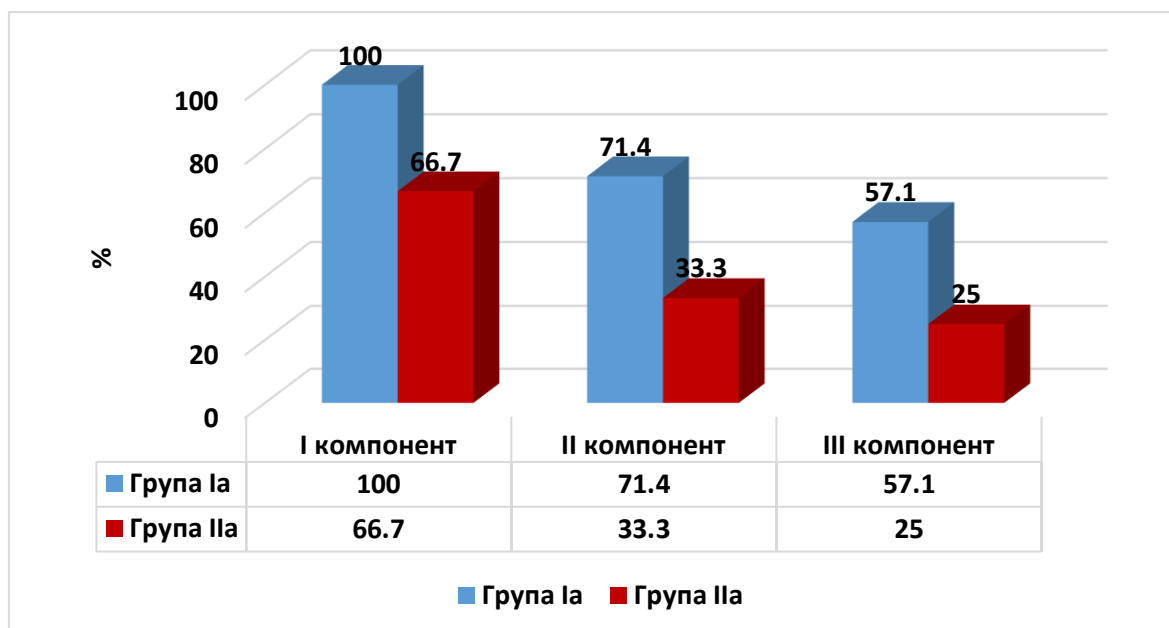


Рис. 4.8. Частота реєстрації (%) найчастіших супутніх патологій

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) , II – внутрішньоутробна інфекція (ВУІ), III – вроджена пневмонія.

Таким чином, дані свідчать про більшу медичну обтяженість новонароджених із неонатальним сепсисом, як у контексті супутніх патологій, так і у загальному стані при народженні та потребі в інтенсивній терапії.

4.2. Порівняльна характеристика новонароджених з неонатальним сепсисом у допандемічний період та в умовах воєнного стану

В рамках дослідження було проведено порівняльний аналіз клініко-анамнестичних та соціально-демографічних характеристик новонароджених з неонатальним сепсисом у два різні часові періоди — до початку війни (група I) та під час воєнних дій в Україні (група Ia).

Аналізуючи соціально-демографічні аспекти, ми зазначили, що до війни частка жінок, які перебували в зареєстрованому шлюбі, становила 80%, що є дещо вищим показником порівняно з періодом війни (71,4%). Частка

незареєстрованих шлюбів відповідно зросла з 20% до 28,6%. Суттєво зросла частка породіль віком понад 26 років: з 9% до 71,4% під час війни, що може свідчити про віковий зсув у демографічному профілі вагітних жінок, які народжували у цей період. Отож, відносний ризик реєстрації віку породіль понад 26 років в умовах воєнного часу в порівнянні з довоєнними даними о породіллях зростає в 3,7 разів при співвідношенні шансів 25,3 (АР – 64,9%, ВР – 3,7 (95%ДІ:2-7), СШ – 25,3 (95%ДІ:11,2-56,8). Щодо соціального статусу матерів, у період до війни переважала безробітність (52,8%) та бідність (13,9%), тоді як під час війни більшість матерів перебували у стані бідності (57,1%) або поєднання бідності з безробіттям (7,1%), що свідчить про загальне погіршення соціально-економічного становища.

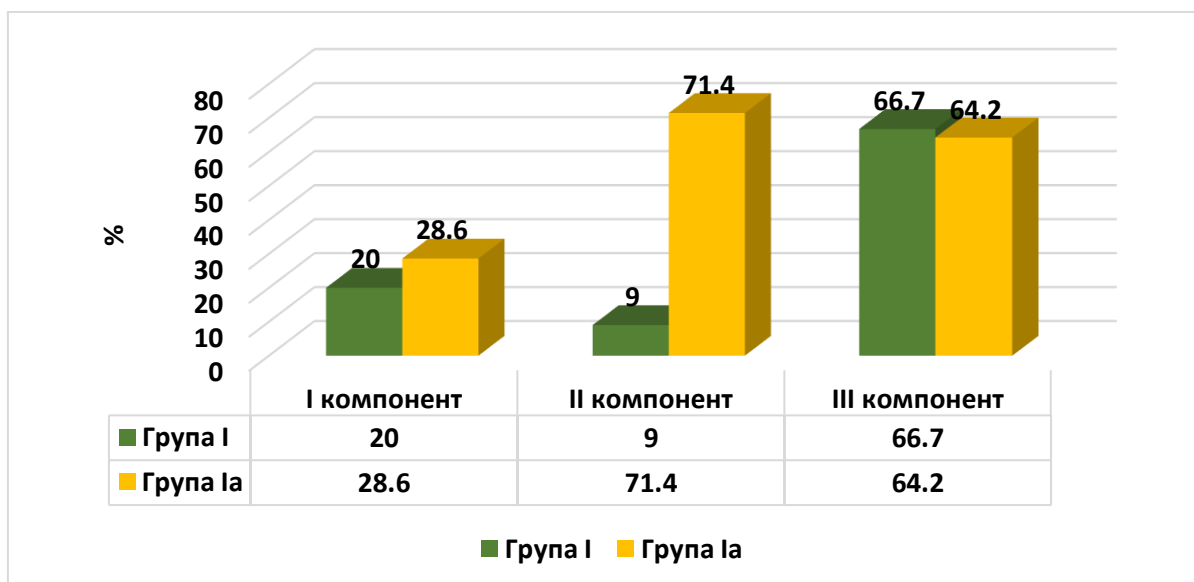


Рис. 4.9. Частота реєстрації (%) соціально-демографічних проблемних аспектів

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – незареєстрований шлюб, II – вік породіль понад 26 років, III – несприятливий соціальний статус (безробіття та бідність).

Розглядаючи в порівнянні перинатальні фактори ризику, у довоєнний період спостеріглося суттєве зниження частоти кесаревого розтину: 19,4% проти 35,7% в умовах воєнного часу. Таким чином, відносний ризик реєстрації кесаревого розтину в умовах воєнного часу в порівнянні з довоєнними даними про це зростає в 1,5 разів при співвідношенні шансів 2,3 (АР – 20,4%, ВР – 1,5

(95%ДІ:0,9-2,4), СШ – 2,3 (95%ДІ:1,2-4,4). Також відмічалось збільшення частоти реанімаційних заходів у пологових будинках у дітей з неонатальним сепсисом (з 22,2% до 78,6%, що становить відносний ризик реєстрації реанімаційних заходів у ПБ в Іа групі в порівнянні з І групою зростає в 3,6 разів при співвідношенні шансів 12,8 (АР – 56,37%, ВР – 3,6 (95%ДІ:2,5-5,3), СШ – 12,8 (95%ДІ:6,6-25,1) та катетеризації (з 25% до 71,4%, що становить відносний ризик реєстрації катетеризації в ПБ в умовах воєнного часу в порівнянні з довоєнними даними про це зростає в 2,7 разів при співвідношенні шансів 7,5 АР – 46,5%, ВР – 2,7 (95%ДІ:1,9-3,9), СШ – 7,5 (95%ДІ:4-14), що може свідчити про тяжкий стан новонароджених. Інші інвазивні медичні втручання, зокрема парентеральне харчування, знизилися з 83,3% до 57,1%. Таким чином, відносний ризик реєстрації парентерального харчування в довоєнних умовах в порівнянні з даними воєнного часу про це зростає в 2,1 рази при співвідношенні шансів 3,7 (АР – 31,3%, ВР – 2,1 (95%ДІ:1,7-2,6), СШ – 3,7 (95%ДІ:1,9-7,2).

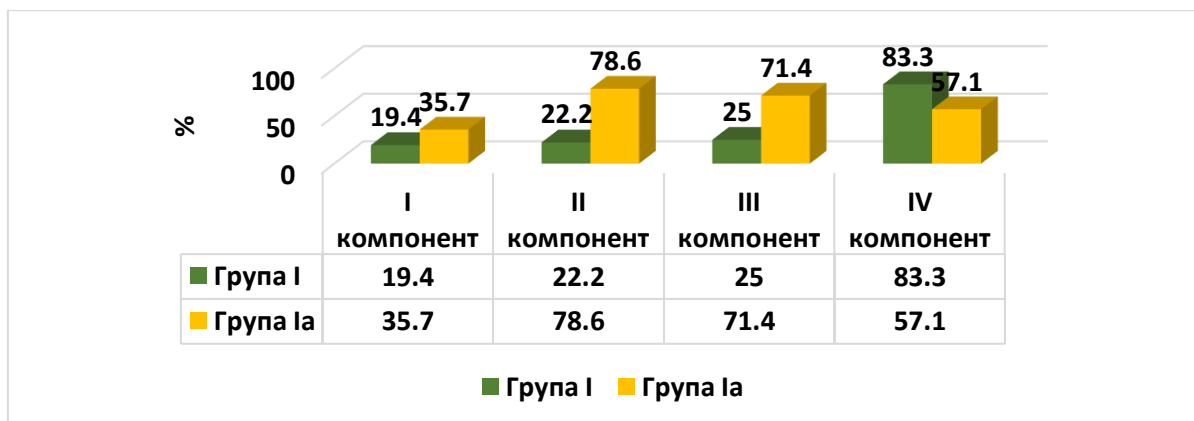


Рис. 4.10. Частота реєстрації (%) перинатальних факторів ризику

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – кесарів розин, II – реанімаційні заходи немовля в пологовому будинку, III – катетерезація, IV – парентеральне харчування.

Під час аналізу акушерсько-гінекологічних та екстрагенітальних захворювань, у довоєнний період виявлялася вища частота анемії у вагітних (38,9%), плацентарної дисфункції (47,2%), загрози викидня (33,3%) та антенатальної загибелі плода (38,9%), у порівнянні з періодом війни, де ці показники були нижчими: 14,2%, 28,5%, 14,2% та 21,4% відповідно.

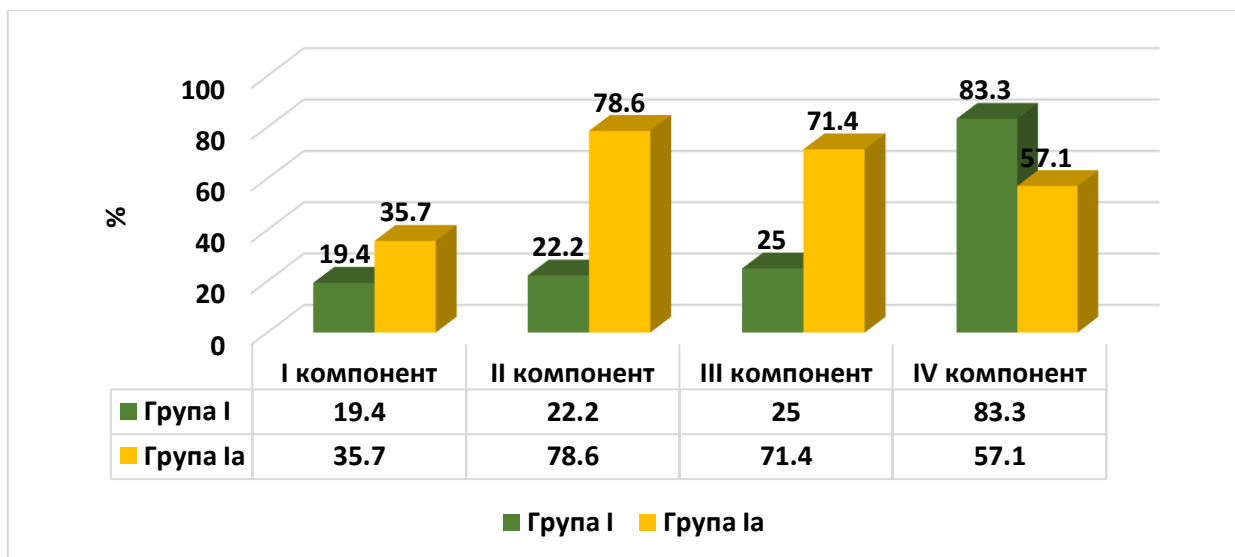


Рис. 4.11. Частота реєстрації (%) акушерсько-гінекологічних ускладнень у породіль

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – анемія, II – плацентарна дисфункція, III – загроза викидню, IV – антенатальна загибель плода.

Тобто відносний ризик реєстрації анемій у вагітних в I групі в порівнянні з Ia групою зростає в 1,8 рази при співвідношенні шансів 3,8 (АР – 31,7%, ВР – 1,8 (95%ДІ:1-3), СШ – 3,8 (95%ДІ:1,9-7,7); відносний ризик реєстрації плацентарної дисфункції в довоєнних умовах в порівнянні з даними воєнного часу про це зростає в 1,5 рази при співвідношенні шансів 2,2 (АР – 19,9%, ВР – 1,5 (95%ДІ:1 -2,1), СШ – 2,2 (95%ДІ:1,2-4); відносний ризик реєстрації загрози викидню в довоєнних умовах в порівнянні з даними воєнного часу про це зростає в 1,6 рази при співвідношенні шансів 3 АР – 26,3%, ВР – 1,6 (95%ДІ:0,9-2,8), СШ – 3 (95%ДІ:1,6-6) та відносний ризик реєстрації антенатальної загибелі плода в довоєнних умовах в порівнянні з даними воєнного часу про це зростає в 1,5 рази при співвідношенні шансів 2,3 (АР – 20,7%, ВР – 1,5 (95%ДІ:0,9-2,3), СШ – 2,3 (95%ДІ:1,4-4,4). Це може вказувати на зменшення діагностичних можливостей або зсув у репродуктивному контингенті жінок. Випадки хронічних вогнищ інфекції поза репродуктивною системою, які були виявлені у 38,9% жінок до війни, під час війни практично не реєструвалися (7,1%) (отож відносний ризик реєстрації хронічних вогнищ інфекції поза репродуктивною системою в довоєнних умовах в порівнянні з даними воєнного часу про це зростає в 2,1 рази

при співвідношенні шансів 8,3 при АР – 44,8%, ВР – 2,1 (95%ДІ:1-4,5), СШ – 8,3 (95%ДІ:3,5-19,6), хоча вогнища хронічних інфекцій в репродуктивній зоні (вагініт, ендочервіцит) залишились стабільно поширеними (22,2% до війни та 28,5% під час війни).

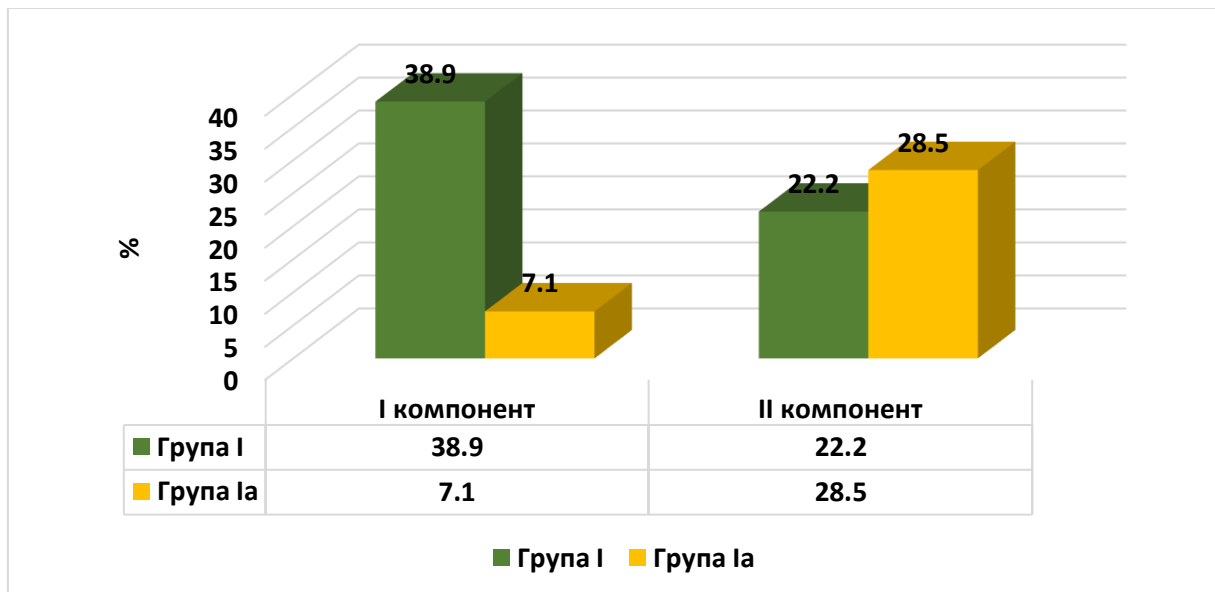


Рис. 4.12. Частота реєстрації (%) хронічних вогнищ генітальних та екстрагенітальних інфекцій

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – хронічні вогнища інфекції поза репродуктивною системою, II – хронічні вогнища інфекції репродуктивної системи.

Згідно з отриманими результатами аналізу соматичних нозологій, частота преєклампсії серед матерів новонароджених із неонатальним сепсисом у I групі становила 25%, тоді як у Ia групі знизилася до 7,1%. Тобто, відносний ризик реєстрації преєклампсії в довоєнних умовах в порівнянні з даними воєнного часу про це зростає в 1,7 рази при співвідношенні шансів 4,4 (АР – 33,2%, ВР – 1,7 (95%ДІ:0,8-3,8), СШ – 4,4 (95%ДІ:1,8-10,6). Щодо гіпертонічної хвороби: зафіксована частота цього ускладнення вагітності у довоєнний період становила 4%, у той час як під час війни показник зріс до 14,2% При цьому відносний ризик реєстрації гіпертонічної хвороби в умовах воєнного часу в порівнянні з довоєнними даними про це зростає в 1,7 разів при співвідношенні шансів 4 (АР – 30,8%, ВР – 1,7 (95%ДІ:0,6-4,8), СШ – 4 (95%ДІ:1,3-12,5). Таким чином, попри зменшення частоти преєклампсії в умовах воєнного часу, спостерігається

зростання випадків гіпертонічної хвороби, що може свідчити про загальне погіршення соматичного стану вагітних, імовірно, на тлі хронічного стресу.

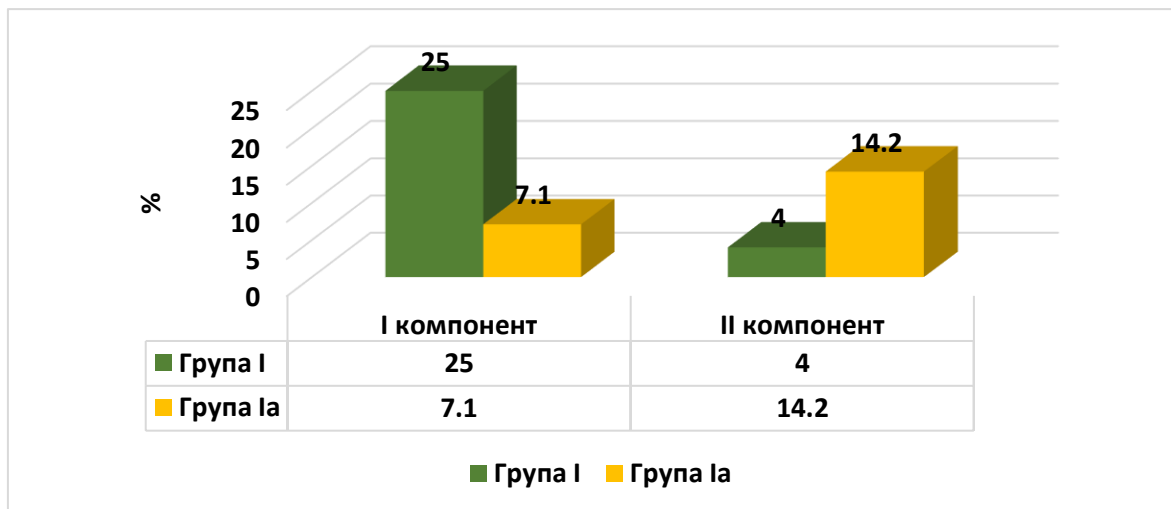


Рис. 4.13. Частота реєстрації (%) соматичних захворювань

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – преєклампсія, II – гіпертонічна хвороба.

Аналіз неонатальних характеристик та чинників ризику показав, що низька та надмірна вага при народженні (<2500 г або >4000 г) реєструвалася у 55,6% новонароджених I групи, у порівнянні з 35,8% новонародженими Ia групи (в цій когорті зустрічалися лише діти з масою <2500 г). Отож, відносний ризик реєстрації низької та надмірної ваги при народженні в I групі в порівнянні з даними про реєстрацію низької ваги при народженні в Ia групі про це зростає в 1,5 рази при співвідношенні шансів 2,2 (АР – 20%, ВР – 1,5 (95%ДІ:1,1-2), СШ – 2,2 (95%ДІ:1,3-4). Частота забруднених навколоплідних вод зросла з 5,5% до 28,6%. Таким чином можна зазначити, що відносний ризик реєстрації забруднених навколоплідних вод в умовах воєнного часу в порівнянні з довоєнними даними про це зростає в 1,9 разів при співвідношенні шансів 6,9 (АР – 40,8%, ВР – 1,9 (95%ДІ:0,6-4,8), СШ – 6,9 (95%ДІ:2,6-18).

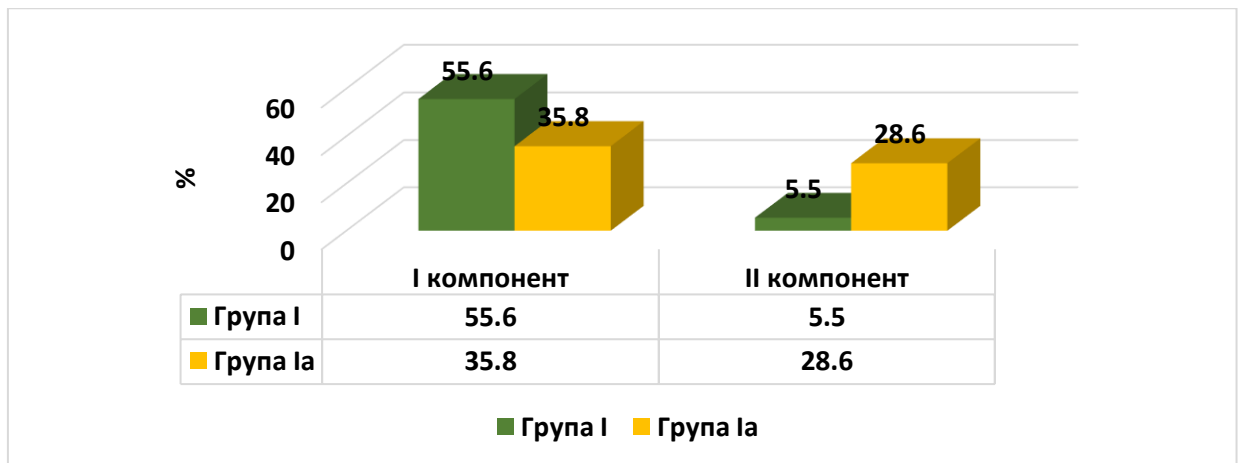


Рис. 4.14. Частота реєстрації (%) неонатальних факторів ризику

Примітка: Умовні позначення компонентів: I – низька та надмірна вага при народженні (<2500 г або >4000 г), II – забруднені навколоплідні води.

На основі отриманих даних можна зробити висновок, що погіршення стану здоров'я матерів, навіть у регіонах, віддалених від активних бойових дій, зокрема в Чернівецькій області, зумовлене насамперед впливом хронічного стресу, пов'язаного з воєнними подіями. Незважаючи на територіальну віддаленість від зони бойових дій, вагітні жінки зазнають значного психологічного навантаження, що, ймовірно, спричиняє зниження компенсаторно-адаптаційних механізмів організму. Це може бути чинником розвитку таких ускладнень, як гіпертонічна хвороба та порушення гестаційного процесу загалом. Така динаміка підкреслює необхідність комплексної психосоціальної підтримки жінок у період вагітності навіть у відносно безпечних регіонах, а також адаптації надання перинатальної допомоги до умов тривалого стресового навантаження в умовах війни.

Отримані дані свідчать про достовірні відмінності у клініко-анамнестичному профілі новонароджених із сепсисом, які можуть вказувати на важливість комплексного моніторингу факторів ризику як у пренатальному, так і в постнатальному періоді.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

Ранній неонатальний сепсис [88] проявляється протягом перших 72 годин життя і зазвичай спричинений вертикальною передачею через забруднену амніотичну рідину або під час вагінальних пологів [89, 90]. Найпоширенішим і характерним проявом неонатального сепсису є зміна харчової поведінки при сепсисі з пізнім початком і респіраторний дистрес при сепсисі з раннім початком, а епізоди апное або брадикардія можуть бути єдиним проявом септицемії [90]. У новонародженого в критичному стані можуть розвинути шок, кровотеча та ниркова недостатність [91]. Клінічні ознаки неонатального сепсису варіюються від субклінічної інфекції до важких проявів фокального або системного захворювання, тому через широкий спектр клінічних проявів ранній неонатальний сепсис важко діагностувати. Але попри актуальність даної проблеми і прогрес в акушерській допомозі, ранній неонатальний сепсис наразі пов'язаний з високим рівнем неонатальної захворюваності та смертності [92]. Зокрема, наводяться статистичні дані щодо частоти неонатального сепсису на рівні 2202 випадків на 100 000 народжених живими немовлят, рівня смертності у межах 11-19%, що у світі загалом становить 3 мільйони випадків сепсису щороку [93]. Враховуючи цю тривожну статистику, важливо знайти методи ранньої діагностики, дослідити потенційні чинники схильності та ризику [94] задля розробки і впровадження кращих варіантів лікування.

Ураховуючи те, що ранній неонатальний сепсис формується як результат взаємовідносин у системі «мати-новонароджений», материнські чинники ризику відіграють важливу роль. Проте ставлення до таких чинників і дотепер дискутується, а їх перелік за обсягом складових постійно переглядається і вдосконалюється. Так, серед останніх підйомів до встановлення ролі перинатальних чинників ризику неонатального сепсису з раннім початком відносять перинатальну асфіксію, внутрішньоутробний дистрес, забруднення амніотичної рідини меконієм, колонізацію вагітних стрептококм групи В,

хоріоамніоніт, передчасний розрив плодових оболонок, нижчий гестаційний вік, інфекцію сечовивідних або репродуктивних шляхів матері, перинатальну лихоманку, дуже низьку вагу при народженні та вагінальні дослідження ≥ 3 разів [44]. Важливими і обговорюваними на постійній основі вважають наступні чинники ризику: пологи у терміні вагітності < 37 тижнів [95], стрептококова інфекція матері групи В [96], тривалий розрив плодових оболонок ≥ 18 годин [97] і хоріоамніоніт матері [98]. Сучасні дослідження зосереджені на розробці прогностичної моделі неонатального сепсису з раннім початком переважно у доношених і пізніх недоношених дітей [99]. Українськими обмеженими є роботи, присвячені впливу війни на стан вагітних та їх новонароджених, особливо госпіталізованих з приводу неонатального сепсису, хоча розлади фізичного і ментального статусу вагітних несуть високий ризик стану плода і новонародженого. Депресія, посттравматичний стресовий розлад і тривога є найбільш поширеними психологічними наслідками війни [9], та вони можуть бути особливо згубними для матерів і немовлят.

Мета роботи полягала у покращенні прогнозування та профілактики ранньої неонатальної інфекції на підставі клініко-епідеміологічного аналізу специфічних і неспецифічних материнських чинників ризику в умовах воєнного стану.

Завдання дослідження передбачали наступне:

1. Провести клініко-епідеміологічний аналіз материнських чинників ризику раннього неонатального сепсису в ретроспективній когорті у довоєнний період.
2. Оцінити прогностичну роль гетерогенних материнських чинників ризику раннього неонатального сепсису під час воєнного стану в Україні.
3. Здійснити порівняльний аналіз результатів вивчення ролі материнських (специфічних і неспецифічних) чинників ризику неонатального сепсису з раннім початком у ретроспективній і проспективній когортах.

Для досягнення мети роботи на першому (ретроспективному) етапі проведений ретроспективний аналіз 100 медичних карт новонароджених, з яких

64 дитини були доношеними, а решта 36 немовлят народилися передчасно. Критеріями включення були наявність чинників схильності з боку вагітної та специфічних чинників схильності до інфекційно-запального процесу; клінічні прояви органної дисфункції, зумовлені, зокрема, ранньою неонатальною інфекцією. З урахуванням клінічного діагнозу дітей і розподіляли на дві співставимі клінічні групи порівняння: першу (I) сформували 36 новонароджених з підтвердженим неонатальним сепсисом раннього початку, а до другої (II) групи порівняння увійшли 64 дитини, у яких наявність ранньої неонатальної інфекції була спростована. Для ретроспективної оцінки материнських чинників неонатального сепсису комплексно оцінювали такі основні характеристики: вік матері, паритет пологів, гестаційний вік, стать новонародженого, індекс маси тіла вагітної, освіта, епідуральна аналгезія, кількість лейкоцитів перед пологами та рівень С-реактивного білку, пікову температуру лихоманки, передчасний розрив оболонок ≥ 18 годин, забруднена меконієм амніотична рідина, тривалість трьох періодів пологів, після пологів - кількість лейкоцитів та рівень С-реактивного білку, гестаційна гіпертензія та гестаційний цукровий діабет.

На другому етапі (проспективному) з вересня 2024 по березень 2025 року проведено дослідження у 26 парах «мати-новонароджений», які були розподілені на дві групи: Ia група (основна) – 14 новонароджених із верифікованим діагнозом «неонатальний сепсис»; IIa група (контрольна) – 12 дітей без ранньої неонатальної інфекції (з іншими нозологіями: вроджена пневмонія, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), респіраторний дистрес-синдром (РДС), асфіксія, гемолітична хвороба новонароджених, Rh-конфлікт, неонатальна жовтяниця, кефалогематома, загроза реалізації внутрішньо-утробної інфекції (ВУІ), геморагічна хвороба новонароджених, дисплазія кульшових суглобів, атопічний дерматит). Дані клінічні групи за основними характеристиками також були зіставлявані.

На ретроспективному етапі дослідження чинники схильності до розвитку неонатального сепсису у аналізували за допомогою констеляційних систем:

«Вагітність високого ризику» [85] та «Специфічні чинники схильності до інфекції» [86] за їх сумою компонентів в окремих патернах, чкі, зокрема, передбачали оцінку соціально-психологічних, економічних та поведінкових особливостей матерів. На другому етапі роботи провели порівняльний аналіз груп мати-новонароджений з підтвердженою ранньою неонатальною інфекцією (неонатальний сепсис) у довоєнний та воєнний час.

Статистичну обробку фактичного матеріалу здійснювали з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення, а також з використовуючи прийомі клініко-епідеміологічного аналізу. Дослідження проведено із урахуванням основних положень GCP ICH і Хельсинської декларації з біомедичних досліджень.

Ретроспективний аналіз окремих компонентів констеляційних шкал, які включають материнські та специфічні чинники ризику раннього неонатального серсису, показав особливості їх ролі ще у довоєнний час. Так, у I групі відсутність працевлаштування матері мала місце у 53,5% випадків, недостатній рівень надання перинатальної медичної допомоги реєструвався у 44,4% спостережень, проте вказівки на низький рівень матеріального забезпечення сім'ї спостерігався у 8,1% випадків. Культурно-поведінковий патерн чинників ризику найчастіше свідчив про відсутність вищої або спеціальної освіти (40,4% випадків), недостатній рівень підтримки в сім'ї (20,2%), особливо неповній (18,2%), а також наявність стресогенних факторів (50,5%). При цьому біологічно-генетичні та репродуктивні чинники схильності відмічалися значно рідше порівняно з попередніми патернами. Так, наявність інфекційних захворювань репродуктивної системи мала місце у 35,4% спостережень, наявність прееклампсії – у 15,2%, повторні численні вагітності із нетривалими проміжками між собою, а також безпліддя – у 2,0% випадків, попередніх кесарських розтинів – у 3,0% випадків. Вказівки на недостатнє чи неякісне харчування вагітної спостерігалися в 31,3% спостережень, попередні випадки народження дітей з низькою масою тіла – у 5,0% та наявність спадкових захворювань у матері – у 4,0% випадків. Серед материнських медичних чинників

схильності до раннього неонатального інфекційно-запального процесу у новонароджених найчастіше реєструвалися цукровий діабет – 3,0%, артеріальна гіпертензія – 4,0% та хвороби, які передаються статевим шляхом – 4,0% спостережень. Серед соціально-демографічних чинників найбільшу вагу мали народження дитини поза шлюбом та наявність хронічної стресової ситуації в сім'ї (18,7%). Вказівки на попередню мертвонароджуваність мали місце в кожному п'ятому випадку (26,0%), епізоди загибелі дітей від попередніх вагітностей у періоді новонародженості (5,0%), а також наявністю у старших сибсів природжених вад розвитку та внутрішньоутробної затримки розвитку плоду (4,0%). Народження дитини шляхом кесарського розтину реєструвалося в 24,0% випадків, ознаки недоношеності та/або внутрішньоутробну затримку розвитку плода мали місце у кожній третій дитині.

Незважаючи на доволі високу частоту виявлення материнських чинників схильності до інфекційно-запального процесу новонароджених у ранньому неонатальному періоді, вони не володіли вірогідним кореляційним зв'язком із верификованим раннім неонатальним сепсисом, за винятком біологічно-генетичних та репродуктивних факторів ($r=0,24$, $P=0,03$).

Найбільш вагомими компонентами констеляції «Специфічних чинників схильності» до раннього неонатального сепсису були клінічні прояви активної інфекції матері під час вагітності (29,0%) та вказівки на використання інвазивних лікувально-діагностичних маніпуляцій (58,0%). Наведені чинники не володіли самостійним суттєвим зв'язком із наявністю ранньої неонатальної інфекції, проте комбінація чинників удвічі підвищувала кореляцію між ними та наявністю раннього неонатального сепсису ($r=0,42$, $P=0,001$).

Сума 6 і більше компонентів констеляції «Вагітність високого ризику» підвищувала ризик неонатального сепсису з раннім початком: АР – 32,5%, ВР – 1,9 (95%ДІ:1,3-2,8), СШ – 3,9 (95%ДІ:2,1-7,1), а сума ≤ 3 компонентів знижувала такий ризик: АР – 15,7%, ВР – 1,3 (95%ДІ:0,9-2,1), СШ – 1,9 (95%ДІ:1-3,5), що узгоджується з даними літератури щодо комплексного характеру впливу чинників ризику [100].

Нами не встановлено суттєвих розбіжностей в групах порівняння, які би засвідчили вплив неінфекційних та інфекційних захворювань матері на ризик формування раннього неонатального сепсису в їх дітей. Відсутність суттєвих відмінностей за частотою реєстрації материнської інфекційної та неінфекційної патології в групах порівняння дає підстави вважати, що вказана патологія виступає фоном для розвитку як інфекційної, так і неінфекційної патології у новонароджених.

Одержані дані дають підстави вважати, що найбільш значущими чинниками схильності до розвитку ранньої неонатальної інфекції слід вважати недоношеність дитини ($P < 0,01$) та значне зниження або підвищення показника маси тіла при народженні ($P < 0,001$). Відносний ризик реєстрації відхилень у вазі новонароджених < 2500 та > 4000 в I групі порівняно з II групою зростає в 1,8 разів при співвідношенні шансів 4,2.

Порівняльний аналіз материнських чинників ризику ранньої неонатальної інфекції у довоєнний період та під час широкомасштабної війни показав погіршення стану здоров'я матерів, навіть у регіонах, віддалених від активних бойових дій, зокрема, в Чернівецькій області. Воно зумовлене насамперед впливом хронічного стресу, пов'язаного з воєнними подіями. Незважаючи на територіальну віддаленість від зони бойових дій, вагітні жінки зазнають значного психологічного навантаження, що, ймовірно, спричиняє зниження компенсаторно-адаптаційних механізмів організму. Це може бути чинником розвитку таких ускладнень, як гіпертонічна хвороба та порушення гестаційного процесу загалом.

Показано у довоєнний період значно менш частоту кесарського розтину: 19,4% проти 35,7% в умовах воєнного часу (АР – 20,4%, ВР – 1,5 (95%ДІ:0,9-2,4), СШ – 2,3 (95%ДІ:1,2-4,4). Почастішали випадки забруднених навколоплідних вод (з 5,5% у ретроспективі до 28,6% під час війни: АР – 40,8%, ВР – 1,9 (95%ДІ:0,6-4,8), СШ – 6,9 (95%ДІ:2,6-18). Відмічене збільшення частоти надання заходів первинної реанімаційної допомоги при народженні дітям з неонатальним сепсисом (з 22,2% до 78,6%; АР – 56,37%, ВР – 3,6 (95%ДІ:2,5-5,3), СШ – 12,8

(95%ДІ:6,6-25,1) Частота катетеризації зросла з 25% до 71,4% (АР – 46,5%, ВР – 2,7 (95%ДІ:1,9-3,9), СШ – 7,5 (95%ДІ:4-14) Відносний ризик реєстрації катетеризації в ПБ в умовах воєнного часу в порівнянні з довоєнними даними про це зростає в 2,7 разів при співвідношенні шансів 7,5), що може свідчити про тяжчий стан новонароджених Якщо у ретроспективі частота гіпертонії вагітних становила 4,0 %, то під час війни показник зріс до 14,2% (АР – 30,8%, ВР – 1,7 (95%ДІ:0,6-4,8), СШ – 4 (95%ДІ:1,3-12,5).

ВИСНОВКИ

1. Клініко-епідеміологічний ризик формування неонатального сепсису з раннім початком підвищують наступні складові вагітності високого ризику: погане матеріальне забезпечення родини (АР – 27%, ВР – 1,9, СШ – 3,3), відсутність системного медичного спостереження за вагітністю (АР – 20%, ВР – 1,6, СШ – 2,3), незбалансоване харчування вагітної (АР – 18%, ВР – 1,4, СШ – 2,1), гестоз другої половини вагітності (АР – 16,5%, ВР – 1,3, СШ – 2).

2. Серед репродуктивних чинників ризику неонатального сепсису вирізнялися такі: мертвонароджуваність та/або попередні неонатальні втрати (АР – 14%, ВР – 1,3, СШ – 1,8), хвороби, що передаються статевим шляхом (АР – 30%, ВР – 1,6, СШ – 4), преєклампсія або еклампсія (АР – 31,4%, ВР – 1,7, СШ – 3,9), передчасний розрив плодових оболонок (АР – 52%, ВР – 2, СШ – 0): передчасні пологи (АР – 33%, ВР – 1,8, СШ – 4,2). Відносний ризик реєстрації наявності специфічних чинників схильності до неонатальної інфекції в І групі порівняно з ІІ групою зростає в 1,5 разів при співвідношенні шансів 2,5 і серед них переважали інвазивні лікувально-діагностичні маніпуляції (АР в межах 35,7-42,7%, ВР – 1,8 - 2,9, СШ – 5,0-6).

3. У повномасштабних військових реаліях значно збільшився вік породіль, які народжували дітей із ознаками неонатального сепсису (>26 років: з 9% до 71,42%), дещо збільшилася частота народження дитини поза шлюбом (з 20% до 28,6%), вказівки на народження дитини в скрутних економічних умовах зросли з 13,9% до 57,1%, а ризик пологорозрішення шляхом кесарського розтину збільшився у 2,3 рази (АР – 20,4%, ВР – 1,5, СШ – 2,3). Аналогічним чином почастишали випадки забруднення навколоплідних вод меконієм (відносний ризик в умовах воєнного часу в порівнянні з довоєнними даними збільшився у 1,9 разів при співвідношенні шансів 6,9). Під час війни зросла потреба у проведенні первинної реанімації дітям із ризиком сепсису (відносний ризик в порівнянні з довоєнними даними зріс у 3,6 разів при співвідношенні шансів 12,8).

4. Під час повномасштабної війни відмічене погіршення стану здоров'я породіль, зокрема відносно ретроспективних даних відносний ризик реєстрації гіпертонічної хвороби в умовах воєнного часу збільшився у 1,7 разів при співвідношенні шансів 4,0.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ

Для покращення прогнозування та профілактики ранньої неонатальної інфекції у воєнний час слід враховувати зростання впливу ряду материнських чинників ризику РНС, зокрема:

1. Соціально-економічний патерн включає вік породіль, позашлюбну вагітність, скрутні економічні умови в сім'ї, анемію вагітних, гіпертонію вагітних;
2. Акушерсько-гінекологічний патерн, а саме – пологи шляхом кесарського розтину, меконіальні навколоплідні води, загрози викидня та мертвонароджуваність в анамнезі.

Для покращення прогнозування та профілактики ранньої неонатальної інфекції у воєнний час слід враховувати зростання впливу потреби у проведенні первинних серцево-легеневої реанімації в пологовій залі.

Комплексне урахування даних чинників дозволить краще діагностувати та лікувати новонароджених із ознаками поліорганної дисфункції, викликаній раннім неонатальним сепсисом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

[1] Evidence reviews for maternal and neonatal risk factors for early-onset neonatal infection: Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment: Evidence review D. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Apr. PMID: 34133104.

[2] Briggs-Steinberg C, Roth P. Early-Onset Sepsis in Newborns. *Pediatr Rev.* 2023 Jan 1;44(1):14-22. doi: 10.1542/pir.2020-001164. PMID: 36587021.

[3] Hwang J, Kim S, Kim H, Kim C, Kim SH, Yang M, Ahn SY, Sung SI, Chang YS. Predictive factors for perinatal bacterial transmission from colonized mothers to delivered very-low-birth-weight infants: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2024 Jul 22;14(1):16835. doi: 10.1038/s41598-024-67674-7. PMID: 39039134; PMCID: PMC11263601.

[4] Riley LE, Celi AC, Onderdonk AB, Roberts DJ, Johnson LC, Tsen LC, Leffert L, Pian-Smith MCM, Heffner LJ, Haas ST, Lieberman ES. Association of epidural-related fever and noninfectious inflammation in term labor. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar;117(3):588-595. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820b0503. PMID: 21343762.

[5] Rodríguez-Muñoz MF, Chrzan-Dętkoś M, Uka A, García-López HS, Krupelnyska L, Morozova-Larina O, Vavilova A, Molotokas A, Murawska N, Le HN. The impact of the war in Ukraine on the perinatal period: Perinatal mental health for refugee women (pmh-rw) protocol. *Front Psychol.* 2023 Mar 13;14:1152478. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1152478. PMID: 36993880; PMCID: PMC10042139.

[6] Guha-Sapir D, Rodriguez-Llanes JM, Hicks MH, Donneau AF, Coutts A, Lillywhite L, Fouad FM. Civilian deaths from weapons used in the Syrian conflict. *BMJ.* 2015 Sep 29;351:h4736. doi: 10.1136/bmj.h4736. PMID: 26419494.

[7] UNFPA. Ukraine. Conflict compounds the vulnerabilities of women and girls, 2020

[8] Legazpi PCC, Rodríguez-Muñoz MF, Le HN, Balbuena CS, Olivares ME, Méndez NI. Suicidal ideation: Prevalence and risk factors during pregnancy. *Midwifery*. 2022 Mar;106:103226. doi: 10.1016/j.midw.2021.103226. Epub 2021 Dec 26. PMID: 34990995.

[9] Chrzan-Dętkoś M., Rodríguez-Muñoz M. F., Krupelnytska L., Morozova-Larina O., Vavilova A., López H. G., et al. (2022). Good practices in perinatal mental health for women during wars and migrations: a narrative synthesis from the COST action Riseup-PPD in the context of the war in Ukraine. *Clinica y Salud* 33, 127–135. doi: 10.5093/clysa2022a14.

[10] Yego F, Stewart Williams J, Byles J, Nyongesa P, Aruasa W, D'Este C. A retrospective analysis of maternal and neonatal mortality at a teaching and referral hospital in Kenya. *Reprod Health*. 2013 Feb 19;10:13. doi: 10.1186/1742-4755-10-13. PMID: 23421605; PMCID: PMC3599365.

[11] Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Jul;15(6):523-8. doi: 10.1097/PCC.0000000000000157. PMID: 24751791; PMCID: PMC4087075.

[12] Centers for Disease Control and Prevention website. Group B strep disease (GBS). Clinical Overview of Group B Strep Disease. www.cdc.gov/group-b-strep/hcp/clinical-overview/. Updated January 3, 2024. Accessed June 19, 2024.

[13] Beversdorf DQ, Stevens HE, Margolis KG, Van de Water J. Prenatal Stress and Maternal Immune Dysregulation in Autism Spectrum Disorders: Potential Points for Intervention. *Curr Pharm Des*. 2019;25(41):4331-4343. doi: 10.2174/1381612825666191119093335. PMID: 31742491; PMCID: PMC7100710.

[14] Soll RF, Ovelman C, McGuire W. The future of Cochrane Neonatal. *Early Hum Dev*. 2020 Nov;150:105191. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105191. Epub 2020 Sep 12. PMID: 33036834].

[15] Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol*. 2021 Jun;48(2):215-227. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.012. PMID: 34030810.

[16] Kosmeri C, Giapros V, Serbis A, Baltogianni M. Application of Advanced Molecular Methods to Study Early-Onset Neonatal Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 13;25(4):2258. doi: 10.3390/ijms25042258. PMID: 38396935; PMCID: PMC10889541.

[17] Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, Kipnis P, Escobar GJ. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017 Apr 1;171(4):365-371. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4678. PMID: 28241253.

[18] Hincu MA, Zonda GI, Stanciu GD, Nemescu D, Paduraru L. Relevance of Biomarkers Currently in Use or Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis. *Children (Basel)*. 2020 Dec 20;7(12):309. doi: 10.3390/children7120309. PMID: 33419284; PMCID: PMC7767026.

[19] Stocker M, Rosa-Mangeret F, Agyeman PKA, McDougall J, Berger C, Giannoni E. Management of neonates at risk of early onset sepsis: a probability-based approach and recent literature appraisal: Update of the Swiss national guideline of the Swiss Society of Neonatology and the Pediatric Infectious Disease Group Switzerland. *Eur J Pediatr*. 2024 Dec;183(12):5517-5529. doi: 10.1007/s00431-024-05811-0. Epub 2024 Oct 17. PMID: 39417838; PMCID: PMC11527939.

[20] Flannery DD, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Stoll BJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal infections: Insights from a multicenter longitudinal research collaborative. *Semin Perinatol*. 2022 Nov;46(7):151637. doi: 10.1016/j.semperi.2022.151637. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35864010; PMCID: PMC10959576.

[21] Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, Prieto-Merino D, Cousens S, Black RE, Liu L. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Feb;6(2):106-115. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4. Epub 2021 Nov 17. Erratum in: *Lancet*

Child Adolesc Health. 2022 Jan;6(1): e4. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00382-5. PMID: 34800370; PMCID: PMC8786667.

[22] Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev. 2014 Jan;27(1):21-47. doi: 10.1128/CMR.00031-13. PMID: 24396135; PMCID: PMC3910904.

[23] Weitkamp JH. The Role of Biomarkers in Suspected Neonatal Sepsis. Clin Infect Dis. 2021 Jul 15;73(2): e391-e393. doi: 10.1093/cid/ciaa869. PMID: 32881996

[24] Dimopoulou V, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S, Fusch G, Bliss JM, Lehnick D, Guerina N, Seliga-Siwecka J, Maton P, Lagae D, Mari J, Janota J, Agyeman PKA, Pfister R, Latorre G, Maffei G, Laforgia N, Mózes E, Størdal K, Strunk T, Stocker M, Giannoni E; AENEAS Study Group. Antibiotic exposure for culture-negative early-onset sepsis in late-preterm and term newborns: an international study. Pediatr Res. 2024 Sep 17. doi: 10.1038/s41390-024-03532-6. Epub ahead of print. PMID: 39289592.

[25] Mohanty T, Doke PP, Khuroo SR. Effect of bacterial vaginosis on preterm birth: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2023 Oct;308(4):1247-1255. doi: 10.1007/s00404-022-06817-5. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36251068.

[26] Hug L, You D, Blencowe H, Mishra A, Wang Z, Fix MJ, Wakefield J, Moran AC, Gaigbe-Togbe V, Suzuki E, Blau DM, Cousens S, Creanga A, Croft T, Hill K, Joseph KS, Maswime S, McClure EM, Pattinson R, Pedersen J, Smith LK, Zeitlin J, Alkema L; UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation and its Core Stillbirth Estimation Group. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. Lancet. 2021 Aug 28;398(10302):772-785. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01112-0. PMID: 34454675; PMCID: PMC8417352.

[27] Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S, Tribble AC, Puopolo KM, Gerber JS. Temporal Trends and Center Variation in Early Antibiotic Use Among Premature Infants. JAMA Netw Open. 2018 May 18;1(1):e180164. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0164. PMID: 30646054; PMCID: PMC6324528.

[28] Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at $\leq 34\frac{6}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6):e20182896. doi: 10.1542/peds.2018-2896. PMID: 30455344.

[29] Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at $\geq 35\frac{0}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6):e20182894. doi: 10.1542/peds.2018-2894. PMID: 30455342.

[30] Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics*. 2019 Aug;144(2):e20191881. doi: 10.1542/peds.2019-1881. Epub 2019 Jul 8. Erratum in: *Pediatrics*. 2019 Oct;144(4):e20192350. doi: 10.1542/peds.2019-2350. PMID: 31285392.

[31] Jefferies AL. Management of term infants at increased risk for early-onset bacterial sepsis. *Paediatr Child Health*. 2017 Jul;22(4):223-228. doi: 10.1093/pch/pxx023. Epub 2017 Jun 15. PMID: 29480905; PMCID: PMC5804707.

[32] Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6):e77. doi: 10.1542/peds.103.6.e77. PMID: 10353974.

[33] Akangire G, Simpson E, Weiner J, Noel-MacDonnell J, Petrikin J, Sheehan M. Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in Early-Onset Sepsis and Maternal Chorioamnionitis. *Adv Neonatal Care*. 2020 Feb;20(1):25-32. doi: 10.1097/ANC.0000000000000668. PMID: 31569094.

[34] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care*. 2021 Feb 1;21(1):49-60. doi: 10.1097/ANC.0000000000000769. PMID: 32956076.

[35] Mukhopadhyay S, Lee JJ, Hartman E, Woodford E, Dhudasia MB, Mattei LM, Daniel SG, Wade KC, Underwood MA, Bittinger K. Preterm infants at low risk

for early-onset sepsis differ in early fecal microbiome assembly. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2154091. doi: 10.1080/19490976.2022.2154091. PMID: 36474348; PMCID: PMC9733690.

[36] Vaccina E, Luglio A, Ceccoli M, Lecis M, Leone F, Zini T, Toni G, Lugli L, Lucaccioni L, Iughetti L, Berardi A. Brief comments on three existing approaches for managing neonates at risk of early-onset sepsis. *Ital J Pediatr*. 2021 Jul 18;47(1):159. doi: 10.1186/s13052-021-01107-3. PMID: 34275466; PMCID: PMC8286612.

[37] Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, Cotten CM, D'Angio CT, Kazzi SNJ, Poindexter BB, Van Meurs KP, Hale EC, Collins MV, Das A, Baker CJ, Wyckoff MH, Yoder BA, Watterberg KL, Walsh MC, Devaskar U, Laptook AR, Sokol GM, Schrag SJ, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr*. 2020 Jul 1;174(7):e200593. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0593. Epub 2020 Jul 6. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2021 Feb 1;175(2):212. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6111. PMID: 32364598; PMCID: PMC7199167.

[38] Witkin SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG*. 2015 Jan;122(2):213-8. doi: 10.1111/1471-0528.13115. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25316066.

[39] Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B *Streptococcus*. 2014. <http://www.cdc.gov/abcs/reportsfindings/survreports/gbs14.pdf>. Accessed February 17, 2016.

[40] Stocker M, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S, Fusch G, Bliss JM, Lehnick D, Dimopoulou V, Guerina N, Seliga-Siwecka J, Maton P, Lagae D, Mari J, Janota J, Agyeman PKA, Pfister R, Latorre G, Maffei G, Laforgia N, Mózes E, Størdal K, Strunk T, Giannoni E. Less is more: Antibiotics at the

beginning of life. *Nat Commun.* 2023 Apr 27;14(1):2423. doi: 10.1038/s41467-023-38156-7. PMID: 37105958; PMCID: PMC10134707.

[41] Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, Smith M, Escobar GJ. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics.* 2011 Nov;128(5):e1155-63. doi: 10.1542/peds.2010-3464. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22025590; PMCID: PMC3208962.

[42] Barth WH Jr. Lost in Translation: The Changing Language of Our Specialty. *Obstet Gynecol.* 2016 Mar;127(3):423-425. doi: 10.1097/AOG.0000000000001326. PMID: 26855113.

[43] Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, Silver RM, Raju TNK; Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol.* 2016 Mar;127(3):426-436. doi: 10.1097/AOG.0000000000001246. PMID: 26855098; PMCID: PMC4764452.

[44] Guo L, Han W, Su Y, Wang N, Chen X, Ma J, Liang J, Hao L, Ren C. Perinatal risk factors for neonatal early-onset sepsis: a meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(2):2259049. doi: 10.1080/14767058.2023.2259049. Epub 2023 Sep 24. PMID: 37743349.

[45] Kwon DY, Seo MR, Park H, Kim SY, Sung JH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR. Differential impact of abnormal vaginal colonization on perinatal outcome and association with early-onset neonatal sepsis: preterm labor vs. preterm premature rupture of membrane. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):8338-8344. doi: 10.1080/14767058.2021.1974384. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34498988.

[46] Jeon J, Choi YS, Kim Y, Hong S, Sung JH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR. Maternal Baseline Risk Factors for Abnormal Vaginal Colonisation among High-Risk Pregnant Women and the Association with Adverse Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2022 Dec 21;12(1):40. doi: 10.3390/jcm12010040. PMID: 36614842; PMCID: PMC9821127.0.

[47] Wasiela M, Krzemiński Z, Hanke W, Kalinka J. Mikoplazmy genitalne jako czynnik ryzyka w porodach przedwczesnych [Association between genital mycoplasmas and risk of preterm delivery]. *Med Wieku Rozwoj*. 2003 Jul-Sep;7(3 Suppl 1):211-6. Polish. PMID: 15537264.

[48] Handa A, Gaidhane A, Choudhari S. Shedding light on maternal mental health in LMICs: a cornerstone of maternal and child health care. *Discov Ment Health*. 2024 Nov 12;4(1):55. doi: 10.1007/s44192-024-00111-3. PMID: 39532818; PMCID: PMC11557746.

[49] Holness N. High-Risk Pregnancy. *Nurs Clin North Am*. 2018 Jun;53(2):241-251. doi: 10.1016/j.cnur.2018.01.010. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29779516

[50] Williamson SP, Moffitt RL, Broadbent J, Neumann DL, Hamblin PS. Coping, wellbeing, and psychopathology during high-risk pregnancy: A systematic review. *Midwifery*. 2023 Jan;116:103556. doi: 10.1016/j.midw.2022.103556. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36427386.

[51] EPDS; Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987 Jun;150:782-6. doi: 10.1192/bjp.150.6.782. PMID: 3651732.

[52] Hahn-Holbrook J, Cornwell-Hinrichs T, Anaya I. Economic and Health Predictors of National Postpartum Depression Prevalence: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-Regression of 291 Studies from 56 Countries. *Front Psychiatry*. 2018 Feb 1;8:248. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00248. PMID: 29449816; PMCID: PMC5799244.

[53] Levis B, Negeri Z, Sun Y, Benedetti A, Thombs BD; DEPRESSion Screening Data (DEPRESSD) EPDS Group. Accuracy of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) for screening to detect major depression among pregnant and postpartum women: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2020 Nov 11;371:m4022. doi: 10.1136/bmj.m4022. PMID: 33177069; PMCID: PMC7656313.

[54] Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987 Jun;150:782-6. doi: 10.1192/bjp.150.6.782. PMID: 3651732.

[55] Shrestha SD, Pradhan R, Tran TD, Gualano RC, Fisher JR. Reliability and validity of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) for detecting perinatal common mental disorders (PCMDs) among women in low-and lower-middle-income countries: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Apr 4;16:72. doi: 10.1186/s12884-016-0859-2. PMID: 27044437; PMCID: PMC4820998.

[56] Albertini JGL, Benute GRG, Francisco RPV, Galletta MAK. Factors associated with depression during pregnancy in women receiving high- and low-risk prenatal care: a predictive model. *Front Psychiatry*. 2024 Jul 9;15:1326151. doi: 10.3389/fpsy.2024.1326151. PMID: 39045551; PMCID: PMC11263013.

[57] Clotilde TS, Motara F, Laher AE. Prevalence and presentation of neonatal sepsis at a paediatric emergency department in Johannesburg, South Africa. *Afr J Emerg Med*. 2022 Dec;12(4):362-365. doi: 10.1016/j.afjem.2022.07.013. Epub 2022 Aug 14. PMID: 36032785; PMCID: PMC9396294

[58] Bayih WA, Ayalew MY, Chanie ES, Abate BB, Alemayehu SA, Belay DM, Aynalem YA, Sewyew DA, Kebede SD, Demis A, Yitbarek GY, Tassew MA, Birhan BM, Alemu AY. The burden of neonatal sepsis and its association with antenatal urinary tract infection and intra-partum fever among admitted neonates in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2021 Feb 6;7(2):e06121. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06121. PMID: 33644445; PMCID: PMC7887389.

[59] Suryavanshi A, Kalra R. Study of Association of C-Reactive Protein with Maternal Chorioamnionitis and Early-Onset Neonatal Sepsis in Premature Rupture of Membranes Deliveries: A Diagnostic Dilemma. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019 Oct-Dec;9(4):236-240. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_119_19. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31681550; PMCID: PMC6822317.

[60] Grill A, Goeral K, Leitich H, Farr A, Berger A, Rittenschober-Boehm J. Maternal biomarkers in predicting neonatal sepsis after preterm premature rupture of

membranes in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2024 May;113(5):962-972. doi: 10.1111/apa.17114. Epub 2024 Jan 24. PMID: 38265123

[61] Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, Hale E, Van Meurs K, Sánchez PJ, Cantey JB, Faix R, Poindexter B, Goldberg R, Bizzarro M, Frantz I, Das A, Benitz WE, Shane AL, Higgins R, Stoll BJ; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Chorioamnionitis and Culture-Confirmed, Early-Onset Neonatal Infections. *Pediatrics.* 2016 Jan;137(1):e20152323. doi: 10.1542/peds.2015-2323. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26719293; PMCID: PMC4702021.

[62] Velaphi S, Siegel JD, Wendel GD Jr, Cushion N, Eid WM, Sánchez PJ. Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy. *Pediatrics.* 2003 Mar;111(3):541-7. doi: 10.1542/peds.111.3.541. PMID: 12612234.

[63] Joo E, Hong S, Park KH, Kim HJ, Lee MJ, Shin S. Predictive potential of various plasma inflammation-, angiogenesis-, and extracellular matrix remodeling-associated mediators for intra-amniotic inflammation and/or microbial invasion of the amniotic cavity in preterm labor. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Jul;310(1):413-426. doi: 10.1007/s00404-024-07378-5. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38329550

[64] Joo E, Park KH, Kim YM, Ahn K, Hong S. Maternal Plasma and Amniotic Fluid LBP, Pentraxin 3, Resistin, and IGFBP-3: Biomarkers of Microbial Invasion of Amniotic Cavity and/or Intra-amniotic Inflammation in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes. *J Korean Med Sci.* 2021 Nov 15;36(44):e279. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e279. PMID: 34783213; PMCID: PMC8593411

[65] Towers CV, Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jun;216(6):596.e1-596.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.022. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28216060

[66] Towers CV, Suriano K, Asrat T. The capture rate of at-risk term newborns for early-onset group B streptococcal sepsis determined by a risk factor approach. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1243-9. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70116-x. PMID: 10561653

[67] Sahoo KC, Negi S, Patel K, Mishra BK, Palo SK, Pati S. Challenges in Maternal and Child Health Services Delivery and Access during Pandemics or Public Health Disasters in Low-and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. 2021 Jun 30;9(7):828. doi: 10.3390/healthcare9070828. PMID: 34209238; PMCID: PMC8306470.

[68] Bydlowski S. Les troubles psychiques du post-partum: dépistage et prévention après la naissance: recommandations [Postpartum psychological disorders: Screening and prevention after birth. Guidelines for clinical practice]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015 Dec;44(10):1152-6. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2015.09.016. Epub 2015 Oct 31. PMID: 26527020.

[69] Rai S, Pathak A, Sharma I. Postpartum psychiatric disorders: Early diagnosis and management. *Indian J Psychiatry*. 2015 Jul;57(Suppl 2):S216-21. doi: 10.4103/0019-5545.161481. PMID: 26330638; PMCID: PMC4539865

[70] Schulz LC. The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 28;107(39):16757-8. doi: 10.1073/pnas.1012911107. Epub 2010 Sep 20. PMID: 20855592; PMCID: PMC2947916

[71] Chu DM, Meyer KM, Prince AL, Aagaard KM. Impact of maternal nutrition in pregnancy and lactation on offspring gut microbial composition and function. *Gut Microbes*. 2016 Nov;7(6):459-470. doi: 10.1080/19490976.2016.1241357. Epub 2016 Sep 29. Erratum in: *Gut Microbes*. 2017 Apr 6;8(2):457-470. doi: 10.1080/19490976.2017.1308719. PMID: 27686144; PMCID: PMC5103658

[72] Dawson G, Ashman SB, Carver LJ. The role of early experience in shaping behavioral and brain development and its implications for social policy. *Dev Psychopathol*. 2000 Autumn;12(4):695-712. doi: 10.1017/s0954579400004089. PMID: 11202040

[73] Stocker M, Giannoni E. Game changer or gimmick: inflammatory markers to guide antibiotic treatment decisions in neonatal early-onset sepsis. *Clin Microbiol*

Infect. 2024 Jan;30(1):22-27. doi: 10.1016/j.cmi.2023.02.021. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36871829

[74] Navarese EP, Grzelakowska K, Mangini F, Kubica J, Banach M, Benn M, Binder CJ, Borén J, Catapano A, Kronenberg F, Mallat Z, Moulin P, Öörni K, Ray KK, Roeters van Lennep JE, Romeo S, Tokgozoglu L, von Eckardstein A, Zambon A, Raggi P. The spoils of war and the long-term spoiling of health conditions of entire nations. *Atherosclerosis*. 2022 Jul;352:76-79. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.05.012. Epub 2022 May 21. PMID: 35644760; PMCID: PMC9122842.

[75] Bürgin D, Anagnostopoulos D; Board and Policy Division of ESCAP; Vitiello B, Sukale T, Schmid M, Fegert JM. Impact of war and forced displacement on children's mental health-multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Jun;31(6):845-853. doi: 10.1007/s00787-022-01974-z. PMID: 35286450; PMCID: PMC9209349

[76] Keygnaert I, Ivanova O, Guieu A, Van Parys AS, Leye E, Roelens K. What is the Evidence on the Reduction of Inequalities in Accessibility and Quality of Maternal Health Care Delivery for Migrants? A Review of the Existing Evidence in the WHO European Region [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. PMID: 27786434

[77] Kadir A, Shenoda S, Goldhagen J. Effects of armed conflict on child health and development: A systematic review. *PLoS One*. 2019 Jan 16;14(1):e0210071. doi: 10.1371/journal.pone.0210071. Erratum in: *PLoS One*. 2019 Feb 11;14(2):e0212393. doi: 10.1371/journal.pone.0212393. PMID: 30650095; PMCID: PMC6334973

[78] World Health Organization (2018) Report on the health of refugees and migrants in the WHO European Region: No public health without refugees and migrant health

[79] Hoppen TH, Morina N. The prevalence of PTSD and major depression in the global population of adult war survivors: a meta-analytically informed estimate in absolute numbers. *Eur J Psychotraumatol*. 2019 Feb 22;10(1):1578637. doi: 10.1080/20008198.2019.1578637. PMID: 30834069; PMCID: PMC6394282.

[80] Hoppen TH, Priebe S, Vetter I, Morina N. Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2021 Jul;6(7):e006303. doi: 10.1136/bmjgh-2021-006303. PMID: 34321235; PMCID: PMC8319986.

[81] Morina N, Hoppen TH, Priebe S. Out of Sight, Out of Mind: Refugees Are Just the Tip of the Iceberg. An Illustration Using the Cases of Depression and Posttraumatic Stress Disorder. *Front Psychiatry*. 2020 Mar 6;11:179. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00179. PMID: 32210856; PMCID: PMC7068215.

[82] Eltanamly H, Leijten P, Jak S, Overbeek G. Parenting in Times of War: A Meta-Analysis and Qualitative Synthesis of War Exposure, Parenting, and Child Adjustment. *Trauma Violence Abuse*. 2021 Jan;22(1):147-160. doi: 10.1177/1524838019833001. Epub 2019 Mar 10. PMID: 30852950; PMCID: PMC7675766.

[83] Tol WA, Song S, Jordans MJ. Annual Research Review: Resilience and mental health in children and adolescents living in areas of armed conflict--a systematic review of findings in low- and middle-income countries. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Apr;54(4):445-60. doi: 10.1111/jcpp.12053. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23414226.

[84] Isosävi S, Diab SY, Qouta S, Kangaslampi S, Sled M, Kankaanpää S, Puura K, Punamäki RL. Caregiving representations in war conditions: Associations with maternal trauma, mental health, and mother-infant interaction. *Infant Ment Health J*. 2020 Mar;41(2):246-263. doi: 10.1002/imhj.21841. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32057130

[85] Stoll B.G. High-Risk Pregnancies. In: Nelson Textbook of Pediatrics (ed. By R.E.Berhman, R.M.Kliegman, H.B.Jenson/ W.B.Saunders Company.- 16th Ed.- 2000.- P.460-463, 474-485

[86] Gotoff S.P. Clinical Syndromes. In: Nelson Textbook of Pediatrics (ed. By R.E.Berhman, R.M.Kliegman, H.B.Jenson/ W.B.Saunders Company.- 16th Ed.- 2000.- P.544-549

[87] Greenberg R.S., Daniels S.R., Flanders W.D. et al . Medical epidemiology.- Stamford : Appleton & Lange, 1995. – 196 p.

[88] An H, Zheng W, Zhu Q, Chai Y. A retrospective study of risk factors for early-onset neonatal sepsis with intrapartum maternal fever. PeerJ. 2022 Aug 12;10:e13834. doi: 10.7717/peerj.13834. PMID: 35979478; PMCID: PMC9377330

[89] Stoll et al. (2020).Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, Cotten CM, D’Angio CT, Kazzi SNJ, Poindexter BB, Van Meurs KP, Hale EC, Collins MV, Das A, Baker CJ, Wyckoff MH, Yoder BA, Watterberg KL, Walsh MC, Devaskar U, Laptook AR, Sokol GM, Schrag SJ, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. JAMA Pediatrics. 2020;174:e200593. doi: 10.1001/jamapediatrics.

[90] Benitz WE, Achten NB. Technical assessment of the neonatal early-onset sepsis risk calculator. Lancet Infect Dis. 2021 May;21(5):e134-e140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30490-4. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33129425.

[91] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017 Oct 14;390(10104):1770-1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28434651.

[92] Kim F, Polin RA, Hooven TA. Neonatal sepsis. BMJ. 2020 Oct 1;371:m3672. doi: 10.1136/bmj.m3672. PMID: 33004379.

[93] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med. 2018 Mar;6(3):223-230. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8. PMID: 29508706

[94] Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, Bizzarro MJ, Goldberg RN, Frantz ID 3rd, Hale EC, Shankaran S, Kennedy K, Carlo WA, Watterberg KL, Bell EF, Walsh MC, Schibler K, Laptook AR, Shane AL, Schrag SJ, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics.

2011 May;127(5):817-26. doi: 10.1542/peds.2010-2217. Epub 2011 Apr 25. Erratum in: *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):390. PMID: 21518717; PMCID: PMC3081183.

[95] Soman M, Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. *Am J Epidemiol*. 1985 May;121(5):712-9. doi: 10.1093/aje/121.5.712. PMID: 4014163.

[96] Committee on Infectious Diseases; Committee on Fetus and Newborn; Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement—Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):611-6. doi: 10.1542/peds.2011-1466. Epub 2011 Aug 1. PMID: 21807694.

[97] Herbst A, Källén K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol*. 2007 Sep;110(3):612-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000277632.36186.84. PMID: 17766608.vvvvvvvvv

[98] Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol*. 1996 Feb;87(2):188-94. doi: 10.1016/0029-7844(95)00402-5. PMID: 8559521.

[99] Kudawla M, Dutta S, Narang A. Validation of a clinical score for the diagnosis of late onset neonatal septicemia in babies weighing 1000-2500 g. *J Trop Pediatr*. 2008 Feb;54(1):66-9. doi: 10.1093/tropej/fmm065. Epub 2007 Aug 14. PMID: 17698886

[100] Cheng YW, Hopkins LM, Laros RK Jr, Caughey AB. Duration of the second stage of labor in multiparous women: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jun;196(6):585.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.021. PMID: 17547906.

Додаток А

Констеляційна система «Вагітність високого ризику»

I. Економічний патерн:

1. Бідність
2. Безробіття
3. Недоступність пренатальної допомоги.

II. Культурно-поведінковий патерн:

1. Низький освітній рівень
2. Низький рівень медичного спостереження
3. Зловживання алкоголю, паління, наркотиками
4. Вік матері молодше 16 та старше 35 років
5. Позашлюбна вагітність
6. Короткий проміжок між пологами
7. Відсутність підтримки (чоловік, сім'я тощо)
8. Стрес (фізичний, психічний тощо)

III. Біолого-генетичний патерн:

1. Народження дітей з малою вагою
2. Низька вага матері при її народженні
3. Низька вага стосовно росту
4. Незначний набуток у вазі впродовж вагітності
5. Коротка статура
6. Погане харчування
7. Імбридінг (автосомно-рецесивний)
8. Спадкові захворювання (помилки метаболізму)
9. Ефекти між генераціями

IV. Репродуктивний патерн:

1. Попередні кесарські розтини
2. Переношування.
3. Тривалі пологи.
4. Попередня безплідність.

5. Народжені раніше діти, що мають ДЦП, розумову відсталість, пологову травму, природжені аномалії.
6. Численна гестація.
7. Передчасний розрив плодової оболонки.
8. Інфекції (системні, амніотичні, екстраамніотичні, церві кальні).
9. Прееклампсія чи еклампсія.
10. Маткова кровотеча.
11. Сідничне передлежання.
12. Аномалії матки або цервікальні.
13. Хвороби плода.
14. Порушення росту плода.
15. Ідіопатичні передчасні пологи.
16. Ятрогенні передчасні пологи.
17. Високий чи низький рівень альфа-фетопротеїну у сироватці крові матері.

V. Медичний патерн:

1. Цукровий діабет.
2. Гіпертензія вагітної.
3. Природжені вади серця у матері
4. Автоімунні захворювання вагітної
5. TORCH-інфекції вагітної.
6. Інтеркурентна травма чи операція.
7. Хвороби, що передаються статевим шляхом.

Додаток Б

Констеляційна система «Специфічні чинники ризику неонатального сепсису»:

1. Інфекції матері під час вагітності.
2. Інфекції сечової системи у вагітної.
3. Хоріоамніоніт у пологах.
4. Колонізація матері стрептококом групи В, N.gonorrhoeae, Herpes simplex.
5. Гестаційний вік / вага при народженні.
6. Багатоплідні пологи.
7. Тривалий розрив плодового пухиря.
8. Ускладнені пологи.
9. Тахікардія плода (дистрес).
10. Вік початку неонатального сепсису (внутрішньоутробно, при народженні, у ранньому та пізньому неонатальному періоді).
11. Місце захворювання (лікарня, вдома).
12. Медична інтервенція (катетеризація; інтубація; парентеральне лікування; оперативні втручання).