

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра Педіатрії №1 _____

(назва кафедри)



ЗАТВЕРДЖУЮ

в.о. проректора з науково-педагогічної роботи
проф. _____ Світлана КОТЮЖИНСЬКА

" 12 "

жовтня

20 22 р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ

підготовки: докторів філософії на III освітньо-науковому рівні
(назва рівня вищої освіти)

галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»
(шифр та назва галузі знань)

спеціальності: 228 «Педіатрія»

Аспіранти, здобувачі _____

Навчальна дисципліна: «Педіатрія»

(назва навчальної дисципліни)

**Лекція №4 Тема: «Новітні підходи до діагностики та лікування
внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених дітей».**

(назва теми)

Затверджено:

Засіданням кафедри педіатрії №1
Одеського національного
медичного університету

Протокол № 4 від " 17 " 10 2022 р.

Завідувач кафедри _____ Микола АРЯСВ
(підпис) (Ім'я, прізвище)

Розробники:

(вказати прізвища, наукові ступені, вчені звання та посади розробників; усі, хто викладають зазначену навчальну дисципліну, мають бути у числі розробників)
доц. Юлія ДЕСЯТСЬКА, доц. Лариса КАПЛІНА, проф. Микола АРЯЄВ

Тема: «Новітні підходи до діагностики та лікування внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених дітей».

Примітка. У разі публікації методичних розробок як самостійної друкованої праці вчена рада факультету надає рекомендацію до друку за наявності двох рецензій, одна з яких зовнішня — від рецензента іншого закладу вищої освіти.

Лекція №4

Тема: «Новітні підходи до діагностики та лікування внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених дітей».

Актуальність теми: Внутрішньоутробна інфекція – патологічний процес інфекційної етіології, який виникає у плода (внутрішньоутробно) внаслідок інфікування від матері та призводить до певних клінічних наслідків: смерті, затримки внутрішньоутробного розвитку, формування аномалій розвитку або передчасні пологів, реалізації у ранню або пізню неонатальну інфекційну хворобу, безсимптомну персистуючу інфекцію з можливими віддаленими наслідками

Мета:

1. Визначити особливості етіопатогенезу TORCH–інфекцій новонароджених.
2. Засвоїти особливості клініки та діагностики TORCH–інфекцій новонароджених.
3. Оволодіти знаннями що до диференційної діагностики TORCH–інфекцій новонароджених.
4. Засвоїти інформацію з питань лікування TORCH–інфекцій новонароджених.
6. Визначити особливості етіопатогенезу бактеріальних інфекцій новонароджених
7. Засвоїти, особливості клініки та діагностики бактеріальних інфекцій новонароджених
8. Оволодіти знаннями що до диференційної діагностики бактеріальних інфекцій новонароджених.
9. Засвоїти інформацію з питань лікування та профілактика бактеріальних інфекцій
6. Визначити особливості етіопатогенезу сепсису у новонароджених
7. Засвоїти, особливості клініки та діагностики сепсису у новонароджених
8. Оволодіти знаннями що до диференційної діагностики сепсису у новонароджених
9. Засвоїти інформацію з питань лікування та профілактика сепсису у новонароджених.

Основні поняття: новонароджені діти, внутрішньоутробні інфекції новонародженого: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування.

План і організаційна структура лекції:

1. Критерії визначення TORCH-інфекцій новонароджених.
2. Етіологічні фактори TORCH-інфекцій новонароджених .
3. Диференційна діагностика, лікування та профілактика TORCH-інфекцій новонароджених.
4. Критерії визначення, етіологічні фактори, патогенетичні ланки розвитку, принципи диференційної діагностики, лікування та профілактики бактеріальних інфекцій новонароджених.
5. Критерії визначення, етіологічні фактори, патогенетичні ланки, принципи диференційної діагностики, лікування та профілактика сепсису у новонароджених

9.Зміст лекційного матеріалу (текст лекції).

1.Визначення. Інфекційні захворювання, спричинені збудниками, що проникли до плода від інфікованої матері в антенатальний чи інтранатальний період, називаються внутрішньоутробними інфекціями. Для позначення цих захворювань використовують також термін «TORCH- інфекції»: Т — toxoplasmosis, R — rubella, C — cytomegalovirus, H — herpes simplex, O — other —інші інфекції. До останніх зараховують такі внут-

рішньоутробні інфекції, як сифіліс, лістеріоз, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекцію, хламідіоз, парвовіруси тощо. За допомогою мікробіологічних, вірусологічних, імунологічних і молекулярно-генетичних досліджень можна довести наявність інфікування в період вагітності та пологів приблизно у 10 % новонароджених, однак клініка інфекції проявляється лише у 1 з 10 інфікованих.

2. Етіологічні фактори TORCH-інфекцій новонароджених Збудники TORCH-інфекції — віруси, бактерії, найпростіші, мікоплазми, гриби. Шляхи інфікування плода: гематогенний (трансплацентарний), через навколоплідні води. Інфекційний процес, що призводить до ураження плода, у вагітної жінки може перебігати в різних формах: як гострий інфекційний процес, субклінічний із неспецифічною симптоматикою,

латентний (безсимптомний). Найбільшою небезпекою для плода є первинна інфекція під час вагітності.

3. Диференційна діагностика, лікування та профілактика TORCH-інфекцій новонароджених.

ВРОДЖЕНИЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ Визначення. Токсоплазмоз — це внутрішньоутробна інфекція, що викликається токсоплазмою. Етіопатогенез. Токсоплазмоз — протозойне захворювання, збудником якого є облігатний

внутрішньоклітинний паразит *Toxoplasma gondii*. Життєвий цикл паразита проходить за участі остаточного і проміжного хазяїв. Остаточним хазяїном є представники котячих, а проміжним — багато видів ссавців і птахів. Ризик вродженого токсоплазмозу пов'язаний із паразитемією і подальшим плацентитом у матері. При первинному інфікуванні в період вагітності паразитемія зазвичай триває до 3 тиж. На ранніх стадіях вагітності плацента є досить ефективним бар'єром для токсоплазм. Проникність плацентипаразитемія зазвичай триває до 3 тиж. На ранніх стадіях вагітності плацента є досить ефективним бар'єром для токсоплазм. Проникність плаценти підвищується на різних стадіях вагітності, а також за наявності плацентиту будь-якої етіології. Таким чином, численні фактори ризику ушкодження плаценти і зниження її бар'єрної функції — фактори ризику внутрішньоутробного інфікування. Хронічна інфекція у матері може стати причиною передачі інфекції плоду лише у разі імуносупресії матері. *Клініка та діагностика.* Внутрішньоутробне інфікування в ранній період фетального розвитку (від 9 до 29 тиж.) може призводити до загибелі плода, викидня, недоношеності, вродженої гідроцефалії. Класична тріада вродженого токсоплазмозу у вигляді гідроцефалії, хоріоретиніту і внутрішньочерепних кальцифікатів характерна для новонароджених, інфікованих у I триместрі вагітності. При більш пізньому інфікуванні перебіг вродженого токсоплазмозу може бути різноманітним: від безсимптомних, субклінічних форм до тяжких, що нагадують перебіг сепсису. Клінічно виражені форми характеризуються гарячкою, лімфаденітом, гепатоспленомегалією, гепатитом, менінгоенцефалітом, пневмонією, міокардитом. У подальшому у дітей, які перенесли вроджений токсоплазмоз, спостерігають затримку статомоторного і нервово-психічного розвитку, порушення слуху і зору, епілепсію, кардіоміопатії. Безсимптомні та субклінічні форми також можуть призвести до неврологічних відхилень, глухоти, зниження зору аж до сліпоті. Досить характерний розвиток внутрішньої гідроцефалії з внут

рішньочерепною гіпертензією, кардіоміопатій, лімфаденітів, гепатитів.

Для параклінічної діагностики вродженого токсоплазмозу застосовують лабораторні й інструментальні методи. Фактор високого ризику інфікування плода — виявлення у вагітних специфічних імуноглобулінів (Ig) М або сероконверсія (виявлення специфічних до токсоплазм антитіл уперше в період вагітності). У разі ранньої фетопатії при проведенні пренатального УЗД можна діагностувати затримку внутрішньоутробного розвитку, розширення шлуночкової системи мозку, вроджену гідроцефалію. Основний метод підтвердження вродженого токсоплазмозу

— виявлення специфічних антитіл методом імуноферментного аналізу (ІФА): специфічний IgM або значний приріст IgG у динаміці в парних сироватках. Прямим методом діагностики токсоплазмозу є виявлення генетичного матеріалу збудника методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в крові, спинномозковій рідині. При проведенні нейросонографії, комп'ютерної томографії мозку виявляють гідроцефалію, кальцифікати. При генералізованому ураженні органів змінюються біохімічні показники: білірубін, гепатоспецифічні ферменти. Диференційний діагноз. У разі важкого гострого перебігу генералізований токсоплазмоз необхідно диференціювати з сепсисом. З цієї метою проводять бактеріологічні дослідження та специфічні серологічні тести на токсоплазмоз, ураховують клінічну ефективність призначеного лікування. Для диференціації з TORCH-інфекціями іншої етіології застосовують прямі та непрямі методи ідентифікації збудників (ПЛР, ІФА). *Лікування.* Схеми лікування вродженого токсоплазмозу включають препарати піриметаміну

(тиндурин, дараприм, хлоридин) і сульфаніламід короткої дії. Піриметамін застосовують дозою 1 мг/кг на добу, сульфаніламід — 0,1 г/кг на добу протягом 5–7 днів. Курс лікування становить три цикли терапії з перервами між ними 7–14 днів. Можливе застосування комбінованих препаратів (фансидар). Призначення піриметаміну і сульфаніламідів комбінують із препаратами фолієвої кислоти (лейковарин). Профілактика ґрунтується на дотриманні вагітними загальних гігієнічних норм: забороняється вживати в їжу термічно необроблені м'ясні продукти, немиті овочі та фрукти, включаються запобіжні заходи при контакті з домашніми тваринами. Специфічні заходи передбачають серологічне обстеження жінок до- і в період вагітності. При первинному інфікуванні вагітній жінці призначають специфічне лікування.

Прогноз залежить від терміну інфікування, перебігу захворювання й адекватності терапії. Випадки летальності від гострого генералізованого вродженого токсоплазмозу трапляються дуже рідко. За відсутності своєчасної діагностики та специфічного лікування вродженого токсоплазмозу можлива інвалідизація дітей унаслідок ураження ЦНС, органів зору і слуху. **ВРОДЖЕНА КРАСНУХА** Визначення. Вроджена краснуха — це внутрішньоутробна інфекція, спричинена однойменним вірусом. Епідеміологія. Близько 85 % жінок репродуктивного віку мають імунітет до краснухи, бо переохворіли на цю недугу в дитинстві. Проведення профілактичних вакцинацій проти краснухи дозволяє підвищити відсоток серопозитивних жінок до 90–95 %. Інфікування плода виникає, якщо жінка вперше захворіла

на краснуху під час вагітності. Ризик інфікування визначається терміном гестації. Якщо первинне інфікування матері відбувається в перші 8–10 тиж. гестації, ризик множинних вад розвитку у плода сягає 80–90 %, а в період 12–16 тиж. гестації — від 10 до 30 %. Випадки вродженої краснухи при реінфекції вкрай рідкісні. Етіопатогенез. Вірус краснухи містить РНК і належить до родини *Togaviridae*, роду *Rudivirus*. Захворювання розповсюджується повітряно-крапельним шляхом або трансплацентарно. З-поміж великої кількості вірусів, здатних викликати ембріопатії та фетопатії, вірус краснухи має найбільшу тератогенну дію. Клініка та діагностика. Класична тріада, характерна для вродженої краснухи, трапляється не більше ніж у 20 % новонароджених із цією патологією: вроджена вада серця (відкрита артеріальна протока, стеноз легеневої артерії, дефект міжшлуночкової або міжпередсердної перегородки); ураження очей (глаукома, катаракта, хоріо-ретиніт); ураження органа слуху (нейросенсорна глухота). При вродженій краснусі розвивається хронічна персистуюча форма інфекції, внаслідок чого хвора дитина може бути джерелом інфекції протягом тривалого часу (до 3 років). Наслідком персистуючої вірусної інфекції може стати білково-енергетична недостатність, ураження печінки, ЦНС, ендокринної системи, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, імунодефіцит і дисплазія зубів. Параклінічну діагностику можна проводити у пренатальний період і після пологів. Методи пренатальної діагностики ґрунтуються на виявленні генетичного матеріалу або антигенів вірусу методом ПЛР у біоптатах ворсинок хоріона чи в амніотичній рідині, а також на визначенні специфічних IgM у крові плода, отриманій методом кордоцентезу. Діагноз вродженої краснухи підтверджують за допомогою виявлення специфічних IgM у сироватці крові новонародженого (відсутність специфічних IgM виключає діагноз вродженої краснухи). Також має значення персистенція низькоавідних специфічних IgG у новонароджених, збільшення титру специфічних IgG у динаміці. Діагноз можна також підтвердити шляхом виділення вірусу краснухи у фарингеальних мазках або в мазках із кон'юнктиви, спинномозкової рідини, сечі. Диференційний діагноз. Через наявність вроджених аномалій розвитку необхідно диференціювати краснуху з генетичною патологією. Діагноз вродженої краснухи підтверджують дані анамнезу (захворювання матері на краснуху під час вагітності, виявлення специфічних IgM) та лабораторного обстеження новонародженого (специфічні IgM або низькоавідні IgG, виділення вірусу краснухи з фарингеального секрету та сечі). *Лікування*. Специфічного противірусного лікування краснухи немає. Доцільність використання для

лікування краснухи препаратів імуноглобулінів людини поки не доведена. Здійснюють симптоматичне лікування всіх виявлених аномалій. *Профілактика.* Специфічну профілактику краснухи проводять за допомогою вакцинації живою атенуйованою вакциною відповідно до чинного календаря профілактичних щеплень. Щеплення проти краснухи здійснюють у віці 12 міс. комбінованою вакциною (кір, краснуха, епідемічний паротит). Дітям, що не були щеплені у 12 міс., щеплення можна починати у будь-якому віці. Друге щеплення треба проводити дітям у віці 6 років. За наявності моновакцини проти краснухи рекомендують робити щеплення дівчатам у віці 15 років. Щеплення проти краснухи за 3 міс. до передбачуваної вагітності рекомендують провести жінкам, що раніше не хворіли на краснуху і не були щеплені.

Етіопатогенез. Цитомегаловірус містить ДНК і належить до родини Herpes viridae. Назва вірусу пов'язана зі здатністю утворювати характерні гігантські клітини «око сови» в інфікованих тканинах. Вірус здатний до тривалого латентного існування в організмі людини. При розвитку станів, що призводять до зниження імунітету (ВІЛ-інфекція, застосування кортикостероїдів і цитостатиків), ЦМВ-інфекція може переходити з латентної в клінічно виражені форми. При пренатальному інфікуванні передача інфекції від матері до плода здійснюється трансплацентарно. Фактори, що призводять до ураження плаценти та зниження її бар'єрної функції, сприяють інфікуванню плода. При інтранатальному інфікуванні вірус потрапляє до плода при аспірації або заковтуванні навколоплідних вод, контакті з інфікованим секретомпологових шляхів матері. Внутрішньоутробне інфікування може призводити до невиношування вагітності, розвитку тяжких уражень плода, а також до безсимптомного носійства інфекції. Клініка та діагностика. Вроджена ЦМВ-інфекція здебільшого перебігає малосимптомно чи безсимптомно. Клінічні прояви інфекції залежать від гестаційного віку, у якому відбулося інфікування. Зараження на стадії бластогенезу (0–14 днів) призводить до загибелі зародка чи формування системної патології, подібної до генетичних захворювань. Інфікування в період ембріогенезу (15–75 днів) може спричинити викидень або вроджені вади розвитку. Для клінічних проявів ЦМВ-фетопатії найтипівішими є ММТ при народженні, геморагічне висипання, жовтяниця, гепатоспленомегалія, гепатит, енцефаліт, мікроцефалія, хоріоретиніт. Характерні також тромбоцитопенія й анемія. Віддалені наслідки внутрішньоутробного зараження ЦМВ можуть розвиватися

у дітей як з клінічно маніфестними, так і з латентними формами інфекції. Частота віддалених наслідків серед інфікованих дітей становить від 5 до 17 %. До них належать нейросенсорна глухота, епілепсія, дитячий церебральний параліч, хоріоретиніт, атрофія зорового нерва, затримка статомоторного і психічного розвитку, затримка мовного розвитку. Інтра- або постнатальне інфікування доношених новонароджених зазвичай призводить до латентної інфекції. Інкубаційний період захворювання — 3 тиж. і більше. Характерні гепато- та спленомегалія, лімфаденопатія, жовтяниця, інтерстиційна пневмонія, анемія. Особливо тяжко перебігає ЦМВ-інфекція у недоношених дітей. Одним із шляхів зараження недоношених дітей, народжених серонегативними матерями, може бути

інфікування внаслідок гемотрансфузії. У дітей із вродженою ЦМВ-інфекцією вірус у високих титрах виділяється із сечею, слиною та в інших біологічних рідинах і секретах, що дозволяє використовувати прямі методи ідентифікації збудника (вірусологічне дослідження з визначенням характерної цитопатичної дії в культурах клітин, виявлення антигенів і генетичного матеріалу методом ПЛР). Застосовують серологічне дослідження — визначення специфічних IgM у новонародженого є одним із важливих лабораторних критеріїв вродженої ЦМВ-інфекції. Титри IgG досліджують у динаміці через 14–21. день (парні сироватки) і порівнюють із результатом серологічного обстеження матері. Для вірного трактування результатів серологічних досліджень їх необхідно проводити до введення препаратів крові й імуноглобулінів. Для визначення ступеня тяжкості ЦМВ-інфекції застосовують додаткові обстеження — нейросонографію, комп'ютерну томографію (для виявлення внутрішньочерепних кальцифікатів), рентгенографію трубчастих кісток та органів грудної порожнини, біохімічне дослідження функцій печінки, вивчення функцій зорового та слухового аналізаторів. Диференційний діагноз. При генералізованій формі ЦМВ-інфекції з гострим тяжким перебігом виникає необхідність диференціювання з неонатальним сепсисом. Уточнення діагнозу ґрунтується на бактеріологічних (для виключення бактеріємії) і специфічних серологічних і вірусологічних методах (для підтвердження ЦМВ-інфекції).

Лікування. Протівірусні препарати, що застосовують для лікування ЦМВ-інфекції у дорослих (ганцикловір, фоскарнет), через їхню високу токсичність не призначають новонародженим. Для лікування ЦМВ-інфекції у новонароджених використовують імуноглобулін антицитомегаловірусний, який вводять по 0,5 мл внутрішньом'язово тричі з інтервалом 2–3 дні, а також інтерферон-альфа 2b (віферон) по 150 000 МО на добу з 12-годинною перервою (курси лікування і

перерви між курсами — 5 днів, рекомендується провести 2–3 курси). Профілактика. Противірусні препарати (ганцикловір, фоскарнет) не використовують для лікування ЦМВ-інфекції у вагітних через їхню токсичність, тому запобігти розвитку симптомів цієї інфекції неможливо. Діти з підтвердженою ЦМВ-інфекцією можуть бути джерелом зараження для оточуючих, тому вагітним не рекомендують доглядати за інфікованими дітьми.

Визначення. *Герпетична інфекція* — це внутрішньоутробна інфекція, спричинена вірусом простого герпесу.

Епідеміологія. Інфекція, зумовлена вірусом простого герпесу, дуже поширена серед дорослих. Вірус простого герпесу I типу (HSV-I) частіше є збудником лабіального герпесу, інфікування зазвичай відбувається в дитячому віці контактним або повітряно-крапельним шляхами. Інфекція, спричинена вірусом простого герпесу II типу (HSV-II), як правило, передається статевим шляхом.

Характерна риса герпетичної інфекції — суб

клінічний або латентний перебіг захворювання з можливою реактивацією за певних умов. Антенатальне інфікування — причина герпетичної інфекції приблизно у 5 % новонароджених. Переважна більшість новонароджених інфікується в період пологів або після них. Через це фактором високого ризику інтранатального інфікування плода є первинне захворювання або загострення генітального герпесу у матері в останні

тижні вагітності. Частота неонатального герпесу — 20–40 на 100 000 новонароджених. Етіопатогенез. Вірус простого герпесу належить до родини герпес-вірусів. Для людини патогенними є два типи вірусу — HSV-I та HSV-II. У новонароджених тяжке генералізоване захворювання з високим рівнем летальності частіше викликає HSV-II, разом із тим, ізольовані герпетичні енцефаліти переважно зумовлені HSV-I. Інфікування плода і новонародженої дитини може відбуватися в антенатальному, інтранатальному і неонатальному періодах. Антенатальне інфікування спричинюється гематогенним шляхом і через навколоплідні води, які найчастіше заражаються висхідним шляхом унаслідок передчасного розриву навколоплідних оболонок. Інфікування плода відбувається переважно у пологах через контакт плода з інфікованим секретом із статевих шляхів матері. Можливе і постнатальне зараження новонародженого від батьків або персоналу з герпетичними ураженнями на шкірі або слизових оболонках. *Класифікація.* Розрізняють три клінічні форми неонатального герпесу: локалізовану форму з ураженням шкіри, слизових оболонок рота і очей; генералізовану форму; герпетичне ураження ЦНС (менінгоенцефаліт, енцефаліт). Клініка та діагностика. Безсимптомний перебіг інфекції трапляється рідко. У типових випадках ураження шкіри і

слизових оболонок з'являється на 5–14-й день життя. При антенатальному інфікуванні патологічні зміни на шкірі та слизових оболонках виявляються безпосередньо після народження. Характерне висипання розміром 1,5–2 мм на фоні еритеми та набряку. Після розриву пухирців з'являються ерозії з гладеньким дном. Коли ерозії підсихають, утворюються кірочки, після відпадиння яких залишається еритема або пігментація. Герпетичне ураження очей спричинює появу кератокон'юнктивіту, увеїту, хоріоретиніту; ускладненнями ураження

очей при герпетичній інфекції є виразка і помутніння рогівки, атрофія зорового нерва. За відсутності своєчасного специфічного лікування більше ніж у 50 % випадків відбувається генералізація процесу. Розвиток клініки герпетичного енцефаліту чи менінгоенцефаліту частіше спостерігається на 2–3-му тижні життя, але можливий і більш ранній початок захворювання. Характерні пригнічення функцій ЦНС, що чергуються з епізодами підвищення збудливості, тремором, гіперестезією. Може бути підвищення температури тіла, відмова від їжі. Надалі розвивається клініка тяжкого набряку мозку з тонічно-клонічними судомами, що важко купіруються. За відсутності раннього початку специфічної протигерпетичної терапії віддаленими наслідками ураження ЦНС є атрофічний процес у головному мозку, поренцефалія, кісти, гідроцефалія з грубою затримкою

нервово-психічного розвитку. Клініка генералізованої (дисемінованої) форми недуги зазвичай маніфестує в кінці 1-го або на 2-му тижні життя, але може проявлятися і з перших днів після народження. Симптоми захворювання неспецифічні, нагадують тяжкий бактеріальний неонатальний сепсис. Спостерігається прогресуюче погіршення загального стану дитини, порушення терморегуляції, респіраторні розлади, пригнічення функції ЦНС, виражені порушення гемодинаміки і мікроциркуляції. Швидко розвивається поліорганна дисфункція (ураження печінки, легень, нирок, надниркових залоз, ДВЗ-синдром, гіпоглікемія, гіпербілірубінемія). Більш ніж у половини дітей із генералізованою формою герпесвірусної інфекції відбувається ураження ЦНС. Специфічні ураження шкіри та слизових оболонок

трапляються приблизно у 20 % випадків. Лікування інфекції, зумовленої вірусом простого герпесу, проводиться препаратом ацикловір, раннє застосування якого забезпечує сприятливий прогноз. Новонародженим, незалежно від форми захворювання, призначають ацикловір дозою 60 мг/кг тричі на добу шляхом повільної (протягом 1 год) внутрішньовенної інфузії. Тривалість курсу терапії ацикловіром визначається формою захворювання: лікування локалізованого ураження шкіри і слизових оболонок проводять 10–14 днів, а

менінгоенцефаліту і генералізованої форми інфекції — протягом 14–21 дня. При офтальмогерпесі, крім парентерального введення ацикловіру, доцільно призначати мазь для очей, яка містить ацикловір. Профілактика. Профілактику герпетичної інфекції у новонароджених здійснюють за допомогою своєчасного виявлення і лікування вагітних із генітальним герпесом, а також вибору раціональної тактики розродження. За наявності в анамнезі первинного клінічного епізоду генітального герпесу в період вагітності більше ніж за 6 тиж. до пологів можливе розродження через природні пологові шляхи. Жінкам із первинним клінічним епізодом генітального герпесу менше ніж за 6 тиж. до пологів показане проведення планового кесаревого розтину до розриву навколоплідних оболонок або не пізніше, ніж упродовж 4 год після вилиття навколоплідних вод. У цьому разі ризик захворювання на неонатальний герпес зменшується у 10 разів. У зв'язку з можливістю інфікування дітей після народження не можна допускати до догляду за новонародженими дорослих із клінічними проявами герпетичної інфекції.

4. Критерії визначення, етіологічні фактори, патогенетичні ланки розвитку, принципи диференційної діагностики, лікування та профілактики бактеріальних інфекцій новонароджених.

Визначення. Імпетиго — це група поверхневих шкірних інфекцій.

Епідеміологія. Близько 30 % людей у загальній популяції є носіями золотистого стафілокока, який колонізує присінок носа. Такий резервуар потенційної інфекції створює передумови для нозокоміальної передачі патогенних штамів через руки. Люди з проявами стафілококової інфекції дуже контагіозні, однак захворювання може передаватися і від безсимптомних носіїв. У пологових будинках можливі епідемічні спалахи бульозного імпетиго внаслідок передачі інфекції через білизну.

Етіопатогенез. Імпетиго зумовлене золотистим стафілококом, стрептококом групи А чи обома мікроорганізмами. Найчастіше збудником везикулярного ураження шкіри (бульозного імпетиго) є токсигенний штам коагулазопозитивного гемолітичного золотистого стафілокока. Локальна продукція епідермолітичного токсину зумовлює ураження зернистого шару епідермісу. У розвитку захворювання важливу роль відіграє особлива реактивність шкіри новонароджених, що призводить до утворення пухирців у відповідь на дію бактеріального токсину. Класифікація. Виділяють доброякісну (везикулопустульоз) та злоякісну (пухирчатка) форми

бульозного імпетиго новонароджених. **Клініка та діагностика.** Інкубаційний період захворювання — від 1 до 10 днів. При доброякісній формі на 3–6-й

день життя або пізніше з'являються пухирці або пустули на еритематозному фоні. Найтипівіша локалізація уражень шкіри — ділянки тулуба, кінцівок, шкірних складок. Можлива розповсюдженість пухирців на слизові оболонки рота, носа, очей і геніталій, де вони швидко розриваються з утворенням ерозій. Морфологічні елементи висипань розміщені поверхнево, не згруповані, діаметр їх зазвичай не перевищує кількох міліметрів. Симптом Нікольського негативний. Стан дітей задовільний або середньотяжкий, можлива субфебрильна температура, збудженість або помірна кволість. Маса тіла не збільшується.

Злоякісна форма — пухирчатка новонароджених — більш характерна для слабких, недоношених дітей. Висипання розповсюджені на більшій площі, діаметр в'ялих пухирців сягає 2–3 см. Симптом Нікольського може бути позитивним. Стан новонароджених тяжкий унаслідок інфекційного токсикозу, температура підвищена до фебрильних значень. Для цієї форми захворювання характерний рецидивний перебіг. Тривалість недуги — 3–5 тиж. Діагноз підтверджується бактеріоскопічним методом із виявленням грампозитивних коків у мазках вмісту пухирців і пустул. Проводять також бактеріологічне дослідження вмісту пухирців і крові з визначенням чутливості збудників до антибіотиків. Клінічний аналіз крові виявляє лейкоцитоз із нейтрофілією та зміщенням лейкоцитарної форми вліво до юних форм, можуть бути анемія, еозинофілія. Диференційний діагноз проводять із сифілітичною пухирчаткою новонароджених і вродженим епідермолізом, які можна виявити з народження. За наявності сифілітичної пухирчатки пухирці на інфільтрованій основі зазвичай локалізовані на долонях, підошвах і сідницях. Характерні інші симптоми раннього вродженого сифілісу: сифілітичний риніт, папули, дифузна інфільтрація Гохзингера, гепатоспленомегалія, ознаки ураження ЦНС, хоріоретиніт, ураження довгих трубчастих кісток. У секреті пухирців методом бактеріоскопії виявляють бліді трепонеми. Позитивні результати комплексу серологічних реакцій на сифіліс. Вроджений епідермоліз характеризується локалізацією пухирців на багатьох ділянках шкіри новонароджених (голова, плечі, нижні кінцівки). Пухирців небагато, вони можуть бути поодинокими. Симптоми запалення відсутні або слабо виражені. При дистрофічній формі вродженого бульозного епідермолізу наявні дистрофічні ураження нігтів і волосся.

Лікування. Госпіталізація до відділення патології новонароджених обов'язкова. Показана антибактеріальна терапія пеніциліназостійкими антибіотиками упродовж 7–10 днів. За наявності

інфекційного токсикозу проводять інфузійну терапію глюкозоелектролітними розчинами. Шкірні елементи обробляють 1–2%-ми розчинами діамантового зеленого, анілінових барвників, фукорцином. *Профілактика* передбачає визначення груп ризику серед вагітних та їх лікування; дотримання санітарно-епідеміологічного режиму лікувальних установ і правил догляду за новонародженими. Ефективний засіб — санація персоналу перинатальних установ, які є носіями стафілокока.

Ретельне миття рук із використанням хлоргексидину дозволяє запобігти нозокоміальному поширенню інфекції. *Прогноз* при доброякісній формі захворювання й адекватній терапії — сприятливий. Одужання відбувається через 2–3 тиж. При злоякісній формі, особливо з септичними ускладненнями, прогноз може бути поганий.

Визначення. Ексфоліативний дерматит Ріттера є злоякісним різновидом піококового пемфігоїду. Епідеміологія. Така ж, як у випадку бульозного імпетиго. *Етіопатогенез.* Етіологію захворювання найчастіше пов'язують зі стафілококом 2-ї фагової групи, фаготипом 71 або 71/55, що продукує екзотоксин-ексфоліатин. У деяких випадках етіологія комбінована — стафілококово-стрептококова. Патогенетичні механізми ідентичні таким при пухирчатці новонароджених. *Класифікація.* Виділяють три стадії хвороби — еритематозну, ексфоліативну та регенеративну. *Клініка та діагностика.* Захворювання починається з почервоніння та тріщин шкіри навколо рота або біля пупка (еритематозна стадія). При потягуванні за обривки епідермісу навколо ерозій відбувається його відшарування у межах візуально здорової шкіри (позитивний симптом Нікольського). Ексудативна стадія — процес за 1–3 дні розповсюджується на все тіло дитини, що нагадує опік 2-го ступеня. Регенеративна стадія характеризується зменшенням гіперемії та набрякlostі шкіри, відбувається епітелізація ерозивної поверхні без утворення рубців. У розпалі захворювання стан новонароджених тяжкий або вкрай тяжкий, виражені інфекційний токсикоз, фебрильна гарячка, симптоми ексікозу через випіт ексудату. Захворювання часто ускладнюється пневмонією, отитом, омфалітом, ентероколітом, пієлонефритом, флегмоною та сепсисом.

Нині хворих із тяжкими формами ексфоліативного дерматиту можна спостерігати порівняно рідко. Зазвичай це абортивна форма хвороби, яка характеризується пластинчастим злущуванням і незначною гіперемією шкіри, ерозій не виникає. Загальний стан хворих задовільний або середньої тяжкості. Лабораторні дослідження ідентичні таким при бульозному імпетиго. Диференційний діагноз. Дані анамнезу дозволяють виключити опіки. Також диференційний діагноз проводять із бульозним імпетиго та

сифілітичною пухирчаткою. Десквамативна еритродермія Лейнера можлива у більш старших дітей, вона починається з аногенітальної ділянки шкіри або великих складок, проявляється еритематозно-ексfolіативними змінами без утворення пухирів. Осередки ураження розташовані на тулубі, обличчі, волосистій частині голови, поступово досягають найбільших проявів до 2 міс. життя, а потім десквамативна еритродермія регресує. При себорейній екземі ерозивні ділянки менш яскраво виражені, осередки ураження мають жовтуватий відтінок. Бульозна форма вродженої іхтіозоформної еритродермії виникає ще до на-

родження, характерна генералізована еритродермія із наявністю пухирів, ерозій, виразок (особливо виражених на місці травм), гіперкератоз долонь і підошов поряд із аномаліями кісток, зубів, зниженням інтелекту; перебігає на фоні нормальної температури, інтоксикація та зміни в клінічному аналізі крові відсутні. Лікування. Госпіталізація обов'язкова. Показана антибактеріальна терапія пеніциліназостійкими антибіотиками, при виявленні стійких до цефалоспоринових штамів стафілокока призначають ванкоміцин або лінезолід. У комплексі лікування використовують імунозамісну терапію (імуноглобулін людини антистафілококовий). З

метою дезінтоксикації та корекції гомеостазу проводять інфузійну терапію глюкозо-електролітними розчинами. У топічній терапії використовують компреси з алюмінію ацетатом, стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду з додаванням 0,1%-го розчину срібла нітрату, а також 0,5%-й розчин калію перманганату. У стадії регенерації застосовують пом'якшувальні креми із 0,1%-м вітаміном А та ін. Для підсушування се-

розного вмісту призначають присипку з 5%-го цинку оксиду з тальком. Неуражені ділянки шкіри намазують 1–2%-ми водними розчинами анілінових барвників. *Профілактика* така ж, як при бульозному імпетиго.

5. Критерії визначення, етіологічні фактори, патогенетичні ланки, принципи диференційної діагностики, лікування та профілактика сепсису у новонароджених.

Визначення. Сепсис — це генералізований ациклічний інфекційний процес, викликаний умовно-патогенною бактеріальною флорою, на фоні дисфункції імунної системи організму із розвитком осередку (осередків) гнійного запалення, бактеріємії та системної запальної відповіді. *Епідеміологія.* Сепсис — одна з важливих причин захворюваності та смертності новонароджених і дітей малюкового віку. Частота сепсису становить 2–10

на 1000 народжених. У відділеннях інтенсивної терапії новонароджених цей показник сягає 14 % (від 8,6 % серед доношених до 25 % серед недоношених із гестаційним віком 28–31 тиж.). Серед дітей із масою тіла при народженні 500–750 г сепсис є причиною смерті у близько 33 % випадків. Фактори ризику неонатального сепсису розподіляють так: материнські — передчасні пологи, загроза переривання вагітності, попередні медичні аборти, переношування, урогенітальні інфекції, безплідність, ВІЛ-інфекція, колонізація матері стрептококом групи В, фебрильна гарячка у пологах і в ранньому післяпологовому періоді, хоріоамніоніт; акушерські — тривалий (понад 12 год) інвазивний моніторинг, передчасний

розрив плодових оболонок, тривалість безводного періоду більше 24 год; пов'язані зі станом новонародженого — низька маса тіла при народженні, оцінка за шкалою Апгар менше 6 балів; медичні маніпуляції у новонародженого — реанімаційні заходи при народженні, порушення цілості шкіри, катетеризація центральних або периферійних вен протягом 5 днів і більше, повне парентеральне харчування, інтубація трахеї,

ШВЛ протягом 48 год і більше; несприятлива епідеміологічна ситуація у відділенні. Етіопатогенез. Спектр найбільш імовірних збудників визначається часом інфікування (антенатальне, інтранатальне або постнатальне) і локалізацією вхідних воріт. Протягом останніх

десятиліть частота грампозитивних і грамнегативних умовно-патогенних мікроорганізмів у загальній етіологічній структурі сепсису новонароджених стала приблизно однаковою. Проте для антенатального й інтранатального інфікування найхарактерніші такі бактерії, як стрептококи групи В, а також *E. coli* та інші представники кишкової грамнегативної флори. При більш пізньому розвитку сепсису зменшується роль стрептококів групи В, але значно збільшується частка таких мікроорганізмів, як *E. coli*, *St. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* spp. Та *Enterobacter* spp. Особливо зросла роль грамнегативних збудників неонатального сепсису у пацієнтів відділення інтенсивної терапії, що знаходяться на ШВЛ і парентеральному харчуванні, а також у хворих із хірургічною патологією. В етіологічній структурі сепсису, що розвинувся

після народження, важливою є локалізація вхідних воріт інфекції: в етіології шкірного і пупкового сепсису основна роль належить стафілококам і β -гемолітичним стрептококам групи А.

Певна закономірність відзначається і в етіологічній структурі нозокоміального сепсису залежно від вхідних воріт інфекції: до виникнення катетеризаційного сепсису призводять переважно метицилінрезистентні

стафілококи або асоціації стафілококів і грамнегативної флори з грибами роду *Candida*; при абдомінальному сепсисі актуальні такі збудники, як ентеробактери й анаероби. Віруси, найпростіші, гриби, атипичні мікроорганізми (хламідії, мікоплазми, уреаплазми) спричинюють інфікування плаценти, розвиток внутрішньоамніальної інфекції й інтранатальне зараження плода, проникнення умовно-патогенних бактерій і бактеріємії, сприяючи таким чином розвитку сепсису плода і новонароджених. *Патогенез сепсису* — наявність первинного осередку запалення, неспроможність протиінфекційного захисту організму й агресивність бактеріальних агентів, що призводить до проникнення мікроорганізмів у системний кровотік хворого та розвитку бактеріємії. Бактеріальна антигенемія і токсемія — пускові фактори каскадних захисних реакцій організму, які називаються системною запальною відповіддю. Дисфункція імунної системи пов'язана із взаємодією ендотоксинів грамнегативних мікробів і суперантигенів грампозитивних мікробів із клітинами імунної системи, у першу чергу макрофагами і моноцитами. У результаті цього відбувається активація одних цитокінів і пригнічення синтезу інших, тобто створюється «цитокіновий каскад». У патогенезі сепсису важливим є підвищення продукції фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α), інтерлейкінів 1, 6, 8 (IL-1, IL-6, IL-8), лейкотрієнів, а також пригнічення синтезу α -інтерферону. Внаслідок неконтрольованої продукції цитокінів відбувається ушкодження клітинних мембран, у тому числі мембран судинного епітелію, і це лежить в основі як системної запальної відповіді, так і поліорганної дисфункції. Певна роль у патогенезі сепсису належить також системі комплементу, оксиду азоту, вільним радикалам і простагландинам. Класифікація неонатального сепсису враховує термін і шлях інфікування, етіологію, вхідні ворота інфекції, основні клінічні синдроми та тяжкість перебігу захворювання. За часом появи перших клінічних проявів хвороби виділяють ранній і пізній неонатальний сепсис. За етіологією розрізняють грампозитивний і грамнегативний сепсис. Після виділення збудника сепсис ідентифікують як: стрептококовий, стафілококовий, колібацилярний, псевдомонадний, змішаної етіології і т. ін. За видом вхідних воріт інфекції сепсис розрізняють як пупковий, легеневий, кишковий, шкірний, катетеризаційний тощо. Тяжкість перебігу захворювання і провідні клінічні синдроми лежать в основі визначення таких форм перебігу хвороби: бактеріємія, синдром системної запальної відповіді, сепсис, тяжкий сепсис, септичний шок, поліорганна недостатність. Клініка та діагностика. Для клінічної картини сепсису, незалежно від його форми, характерна виражена тяжкість загального стану новонародженого. Вона проявляється порушенням

терморегуляції (у доношених частіше гарячка, у недоношених — тенденція до гіпотермії), швидко прогресує синдром пригнічення ЦНС. Характерні: блідий або сірий колір шкіри, часто з гемо рагіями, ділянками склереми; «мармуровість» шкіри, акроціаноз; набряки. У ранньому неонатальному періоді можуть виникати швидко прогресуюча жовтяниця та спонтанна кровоточивість. Типові серцева та дихальна недостатність, іноді без інфільтративних змін на рентгенограмі. Також характерними є збільшення печінки і селезінки, здуття живота, зригування, анорексія, дисфункція шлунково-кишкового тракту, аж до парезу кишок, відсутність набування маси тіла. Може спостерігатися виразковонекротизуючий ентероколіт. При прогресуванні захворювання розвиваються ДВЗ-синдром, септичний шок, поліорганна недостатність. *Клінічні методи діагностики* неонатального сепсису доповнюють параклінічними методами. Виділення збудника при мікробіологічному дослідженні — важлива складова підтвердження діагнозу сепсису. Обов'язковим попереднім етапом є бактеріоскопія мазків крові, сечі, спинномозкової рідини із забарвленням за Грамом, що дозволяє при ідентифікації збудника на ранніх етапах лікування обрати раціональну схему антибіотикотерапії. Мікробіологічному дослідженню підлягають кров (обов'язково), сеча, ендотрахеальний секрет, виділення із септичних осередків (за їх наявності) та спинномозкова рідина (за наявності клінічних ознак менінгіту). Ідентифікація збудника супроводжується визначенням його чутливості до антибіотиків. До лабораторних критеріїв синдрому системної запальної відповіді у новонароджених належать: лейкоцитоз (більше 25 Г/л) або лейкопенія (менше 5 Г/л); нейтрофіліоз (більше 10 Г/л) або нейтропенія (менше 2 Г/л); зміщення лейкоцитарної формули вліво (сумарна кількість незрілих форм нейтрофілів перевищує 20 %); тромбоцитопенія (менше 100 Г/л); підвищення рівня С-реактивного білка у сироватці крові більше 6 мг/л; підвищення рівня прокальцитоніну у сироватці крові більше 2 нг/мл; підвищення рівня ІЛ-8 у сироватці крові більше 100 нг/мл. При розвитку поліорганної недостатності виявляють ознаки метаболічного ацидозу та зміни основних біохімічних показників — глюкози крові, білірубіну, загального білка та білкових фракцій, показників азотистого обміну, гепатоспецифічних ферментів тощо. Для уточнення наявності септичних осередків використовують інструментальні методи — рентгенографію, нейросонографію, ЕКГ, ехокардіографію, УЗД органів черевної порожнини. Диференційний діагноз проводиться між сепсисом, тяжкими гнійно-запальними локалізованими інфекціями (перитоніт, менінгіт, гематогенний остеомієліт, гнійно-деструктивна пневмонія, некротизуючий

ентероколіт новонароджених). На відміну від сепсису, для них притаманна така залежність: наявність гнійного осередку супроводжується ознаками системної запальної відповіді, після його санації купірується системна запальна реакція. Для сепсису, на відміну від тяжкої локалізованої інфекційної патології, характерні ранній розвиток органної недостатності, порушення гемодинаміки та перфузії тканин. *Лікування.* Дитину з підозрою на сепсис або з підтвердженим діагнозом сепсису необхідно госпіталізувати у відділення патології новонароджених або у відділення інтенсивної терапії (залежно від тяжкості стану). Терапію сепсису проводять одночасно у двох напрямках: етіотропна терапія, що включає системну антибіотикотерапію та санацію первинного або метастатичних осередків інфекції (за необхідності), і патогенетична терапія, спрямована на корекцію порушень гомеостазу, у тому числі імунної системи й органної дисфункції. Вибір антибіотиків для лікування неонатального сепсису визначається такими факторами: імовірність інфікування певним збудником з урахуванням факторів ризику, шляху інфікування та клініки захворювання і чутливістю потенційних або певних збудників до антибіотиків. *Етіотропна терапія* починається з емпіричного підбору антибіотиків, після одержання результатів бактеріологічного дослідження та за відсутності ефекту від лікування вона може бути змінена. Згідно з рекомендацією Міжнародної септикологічної асоціації (Маастрихт, 1995), 2 при септичних ураженнях середньої тяжкості для стартової антибіотикотерапії рекомендують комбінацію цефалоспоринів III покоління (цефтазидим, цефтріаксон, цефоперазон) і аміноглікозидів III покоління (нетилміцин, амікацин). При тяжкому сепсисі, септичному шоці, полі органній недостатності лікування починають із цефалоспоринів IV покоління (цефепім), монобактамів (азтреонам), карбапенемів (іміпенем/целастатин, меропенем). Після ідентифікації збудника вибір схеми антибіотикотерапії або її корекція визначаються його чутливістю. При висіві метицилінрезистентних стафілококів призначають ванкоміцин або лінезолід. При лікуванні сепсису, спричиненого антибіотикорезистентними штамми грамнегативних бактерій (часто трапляється резистентність до цефалоспоринів III покоління), призначають іміпенем/целастатин або меропенем, азтреонам або тикарциліну клавуланат. Через 48–72 год за клінічними ознаками оцінюють ефективність призначеної схеми антибіотикотерапії. За достатньої клінічної ефективності препаратів немає необхідності у їх заміні, більш виправданим є застосування ефективної схеми до 3 тиж. (тривалість курсу аміноглікозидів — до 10 діб). Необхідність подальшого лікування оцінюється на підставі даних клінічних і лабораторних показників. Середня тривалість антибіотикотерапії неонатального сепсису

становить 4 тиж. Імунна терапія сепсису новонароджених — це, насамперед, замісна терапія препаратами імуноглобулінів для внутрішньовенного введення. Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення застосовується дозою 4–8 мл/кг (0,2–0,4 г/кг) 1–3 рази, кількість введень залежить від тяжкості процесу. Курсова доза не повинна перевищувати 2 г/кг маси тіла. У комплексній терапії сепсису використовують інтерферон-альфа 2b ректально по 150 000 МО на добу з 12-годинною перервою, 2–3 курси лікування, перерви між курсами — 5 днів. Забезпечення гемодинамічної стабільності й оксигенації тканин включає: своєчасне й ефективне збільшення об'єму циркулюючої крові, підтримку адекватної гемодинаміки на основі контролю артеріального тиску, серцевої діяльності та діурезу шляхом проведення інфузійної терапії, введення допаміну; респіраторну підтримку шляхом інгалаційної оксигенотерапії, за показаннями — ШВЛ. Зниженню рівнів прозапальних цитокінів сприяють глюкокортикоїди. Профілактика неонатального сепсису базується на адекватному веденні вагітних із групи ризику, профілактиці невиношування, своєчасному лікуванні осередків інфекції у вагітних. *Профілактика* нозокоміального сепсису новонароджених ґрунтується на дотриманні санітарноепідеміологічного режиму перинатальних установ, своєчасному й ефективному лікуванні локальних інфекцій у дітей. *Прогноз* залежить від форми, тяжкості перебігу сепсису, гестаційного віку та преморбідного стану новонароджених. Летальність при ранньому неонатальному сепсисі становить близько 30–40 %, при пізньому — близько 20 %. Розвиток тяжкого сепсису, септичного шоку та поліорганної дисфункції значно погіршує прогноз — летальність при цьому сягає 50 % і навіть вище. Діти, які перенесли неонатальний сепсис, у подальшому часто мають такі проблеми, як дисбіоз, анемія, білково-енергетична недостатність, наслідки неонатальної енцефалопатії.

Матеріали щодо активації аспірантів під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо (за необхідності).

Загальне матеріальне та навальньо-методичне забезпечення лекції: комп'ютерне обладнання, мультимедійна презентація, манекен новонародженої дитини.

Питання для самоконтролю:

1. Визначення TORCH-інфекції.
2. Клініка, діагностика, лікування та профілактика вродженого токсоплазмозу, вродженої краснухи, вродженої ЦМВ-інфекції, спричиненої вірусом простого герпесу.

3. Гнійно-запальні захворювання шкіри та підшкірної основи у новонароджених: етіопатогенез, класифікація, клініка, діагностика, диференційна діагностика, лікування, профілактика, прогноз.

4. Сепсис новонароджених: етіологія, патогенез, класифікація, клініка, діагностика, диференційна діагностика, лікування, профілактика, прогноз.

Список використаних джерел:

Основна:

1. Неонатологія: підручник: у 3 т. / [Т. К. Знаменська, Ю. Г. Антипкін, М. Л. Аряєв та ін.]; за ред. Т. К. Знаменської. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. – Т. 2. – 456 с. ISBN 978-617-7937-00-4; <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/27824>.
2. Педіатрія Навчальний посібник у двох томах за ред. М.Л.Аряєва, Н.В.Котової. – Т.1. Неонатологія. Гематологія. Ендокринологія. – Одеса.: ОНМедУ. – 2014. – 155 с.
3. Педіатрія. Диференційна діагностика. Невідкладні стани. М.Л.Аряєв, Н.В.Котова, О.О. Зелінський [та інш.]; за редакцією Аряєва М.Л., Котової Н.В. Одеса : ОНМедУ. – 2017. – 280 с.

Додаткова:

1. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят», НАМНУ, Асоціація неонатологів України, Державний експертний центр МОЗ України, 2017. – 66 с.
2. Новий клінічний протокол реанімаційної та післяреанімаційної допомоги новонародженим. Реанімація новонароджених. Поновлення настанови Американської кардіологічної асоціації щодо серцево-легеневої реанімації та невідкладної серцево-судинної допомоги 2015 року. Наказ МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 року «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751».

Електронні інформаційні ресурси:

1. <http://moz.gov.ua> – Міністерство охорони здоров'я України
2. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-14092021--1945-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-medichnoi-dopomogi-integrovane-vedennja-hvorob-ditjachogo-viku>
3. www.dec.gov.ua/mtd/home/ - Державний експертний центр МОЗ України
4. www.oapn.od.ua - ГО "Одеська Асоціація лікарів-педіатрів та неонатологів"
5. www.who.int – Всесвітня організація охорони здоров'я
6. www.ama-assn.org – Американська медична асоціація / American Medical Association

7. <https://www.facebook.com/AmericanMedicalAssociation/>
8. www.gmc-uk.org - General Medical Council (GMC)
9. <http://bma.org.uk> – Британська медична асоціація
10. www.bundesaerztekammer.de – Німецька медична асоціація
11. International Pediatric Association (IPA)
https://www.who.int/workforcealliance/members_partners/member_list/ipa/en/
12. <http://pediacalls.com/e-books/nelson-textbook-of-pediatrics-21st-edition/>