

DOI: 10.26693/jmbs05.02.029  
УДК 616.94-053.31-076 (048.8)

Косенко К. О.

## НЕОНАТАЛЬНИЙ СЕПСИС: СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ДІАГНОСТИКИ

Харківська медична академія післядипломної освіти,  
Україна

kosenko.kateryna16@gmail.com

Неонатальний сепсис є однією з найбільш актуальних і дискусійних проблем сучасної неонатології. Незважаючи на удосконалення терапевтичних стратегій, сепсис залишається провідною причиною захворюваності і смертності в неонатальному періоді, особливо серед передчасно народжених дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні. Своєчасна діагностика неонатального сепсису є складним завданням через відсутність специфічної клінічної картини захворювання і недостатню діагностичну цінність існуючих лабораторних тестів. На сьогоднішній день жоден з лабораторних маркерів не характеризується високим рівнем діагностичної значущості для того, щоб використовувати його в якості єдиного критерію точної діагностики сепсису у новонароджених, тому дане захворювання слід діагностувати комплексно, лише з урахуванням клінічних даних і результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження. Розширення комплексної діагностичної панелі неонатального сепсису дозволить на ранніх етапах захворювання прогнозувати розвиток синдрому системної запальної відповіді і поліорганної дисфункції, що, в результаті, допоможе вибрати оптимальну тактику ефективної антибактеріальної терапії. Актуальним є пошук нових сучасних тестів, що можуть мати клінічне значення для діагностики, прогнозування та ефективності проведеної терапії. У статті наведений огляд міжнародних досліджень, присвячений визначенню ефективності нового маркера сепсису- тригерного рецептора, що експресується на мієлоїдних клітинах 1 типу, для ранньої діагностики та моніторингу неонатального сепсису, відображені відомості щодо статистичної цінності тесту – чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного і негативного результату. Наводяться дані про те, що визначення розчинної форми тригерного рецептору, що експресується на мієлоїдних клітинах, має високу чутливість і специфічність для дискримінації між неонатальним сепсисом та неінфекційними критичними станами у новонароджених. Аналіз літературних даних дозволяє стверджувати, що

визначення тригерного рецептору, що експресується на мієлоїдних клітинах, має ранню діагностичну та прогностичну цінність, що дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування з метою удосконалення діагностики неонатального сепсису, і, як наслідок, зниження рівня летальності та розвитку віддалених несприятливих наслідків від даного захворювання. Доцільно проведення подальших масштабних досліджень, спрямованих на визначення референтних значень змісту розчинної форми рецептора в сироватці крові новонароджених з урахуванням гестаційного терміну і маси тіла при народженні.

**Ключові слова:** неонатальний сепсис, діагностика, тригерний рецептор, що експресується на мієлоїдних клітинах- 1 типу, передчасно народжені діти.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Представлена стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти в межах виконання НДР «Вивчення особливостей перебігу патології новонароджених на етапі сучасного розвитку перинатальної допомоги в Харківському регіоні», № державної реєстрації 0116U004791.

**Вступ.** Однією з найбільш значущих і складних проблем сучасної неонатології є своєчасна діагностика неонатального сепсису (НС) [1, 2]. Динамічна зміна епідеміологічної ситуації, неспецифічність клінічної картини та відсутність ідеального діагностичного тесту обумовлюють високий рівень летальності, особливо в когорті передчасно народжених дітей [3, 4]. В умовах сучасних наукових реалій жоден з існуючих лабораторних тестів чи їх комбінація не може достатньо надійно підтвердити або спростувати наявність сепсису у новонародженої дитини, тому діагностика даного захворювання повинна мати комплексний характер з обов'язковим зіставленням клінічних даних і результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження [5, 6].

Посіву крові на стерильність, що прийнятий за «золотий стандарт» діагностики НС, властиві певні обмеження [7]. Допустимий об'єм забору крові у передчасно народжених дітей для виявлення культур лімітований, що знаходить відображення в результатах дослідження. Недостатня кількість крові в зразку може призвести до хибнонегативних результатів, тоді як контамінація зразків може давати хибнопозитивні результати [8, 9].

На сьогоднішній день з метою верифікації інфекційного процесу у новонароджених дітей рекомендовано визначення концентрації в сироватці крові таких біомаркерів як С-реактивний білок (СРБ) та прокальцитонін (ПКТ) [10].

СРБ в діагностичній сучасності є загальновищезаним маркером запальних процесів, що був вперше описаний на початку 1930-х років, однак питання стосовно його використання для діагностики вроджених інфекцій у новонароджених дітей досі залишається дискусійним [11, 12, 13]. При вивченні діагностичної цінності СРБ у новонароджених з екстремально низькою масою тіла при народженні (ЕНМТ) було виявлено, що його референтні значення у даній категорії хворих співмірні з результатами дітей із масою > 2500 г, проте, лише після 48 годин життя, що ускладнює своєчасну діагностику і оперативний моніторинг захворювання [14]. Низькою сучасних досліджень зазначено, що детермінуючими факторами підвищеного рівня даного маркера можуть виступити такі стани як асфіксія, меконіальна аспірація та перинатальні ураження ЦНС [15-17].

Прокальцитонін – пептид, що є попередником кальцитоніну. Мікробна інфекція індукує посилення експресії в CALC1-гені і наступне вивільнення попередників кальцитоніну усіма типами клітин організму [18]. Згідно з літературними даними, ПКТ, в порівнянні з СРБ, має здатність до більш швидкої взаємодії з бактеріальними токсинами, що призводить до наростання чисельного значення маркера та дозволяє в більш ранні терміни діагностувати факт реалізації вродженої інфекції [19, 20]. Крім того, на відміну від СРБ, при таких станах новонароджених, як вірусна інфекція, неонатальна аспірація меконія, тяжка гіпоксемія, концентрація ПКТ залишається в межах нормативних значень або незначно підвищується. Саме тому ПКТ до останнього часу вважався найбільш специфічним маркером сепсису [21-23]. На контрасті з вищеведеними даними підкреслюється неспецифічне по відношенню до інфекції перевищення рівню ПКТ у новонароджених в перші 48 годин життя, великий час напівжиття даного маркера, що значно ускладнює оперативний моніторинг перебігу НС [24].

Таким чином, необхідність ідеального маркера сепсису, що характеризується високим діагностич-

ним і прогностичним потенціалом, детермінує тенденцію безперервного наукового пошуку нових лабораторних тестів, спрямованих на своєчасну ідентифікацію системного інфекційного процесу у новонароджених дітей.

**Основна частина.** Відомо, що розвиток сепсису значною мірою визначається характером та ефективністю імунної відповіді на бактеріальний агент [25]. Ключовими ланками протиінфекційного захисту є рецептори вродженого імунітету, представником яких є тригерний рецептор, що експресується на мієлоїдних клітинах- 1 типу (Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 type – TREM-1). TREM-1- це мономерний трансмембрано активуючий рецептор першого типу з масою 30 кДа, що був вперше описаний у 2000 році групою вчених із Швейцарії. Експресія TREM-1 здійснюється на нейтрофілах, моноцитах та субпопуляціях макрофагів [26]. В результаті робіт з пошуку ліганда, що активує TREM-1, був виявлений зв'язок з такими ключовими рецепторами вродженого імунітету, як Toll-подібні рецептори (TLR) [27]. Як відомо, TLR активують клітини вродженого імунітету для елімінації патогену і беруть участь у формуванні адаптивної імунної відповіді. Однак налаштування цієї відповіді є абсолютно необхідним для запобігання надмірного запалення і пошкодження тканин. Модулятором інтенсивності цього процесу виступає TREM-1, що відіграє вирішальну роль в уточненні реакції запалення [28, 29]. Доведено багаторазове посилення продукції цитокінів при сумісній активації TREM-1 на моноцитах анти-TREM антитілами за участі бактеріальних ліпополісахаридів (LPS). Отже, у випадку мікробного впливу, спільна стимуляція TREM-1 та LPS може викликати як компенсаторну, так і надмірну системну запальну реакцію, що призводить до поліорганного пошкодження [30, 31]. В модельних експериментах показано, що блокада TREM-1 надавала протективну дію проти септичного шоку. Цей захисний ефект пов'язують зі зниженням надлишкової цитокинової продукції в моноцитах та запобіганням неадекватної запальної відповіді [32]. Отже, тригерний рецептор, що експресується на мієлоїдних клітинах, можна вважати потенційною терапевтичною мішенню при сепсисі. Відмінною рисою TREM-1, що демонструє діагностичний потенціал даного рецептору, є наявність розчинної форми (sTREM-1), що може кількісно визначитися в біологічних рідинях організму. sTREM-1 вивільнюється з поверхні клітин шляхом злушчування мембранної форми матриксними металопротеїназами [33]. Підвищення рівня sTREM-1 виявлено у сироватці крові пацієнтів з такими інфекційними захворюваннями як пневмонія та сепсис [34-36].

Аналіз сучасних наукових досліджень демонструє перспективу удосконалення діагностики НС

шляхом включення кількісного визначення розчинної форми TREM-1 в комплекс розширеного діагностичного пошуку.

Наукова група з Китаю на підставі дослідження ролі тригерного рецептору в реалізації вродженої імунної відповіді, зробила висновок про те, що визначення sTREM-1 в сироватці крові новонароджених може розглядатися як перспективний метод ранньої діагностики бактеріального сепсису, а блокування сигнального шляху TREM-1 може зменшити запальні реакції новонароджених лейкоцитів і тим самим забезпечити нову стратегію для лікування неонатальної інфекції. Вчені зазначають, що новонароджені з реалізацією внутрішньоутробної інфекції мають більш низьку здатність до експресії рецептору, порівняно з дорослими, що пояснюють відносно незрілим вродженим імунітетом у новонароджених [37]. Водночас, існують дані, що підтверджують здатність імунної системи передчасно народжених дітей до експресії TREM-1. Крім того, вченими продемонстрована негативна кореляція рівня sTREM-1 з масою дитини при відсутності статистичної різниці рівня рецептора і гестаційного віку [38].

Adly A. A. та співавтори [39] визначали сироваткові рівні sTREM-1 у 112 новонароджених з сепсисом (63 з позитивним посівом крові і 49 з негативною культурою крові) в порівнянні із 40 здоровими новонародженими (контрольна група). Вони оцінили рівні sTREM-1 як при надходженні пацієнта, так і через 48 годин після початку лікування антибіотиками. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок sTREM-1 з лейкоцитами, абсолютною кількістю нейтрофілів, зіставленням незрілих/загальних нейтрофілів (I/T), СРБ. Базові рівні sTREM-1 були значно підвищені при перевіреному на культуру (1461,1±523 пг/мл) і негативному по культурі сепсису (+1194±485 пг/мл) порівняно з контрольною групою (162,2±61 пг/мл). Згідно з проведеним дослідженням порогове значення sTREM-1 310 пг/мл є діагностичним критерієм НС зі 100% чутливістю і 97% специфічністю (AUC, 1.0 і 95% довірчий інтервал, 0.696-1.015). Крім того, рівні sTREM-1 були вище у недоношених, ніж у доношених септичних новонароджених і значно нижче через 48 годин після початку лікування антибіотиками, ніж при надходженні пацієнта, як в позитивних, так і в негативних групах культур крові (p <0,001). Не було встановлено кореляції між рівнями sTREM-1 залежно від виділеного мікробного агенту у дітей з септицемією.

В сучасному дослідженні доведена прогностична значимість визначення розчинної форми TREM-1 у сироватці новонароджених дітей з сепсисом. Учасниками даного пілотного дослідження були ново-

народжені з пізнім НС (n=71). У 9 клінічних випадках мав місце розвиток септичного шоку та/або смерті. У групі пізнього НС без шоку медіанне значення і міжквартильний діапазон (IQR) сироваткового рівня sTREM-1 склало 10 (від 10 до 70) пг/мл. У групі пізнього НС з шоком та/або смертю значення sTREM-1 становили 567 (від 260 до 649) пг/мл. Ці значення значно різнилися (U-критерій Манна-Уїтні, p =0,001). Запропоноване межове значення sTREM-1 300 пг/мл продемонструвало площу під кривою ROC 0,884 (95% ДІ = 0,73-1,0; p <0,0001) з чутливістю 0,78 (95% ДІ = 0,46 -0,94) і специфічністю 0,97 (95% ДІ = 0,92-0,99). Вченими встановлено, що значущими предикторами таких несприятливих наслідків як маніфестація септичного шоку та смерть можна вважати збільшення концентрації sTREM-1 вище 300 пг/мл [40].

Інші дослідники проводили визначення концентрації TREM-1 в сироватці крові 50 передчасно народжених дітей в 1-у, 3-ю та 5-у добу життя з метою диференціювання синдрому запальної відповіді інфекційної природи від респіраторного дистрес-синдрому (РДС). Встановлено, що статистично значущі відмінності рівня рецептора виявлялися з 3 доби життя в порівнюваних групах дітей з реалізацією внутрішньоутробної інфекції та новонароджених з РДС. У новонароджених з пневмонією і НС рівень TREM-1 був значимо вище і на 3 й день становив 286,4 (64,7-727,5); у дітей з РДС – 62,8 (45,8- 99,7), p = 0,03; на 5-ту добу життя – 112,3 (47,8-185) і 43,2 (32,3-58,2) відповідно, p = 0,02. У першу добу життя чутливість тесту становила 42%, на 3-тю добу життя – 86%. Діагностична специфічність залишалася стабільно високою з першої доби життя (від 76% до 95%). З урахуванням підвищення показника специфічності до 3-ї доби життя автори підкреслюють доцільність дослідження даного діагностичного тесту при народженні і в динаміці через 48-72 години життя [41].

В проспективному дослідженні при порівнянні діагностичної значущості сироваткових рівнів sTREM-1, СРБ і ПКТ у 112 новонароджених з тяжкою бактеріальною інфекцією виявлено, що обговорюваний біомаркер демонструє більш високу чутливість (82% проти 45% СРБ і 55% ПКТ), але значно нижчу специфічність (48% проти 82% СРБ і 75% ПКТ) [42].

З метою встановлення діагностичних можливостей визначення рівнів sTREM-1 в сечі передчасно народжених дітей з пізнім НС проведено дослідження 62 клінічних випадків (у 31-го новонародженого був підтверджений культурою сепсис). Не встановлено істотних відмінностей в гестаційному віці та масі при народженні. У новонароджених з доведеним пізнім НС рівні sTREM-1 в сечі були

значно вищі, ніж в групі з підозрою на сепсис. При обчисленні порогового значення рівня sTREM-1 в сечі 78,5 пг/мл, чутливість даного тесту склала 0,90, специфічність – 0,78, позитивне прогностичне значення – 0,68, а негативне прогностичне значення – 0,94. Таким чином, дослідники дійшли висновку, що визначення sTREM-1 може бути надійним і чутливим маркером діагностики сепсису у передчасно народжених дітей [43].

В іншому дослідженні рівень sTREM-1 вимірювали у 50-ти новонароджених групи ризику реалізації пізнього НС, які надійшли до відділення інтенсивної терапії. Були сформовані групи: 30 пацієнтів з сепсисом (6 з позитивною культурою крові і 24 з імовірним сепсисом) і 20 пацієнтів без сепсису. Забір крові проводили з периферичної вени всіх новонароджених під час початкової лабораторної оцінки перед будь-яким лікуванням і впродовж 48-72 годин після початку лікування. Медіанні концентрації sTREM-1 були значно вище в групі з сепсисом порівняно з групою без сепсису (985 пг/мл проти 73 пг/мл,  $p < 0,001$ ). Відзначена статистично значуща різниця між першим і другим значеннями вимірювань sTREM-1 (медіана=985, IQR =576-1400 пг/мл проти медіани=836,6, IQR=702,2-944,8 пг/мл,  $p=0,028$ ) в динаміці спостереження. Автори вважа-

ють, що визначення sTREM-1 у новонароджених з НС має ранню діагностичну та клінічну цінність [44].

**Заключення та перспективи подальших досліджень.** На підставі вищевикладеного можливо стверджувати, що на сьогоднішній день, незважаючи на сучасні наукові досягнення, рання діагностика сепсису залишається актуальною проблемою неонатології. На тлі відсутності специфічності клінічної картини захворювання і недостатньої точності лабораторних методів дослідження очевидною є потреба у впровадженні альтернативних швидких, моніторингових, комерційно доступних маркерів неонатального сепсису. Сучасна розширена комплексна діагностика сепсису дозволить удосконалити терапевтичні стратегії та знизити рівень летальності від даного захворювання. Згідно наукових досліджень останніх років перспективним напрямком в удосконаленні діагностики неонатального сепсису є визначення sTREM-1. Доцільно проведення подальших масштабних досліджень, спрямованих на визначення референтних значень sTREM-1 з урахуванням гестаційного терміну та оцінку прогностичної та діагностичної значущості цього маркера бактеріального запалення з метою розширення комплексної діагностичної панелі неонатального сепсису.

## References

1. Ng S, Strunk T, Jiang P, Muk T, Sangild PT, Currie A. Precision Medicine for Neonatal Sepsis. *Front Mol Biosci.* 2018; 5: 70. doi: 10.3389/fmolb.2018.00070
2. Iroh Tam PY, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res.* 2017; 82(4): 574-83. doi: 10.1038/pr.2017.134
3. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(1): 143-53. doi: 10.1080/14767058.2017.1366984
4. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28(2): 135-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000315
5. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev.* 2017; 105: 25-33. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.002
6. Seale AC, Obiero CW, Berkley JA. Rational development of guidelines for management of neonatal sepsis in developing countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28(3): 225-30. doi: 10.1097/QCO.000000000000163
7. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(2): 367-89. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
8. 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; 15(6): 523-8. doi: 10.1097/PCC.000000000000157
9. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence.* 2014; 5(1): 170-8. doi: 10.4161/viru.26906
10. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or pre-sepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care.* 2018; 22(1): 316. doi: 10.1186/s13054-018-2236-1
11. Nehring SM, Patel BC. C Reactive Protein (CRP). *StatPearls.* Treasure Island (FL); 2019. PMID: 28722873
12. Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S, Raza G. Validity of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. *Pak J Med Sci.* 2015; 31(3): 527-31. doi: 10.12669/pjms.313.6668
13. Brown JVE, Meader N, Cleminson J, McGuire W. C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 1: CD012126. doi: 10.1002/14651858.CD012126.pub2
14. Dritsakou K, Liosis G, Gioni M, Glynou E, Avdeliodi K, Papagaroufalis K. CRP levels in extremely low birth weight (ELBW) septic infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(2): 237-9. doi: 10.3109/14767058.2014.908842
15. Hofer N, Jank K, Strenger V, Pansy J, Resch B. Inflammatory indices in meconium aspiration syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51(6): 601-6. doi: 10.1002/ppul.23349

16. Muniraman H, Gardner D, Skinner J, Paweletz A, Vayalakkad A, Chee YH, et al. Biomarkers of hepatic injury and function in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and with therapeutic hypothermia. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(10): 1295-303. doi: 10.1007/s00431-017-2956-2
17. Shang Y, Mu L, Guo X, Li Y, Wang L, Yang W, et al. Clinical significance of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and high-sensitivity C-reactive protein in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Exp Ther Med.* 2014; 8(4): 1259-62. DOI: 10.3892/etm.2014.1869
18. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev.* 2017; 38(2): 59-68. PMID: PMC5759088
19. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol.* 2019; 39(7): 893-903. doi: 10.1038/s41372-019-0363-4
20. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta.* 2011; 412(11-12): 1053-9. doi: 10.1016/j.cca.2011.02.020
21. Fukuzumi N, Osawa K, Sato I, Iwatani S, Ishino R, Hayashi N, et al. Age-specific percentile-based reference curve of serum procalcitonin concentrations in Japanese preterm infants. *Sci Rep.* 2016; 6: 23871. doi: 10.1038/srep23871
22. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(10): 620-30. doi: 10.1016/S1473-3099(04)01146-6
23. Qin DJ, Tang ZS, Chen SL, Xu XM, Mao SG, Zhang SF. [Value of combined determination of neutrophil CD64 and procalcitonin in early diagnosis of neonatal bacterial infection]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2017; 19(8): 872-6. PMID: 28774361
24. Lee J, Bang YH, Lee EH, Choi BM, Hong YS. The influencing factors on procalcitonin values in newborns with noninfectious conditions during the first week of life. *Korean J Pediatr.* 2017; 60(1): 10-6. doi: 10.3345/kjp.2017.60.1.10
25. Cao C, Yu M, Chai Y. Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis. *Cell Death Dis.* 2019; 10(10): 782. doi: 10.1038/s41419-019-2015-1
26. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol.* 2000; 164(10): 4991-5. doi: 10.4049/jimmunol.164.10.4991
27. Tammaro A, Derive M, Gibot S, Leemans JC, Florquin S, Dessing MC. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacol Ther.* 2017; 177: 81-95. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.043
28. Mukherjee S, Huda S, Sinha Babu SP. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scand J Immunol.* 2019; 90(1): e12771. doi: 10.1111/sji.12771
29. Dower K, Ellis DK, Saraf K, Jelinsky SA, Lin LL. Innate immune responses to TREM-1 activation: overlap, divergence, and positive and negative cross-talk with bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2008; 180(5): 3520-34. doi: 10.4049/jimmunol.180.5.3520
30. Zhu H, Li W, Wang Z, Chen J, Ding M, Han L. TREM-1 deficiency attenuates the inflammatory responses in LPS-induced murine endometritis. *Microb Biotechnol.* 2019; 12(6): 1337-45. doi: 10.1111/1751-7915.13467
31. Dubar M, Carrasco K, Gibot S, Bisson C. Effects of Porphyromonas gingivalis LPS and LR12 peptide on TREM-1 expression by monocytes. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(7): 799-805. doi: 10.1111/jcpe.12925
32. Gibot S, Massin F, Marcou M, Taylor V, Stidwill R, Wilson P, et al. TREM-1 promotes survival during septic shock in mice. *Eur J Immunol.* 2007; 37(2): 456-66.
33. Colonna M, Facchetti F. TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis.* 2003; 187 Suppl 2: S397-401. doi: 10.1086/374754
34. Li C, Zhu L, Gong X, Xu Z, Liu Y, Zhang M, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a useful biomarker for diagnosing ventilator-associated pneumonia after congenital cardiac surgery in children. *Exp Ther Med.* 2019; 17(1): 147-52. doi: 10.3892/etm.2018.6905
35. Jedynak M, Siemiatkowski A, Mroczko B, Groblewska M, Milewski R, Szmitkowski M. Soluble TREM-1 Serum Level can Early Predict Mortality of Patients with Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2018; 66(4): 299-306. doi: 10.1007/s00005-017-0499-x
36. La Russa R, Maiese A, Viola RV, De Matteis A, Pinchi E, Frati P, et al. Searching for highly sensitive and specific biomarkers for sepsis: State-of-the-art in post-mortem diagnosis of sepsis through immunohistochemical analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019; 33: 2058738419855226. doi: 10.1177/2058738419855226
37. Qian L, Weng XW, Chen W, Sun CH, Wu J. TREM-1 as a potential therapeutic target in neonatal sepsis. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(7): 1650-8. PMID: PMC4132125
38. Garofoli F, Borghesi A, Mazzucchelli I, Tziella C, Di Comite A, Tinelli C, et al. Preterm newborns are provided with triggering receptor expressed on myeloid cells-1. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23(4): 1297-301. doi: 10.1177/039463201002300439
39. Adly AA, Ismail EA, Andrawes NG, El-Saadany MA. Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. *Cytokine.* 2014; 65(2): 184-91. doi: 10.1016/j.cyto.2013.11.004

40. Arizaga-Ballesteros V, Alcorta-Garcia MR, Lazaro-Martinez LC, Amezcua-Gomez JM, Alanis-Cajero JM, Villela L, et al. Can sTREM-1 predict septic shock & death in late-onset neonatal sepsis? A pilot study. *Int J Infect Dis.* 2015; 30: 27-32. doi: 10.1016/j.ijid.2014.10.013
41. Kruchkova OG, Golomidov AV, Velikanova EA, Grigoryev EV. CRP and TREM-1 as early markers of noninfectious systemic inflammatory response in preterm neonates. *Medicine in kuzbass.* 2016; 15(3): 27-33.
42. Stein M, Schachter-Davidov A, Babai I, Tasher D, Somekh E. The accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and s-TREM-1 in the prediction of serious bacterial infection in neonates. *Clin Pediatr (Phila).* 2015; 54(5): 439-44. doi: 10.1177/0009922814553435
43. Alkan Ozdemir S, Ozer EA, Ilhan O, Sutcuoglu S, Tatli M. Diagnostic value of urine soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1) for late-onset neonatal sepsis in infected preterm neonates. *J Int Med Res.* 2018; 46(4): 1606-16. doi: 10.1177/0300060517749131
44. Saldır M, Tunc T, Cekmez F, Cetinkaya M, Kalayci T, Fidancı K, et al. Endocan and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Novel Markers for Neonatal Sepsis. *Pediatr Neonatol.* 2015; 56(6): 415-21. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.03.006

УДК 616.94-053.31-076 (048.8)

### НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС: СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ

**Косенко Е. А.**

**Резюме.** Неонатальный сепсис является одной из наиболее актуальных и дискуссионных проблем современной неонатологии. Несмотря на совершенствование терапевтических стратегий, сепсис остается ведущей причиной заболеваемости и смертности в неонатальном периоде, особенно среди недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Своевременная диагностика неонатального сепсиса является сложной задачей из-за отсутствия специфической клинической картины заболевания и недостаточной диагностической ценности существующих лабораторных тестов. На сегодняшний день ни один из лабораторных маркеров не характеризуется высоким уровнем диагностической значимости для того, чтобы использовать его в качестве единственного критерия точной диагностики сепсиса у новорожденных, поэтому данное заболевание следует диагностировать комплексно, только с учетом клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Расширение комплексной диагностической панели неонатального сепсиса позволит на ранних этапах заболевания прогнозировать развитие синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции, что, в итоге, поможет выбрать оптимальную тактику эффективной антибактериальной терапии. Актуальным является поиск новых современных тестов, которые могут иметь клиническое значение для диагностики, прогнозирования и эффективности проводимой терапии. В статье приведен обзор международных исследований, посвященный определению эффективности нового маркера сепсиса- триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 1 типа, для ранней диагностики и мониторинга неонатального сепсиса, отражены сведения о статистической ценности теста - чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата. Приводятся данные о том, что определение растворимой формы триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, имеет высокую чувствительность и специфичность для дискриминации между неонатальным сепсисом и неинфекционными критическими состояниями у новорожденных. Анализ литературных данных позволяет утверждать, что определение триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, имеет раннюю диагностическую и прогностическую ценность, что позволяет рекомендовать его для клинического применения с целью усовершенствования диагностики неонатального сепсиса и, как следствие, снижения уровня летальности и развития отдаленных неблагоприятных исходов от данного заболевания. Целесообразно проведение дальнейших масштабных исследований, направленных на определение референтных значений содержания растворимой формы рецептора в сыворотке крови новорожденных с учетом гестационного срока и массы тела при рождении.

**Ключевые слова:** неонатальный сепсис, диагностика, триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках- 1 типа, преждевременно рожденные дети.

UDC 616.94-053.31-076 (048.8)

### Neonatal Sepsis: Modern Directions of Diagnostics

**Kosenko K. O.**

**Abstract.** Neonatal sepsis is one of the most relevant and debatable problems of modern neonatology. Despite improved therapeutic strategies, sepsis remains the leading cause of morbidity and mortality in the neonatal period, especially among premature newborns, low-birth-weight newborns and extremely low birth weight newborns.

Timely diagnosis of neonatal sepsis is a difficult task due to the lack of a specific clinical picture of the disease and insufficient diagnostic value of existing laboratory tests. Nowadays none of the laboratory markers is characterized by a high level of diagnostic significance in order to use it as the only criterion for the accurate diagnosis of sepsis in newborns. Therefore, this disease should be diagnosed comprehensively, only taking into account clinical data and the results of laboratory and instrumental methods.

Expanding the neonatal sepsis complex integrated diagnostic panel will allow predicting the development of a systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunctions in the early stages of the disease, which, in the end, will help to choose the optimal tactics for effective antibiotic therapy. It is relevant to search for new modern tests that may be of clinical importance for the diagnosis, prognosis and effectiveness of therapy.

The article provides a review of international studies on the effectiveness of the new marker of sepsis, namely triggering receptor, expressed on myeloid cells type-1 for early diagnosis and monitoring of neonatal sepsis, reflects information about the statistical value of the test in sensitivity, specificity, prognostic value of positive and negative results.

There are modern data on the determination of the soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells type-1 has high sensitivity and specificity for the differential diagnosis between neonatal sepsis and non-infectious critical conditions in newborns. An analysis of the literature data suggests that the definition of triggering receptor expressed on myeloid cells type-1 has early diagnostic and prognostic value, which allows it to be recommended for clinical usage in order to further improve the diagnosis of neonatal sepsis and, as a result, a decrease in the mortality rate and the development of long-term adverse prognoses from this disease.

*Conclusion.* It is advisable to conduct further large-scale studies aimed at determining the reference values of the content of the soluble form of the receptor in the blood serum of newborns taking into account the gestational age and birth weight.

**Keywords:** neonatal sepsis, diagnostics, triggering receptor expressed on myeloid cells type-1, preterm infants.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 12.11.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування