

УДК 616.94-036-053.31/32

Т.М. Клименко, К.О. Косенко

Прогнозування перебігу раннього неонатального сепсису у передчасно народжених дітей

Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра неонатології, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):19-23; doi 10.15574/SP.2019.104.19

For citation: Klymenko TM, Kosenko KO. (2019). Predicting the course of early onset neonatal sepsis in preterm infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 19-23. doi 10.15574/SP.2019.104.19

Ранній неонатальний сепсис (ННС) залишається провідною причиною захворюваності і смертності, особливо серед передчасно народжених дітей. Тому розробка та впровадження в практику ефективної мультимаркерної моделі прогнозування несприятливих наслідків ННС є пріоритетним напрямком підвищення якості надання медичної допомоги даній категорії дітей.

Мета: удосконалення виходжування передчасно народжених дітей з ННС на основі визначення предикторних властивостей сироваткового рівня sTREM-1 та розробки ефективного комплексного алгоритму прогнозування несприятливих наслідків.

Матеріали і методи. Був проведений аналіз клініко-лабораторних спостережень 42 новонароджених з гестаційним віком 26–36 тижнів (33 дитини з ННС без шоку та 9 дітей із септичним шоком та/або летальним наслідком) з визначенням вмісту sTREM-1 сироватки крові. При використанні неоднорідної послідовної процедури Вальда—Генкіна встановлені рангові структури показників та розроблена прогностична модель.

Результати. У новонароджених з шоком та/або летальним наслідком було відзначено підвищення сироваткового рівня sTREM-1 $\geq 125,1$ пг/мл. При розробці моделі прогнозу негативних наслідків ННС встановлено, що серед клініко-лабораторних показників найвищу прогностичну значущість мають sTREM-1 ($I=3,03$) та лейкоцитарний індекс інтоксикації ($I=2,97$).

Висновки. Визначено, що вміст sTREM-1 в сироватці крові новонароджених з ННС $\geq 125,1$ пг/мл у першу добу життя асоціюється з подальшим розвитком шоку та/або летальним наслідком. Висока ($\geq 95,5\%$) надійність розробленого прогностичного мультимаркерного алгоритму дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ранній неонатальний сепсис, прогнозування, sTREM-1, передчасно народжені діти.

Predicting the course of early onset neonatal sepsis in preterm infants

T.M. Klymenko, K.O. Kosenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Early onset neonatal sepsis (EONS) remains the main cause of morbidity and mortality, especially among preterm infants. Therefore, development and practical application of effective model of EONS adverse effects prediction is a priority area for improvement of medical aid quality for this category of infants.

The purpose. Improvement of care for prematurely born babies with EONS based on determination of predictive properties of sTREM-1 serum level and development of effective comprehensive algorithm for adverse effects prediction.

Materials and methods. Analysis of clinical laboratory observations for 42 newborns of gestational age 26–36 weeks (33 infants with EONS without shock and 9 infants with septic shock and/or death) with determination of serum content of sTREM-1 was carried out. Rank structures of indices were set and a prediction model was developed, when using Wald—Genkin heterogeneous sequential procedure.

Results. Newborns with shock and/or death had elevated sTREM-1 serum level ≥ 125.1 pg/ml. When developing a model of EONS adverse effects prediction, it was established that the highest predictive value is characteristic for sTREM-1 ($I=3.03$) and leukocytal intoxication index ($I=2.97$).

Conclusions. It was determined that the serum content of sTREM-1 in newborns with EONS ≥ 125.1 pg/ml in the 1st 24 hours of life is associated with further development of shock and/or death. High ($\geq 95.5\%$) reliability of the developed predictive multi-marker algorithm allows to recommend it for clinical use.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: early onset neonatal sepsis, predicting, sTREM-1, preterm infants.

Прогнозирование течения раннего неонатального сепсиса у преждевременно рожденных детей

T.M. Клименко, Е.А. Косенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Ранний неонатальный сепсис (ННС) остается ведущей причиной заболеваемости и смертности, особенно среди преждевременно рожденных детей. Поэтому разработка и внедрение в практику эффективной мультимаркерной модели прогнозирования неблагоприятных последствий ННС является приоритетным направлением повышения качества оказания медицинской помощи данной категории детей.

Цель: совершенствование выхаживания преждевременно рожденных детей с ННС на основе определения предикторных свойств сывороточного уровня sTREM-1 и разработки эффективного комплексного алгоритма прогнозирования неблагоприятных последствий.

Материалы и методы. Был проведен анализ клинико-лабораторных наблюдений 42 новорожденных с гестационным возрастом 26–36 недель (33 ребенка с ННС без шока и 9 детей с септическим шоком и/или летальным исходом) с определением содержания sTREM-1 сыворотки крови. При использовании неоднородной последовательной процедуры Вальда—Генкина установлены ранговые структуры показателей и разработана прогностическая модель.

Результаты. У новорожденных с шоком и/или летальным исходом было отмечено повышение сывороточного уровня sTREM-1 $\geq 125,1$ пг/мл. При разработке модели прогноза негативных последствий ННС установлено, что самую большую прогностическую значимость имели sTREM-1 ($I=3,03$) и лейкоцитарный индекс интоксикации ($I=2,97$).

Выводы. Определено, что содержание sTREM-1 в сыворотке крови новорожденных с РНС $\geq 125,1$ пг/мл в первые сутки жизни ассоциируется с последующим развитием шока и/или смерти. Высокая ($\geq 95,5\%$) надежность разработанного прогностического мультимаркерного алгоритма позволяет рекомендовать его для клинического применения.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ранний неонатальный сепсис, прогноз, TREM-1, преждевременно рожденные дети.

Вступ

Передчасно народжені діти, особливо з екстремально низькою масою тіла при народженні, мають підвищений ризик раннього неонатального сепсису (РНС) і розвитку віддалених несприятливих наслідків [13]. Своєчасна діагностика РНС має ключове значення для запобігання його прогресуванню до септичного шоку та поліорганної недостатності [11]. Відсутність специфічних клінічних симптомів і недостатня діагностична цінність існуючих лабораторних тестів призводить до обмеженої реєстрації випадків даного захворювання та високого рівня емпіричного антибактеріального лікування [10,13]. Тому сьогодні, з метою зменшення показників захворюваності, інвалідності та смертності новонароджених, актуальним науковим напрямком є пошук нових ефективних діагностичних маркерів неонатального сепсису (НС) з високою прогностичною значущістю [7]. За даними сучасних досліджень, перспективним є визначення тригерного рецептора, що експресується на мієлоїдних клітинах, — TREM-1 [1,2,14,15].

TREM-1 — це мономерний трансмембрано-активуючий рецептор, що експресується на нейтрофільних гранулоцитах, моноцитах і підгрупах макрофагів та був вперше описаний у 2000 році як компонент вродженої імунної відповіді [4]. У результаті робіт з пошуку ліганда, що активує TREM-1, був виявлений зв'язок з такими ключовими рецепторами вродженого імунітету, як Toll-подібні рецептори (TLR) [16]. Як відомо, TLR активують клітини вродженого імунітету для елімінації патогена 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 [8,12]. 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 ком-

пенсаторну, так і надмірну системну запальну реакцію, що призводить до поліорганного пошкодження [9,17]. TREM-1 також продукується в розчинній формі (sTREM-1), яка вивільняється після впливу ендотоксину, вимірюється в біологічних рідинах і може бути корисна в якості діагностичного інструменту [5].

Мета дослідження: удосконалення виходжування передчасно народжених дітей з РНС шляхом розробки та впровадження в практику комплексного алгоритму прогнозування несприятливих наслідків захворювання з використанням предикторних рівнів sTREM-1.

Матеріал і методи дослідження

Для удосконалення алгоритму виходжування передчасно народжених дітей з РНС був проведений аналіз клініко-лабораторних спостережень 42 новонароджених з гестаційним віком 26–36 тижнів. Залежно від перебігу захворювання були сформовані групи: до 1-ї групи (n=33) увійшли новонароджені з РНС без шоку; до 2-ї групи (n=9) — діти із септичним шоком (СШ) та/або летальним наслідком. Пацієнтам обох груп були проведені оцінка показників гемограми з розрахунком лейкоцитарних індексів (ЛІ), визначення сироваткових рівнів sTREM-1 та С-реактивного білка (СРБ) у ранньому неонатальному періоді. Дослідження рівня sTREM-1 визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням реагентів Human soluble triggering receptor expressed on myeloid cells фірми Aviscera Bioscience (США).

Дослідження були виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Інформована згода батьків пацієнтів отримана відповідно до чинного законодавства у сфері охорони здоров'я.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програм Microsoft Office Excel 2007 та пакету статистичного аналізу Statistica 6.0 (StatSoft, США). У якості критерію достовірності застосовувався критерій Фішера. У роботі був прийнятий метод достовірності $p < 0,05$. Для визначення несприятливих прогностичних критеріїв РНС була використана неоднорідна послідовна про-

цедура Вальда—Генкіна. Перевага даного статистичного методу полягає в тому, що він не вимагає знання законів, яким підпорядковані емпіричні розподіли, і придатний за будь-якої форми розподілу вибірки. Суть алгоритму полягає у визначенні прогностичних коефіцієнтів (ПК) і прогностичної інформативності (І) анамнестичних, клінічних та лабораторних показників. На кожному з усіх наступних етапів одна діагностична ознака включається до рівняння як найбільш інформативна або виключається як неінформативна. Таким чином, покроковий розрахунок відношення правдоподібності ознак дозволяє виключати з алгоритму показники, які не виявили діагностичної значущості. Завдяки логічно обґрунтованому розташуванню діагностичних ознак у порядку убуття рівня інформативності, а також подібності до лікарського мислення, процедура має навчальний ефект.

Використання значень прогностичної інформативності дозволило дати комплексну оцінку прогностичної значущості окремих видів обстеження, провести ранжування за їх диференційною інформативністю, розробити та апробувати на практиці мультимаркерну модель прогнозування перебігу РНС у передчасно народжених дітей.

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі даних акушерського анамнезу було встановлено достовірні відмінності між групами за рядом показників. Такими показниками виявилися: маса тіла при народженні, гестаційний вік, наявність інфекції амніотичної порожнини та оболонки плода, ступінь асфіксії при народженні. Так, маса тіла при народженні ≤ 999 г була характерна для дітей з СШ та/або летальним наслідком (33,3%) і не відзначалася в 1-й групі (0%; $p < 0,01$). Специфічною ознакою для хворих 2-ї групи була наявність інфекції амніотичної порожнини та оболонки плода, що спостерігалася у 33,3% матерів новонароджених цієї групи і не була діагностована в 1-й групі.

Також виявлено, що у передчасно народжених дітей з РНС важливим предиктором розвитку шоку та/або летального наслідку є наявність супутньої патології, важкої асфіксії при народженні, що відзначалася у 77,7% хворих з СШ та/або летальним наслідком і у 27,2% дітей 1-ї групи.

Достовірного впливу таких показників, як допологовий розрив оболонки плода та гіпертермія матері під час пологів, на розвиток СШ або летального наслідку у проведеному

дослідженні не виявлено. Отже, такі показники, як екстремально низька маса тіла при народженні, наявність інфекції амніотичної порожнини та оболонки плода, важка асфіксія при народженні мають істотний вплив на формування несприятливих наслідків РНС, у зв'язку з чим можуть бути використані з діагностичною метою.

Із клінічних показників достовірно прогностичне значення має внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК). У хворих 2-ї групи цей патологічний стан спостерігався у 44,4% випадків, а в 1-й групі не відзначався взагалі ($p < 0,001$).

Сироватковий рівень sTREM-1 у першу добу життя новонароджених з РНС мав відмінності у групах. Так, зниження рівня TREM-1 $\leq 125,0$ пг/мл було властиве хворим 1-ї групи і визначалося у більшості з них (у 72,7%). І, навпаки, значення рівня sTREM-1 $\geq 125,1$ пг/мл визначалося у переважній більшості пацієнтів (77,7%) з важким перебігом сепсису (2-а група) та утричі рідше (27,2%; $p < 0,01$) в 1-й групі. Більш високий рівень sTREM-1 у новонароджених з СШ та/або летальним наслідком може відображати дизрегуляторну прозапальну спрямованість імунної відповіді. Отримані дані узгоджуються з результатами сучасних досліджень із вивчення ролі TREM-1 у формуванні несприятливих наслідків НС [3]. Зниження експресії рецептора TREM-1 в групі новонароджених без шоку та/або летального наслідку може бути відображенням компенсаторних механізмів, спрямованих на протидію формуванню септичного шоку шляхом зниження надлишкової цитокинової продукції та запобігання неадекватної запальної відповіді. В експериментальних дослідженнях на мишах при моделюванні гострих та хронічних запальних станів встановлено, що блокування шляху передачі сигналу TREM-1 забезпечувало переваги виживання під час експериментального септичного шоку і попереджувало розвиток поліорганних ушкоджень, у зв'язку з чим автори зробили висновок, що TREM-1 може стати ідеальною потенційною мішенню для лікування сепсису [6].

На наступному етапі дослідження для розробки ефективної моделі прогнозування перебігу РНС у передчасно народжених дітей ми проаналізували 36 клініко-анамнестичних та лабораторних показників, що включають фактори ризику НС, аналіз перебігу вагітності та пологів та результати діагностичних тестів. Відповідно до алгоритму неоднорідної процедури Вальда—Генкіна всі показники розподіля-

Таблиця

Алгоритм прогнозування перебігу раннього неонатального сепсису у передчасно народжених дітей у першу добу життя

Показник	Градація показника	Прогностичний коефіцієнт	Загальна прогностична інформативність
sTREM-1, пг/мл	≤125,0	-6,0	3,03
	≥125,1	+5,0	
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	≤0,50	-4,5	2,97
	≥0,51	+12,0	
Лімфоцити, %	≤30	+6,0	2,92
	≥31	-4,8	
Паличкоядерні нейтрофіли, %	≤2	-7,6	2,75
	3-7	0	
	≥8	+6,0	
Тромбоцити, тис. в 1 мкл	≤200	-3,0	2,58
	≥201	+7,8	
Лейкоцити, х 10 ⁹ /л	≤7,0	-3,0	2,27
	7,1-15,0	-4,8	
	≥15,1	+4,0	
Асфіксія при народженні	немає	-3,0	2,22
	помірна	-3,4	
	важка	+7,0	
СРБ, г/л	≤30	-2,6	1,64
	≤30,1	+4,8	
Гемоглобін, г/л	≤160	+4,8	1,33
	≥161	-2,4	
Маса тіла при народженні, г	≤999	+5,0	1,26
	≥1000	-2,0	
Гестаційний вік	≤31	+2,8	1,15
	32-36	-3,6	
Інфекція амніотичної порожнини та оболонки плода	є	+5,0	1,26
	немає	-2,0	
Моноцити, %	≤3	-4,0	1,08
	4-8	0	
	≥9	+4,0	
Еозинофіли, %	0-1	+1,8	0,88
	≥2	-4,0	
Сегментоядерні нейтрофіли, %	≤60	-2,0	0,76
	≥61	+3,0	
ВШК	є	+3,0	0,61
	немає	-1,5	

лись на градації з подальшим розрахунком ПК та І, що дозволило сформулювати узагальнений прогностичний алгоритм (табл.).

Прогнозування динаміки перебігу РНС за допомогою розробленого алгоритму здійснювали шляхом алгебраїчного підсумовування ПК до моменту досягнення діагностичного порогу, який для 95% рівня надійності ($p < 0,05$) становив $\geq 13,0$. Якщо при додаванні ПК всіх показників алгоритму діагностичний поріг не був досягнутий, прогноз вважається невизначеним.

У якості прикладу роботи з алгоритмом наводимо виписку з медичної карти стаціонарного хворого Т. Обстеження хворого в першу добу життя за алгоритмом дало наступні результати:

sTREM-1 – 125,82 пг/мл (+5,0); ЛІ – 1,34 (+12,0); лімфоцити – 35% (-4,8); паличкоядерні нейтрофіли – 8% (+6,0); тромбоцити – 150 тис. в 1 мкл (-3,0); лейкоцити – $9,1 \times 10^9$ /л (-4,8); асфіксія при народженні – важка (+7,0); СРБ – 52,04 г/л (+4,8); гемоглобін – 125 г/л (+4,8); маса тіла при народженні – 990 г (+5,0); гестаційний вік – 27 тижнів (+2,8); наявність інфекції амніотичної порожнини та оболонки плода (+5,0); моноцити – 10% (+4,0); еозинофіли – 1% (+1,8); сегментоядерні нейтрофіли – 46% (-2,0); ВШК (+3,0).

Підсумовування ПК перших двох показників алгоритму дозволило досягти прогностичного порогу з надійністю $\geq 95\%$ ($\Sigma ПК = +17,0$), а десяти показників – до 99,9% ($\Sigma ПК = +32,0$). Подальше спостереження підтвердило даний прогноз, оскільки на третю добу лікування хворий помер.

Апробація прогностичного алгоритму на досліджуваній групі ($n=42$) в першу добу життя встановила, що правильні прогнози склали 95,5%, невизначені – 4,4%, а помилкових прогнозів не було. При виключенні показника sTREM-1 з алгоритму його надійність набагато поступалася основній моделі. При цьому правильні прогнози відзначені у 90,9%, невизначені і помилкові – у 4,5% випадків. Отже, розроблений алгоритм можна розглядати в якості предиктивного маркера розвитку несприятливих наслідків РНС, а також використовувати з метою моніторингу та оцінки якості лікувальної тактики у передчасно народжених дітей.

Висновки

1. У передчасно народжених дітей з РНС рівень sTREM-1 $\geq 125,1$ пг/мл в першу добу життя є прогностичним критерієм септичного шоку та/або летального наслідку. Перше рангове місце за ступенем інформативності клініко-лабораторних показників дозволяє додати sTREM-1 до прогностичного алгоритму динаміки перебігу та несприятливих наслідків РНС.

2. Серед лабораторних показників найбільш прогностично рейтинговими є: sTREM-1 ($I=3,03$), ЛІ ($I=2,97$), лімфоцити ($I=2,92$), паличкоядерні нейтрофіли ($I=2,75$), тромбоцити ($I=2,58$) та лейкоцити ($I=2,27$).

3. Розроблений алгоритм має високу ($\geq 95,5\%$) надійність і забезпечують мінімізацію числа показників, необхідних для прогнозування перебігу РНС, що дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Adly AA, Ismail EA, Andrawes NG, El-Saadany MA. (2014). Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. *Cytokine*. 65(2):184–191. doi:10.1016/j.cyto.2013.11.004.
- Alkan Ozdemir S, Ozer EA, Ilhan O, Sutcuoglu S, Tatli M. (2018). 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*. 46(4): 1606–1616. doi:10.1177/0300060517749131.
- Arizaga-Ballesteros V, Alcorta-Garcia MR, Lazaro-Martinez LC, Amezcua-Gomez JM et al. (2015). Can sTREM-1 predict septic shock & death in late-onset neonatal sepsis? A pilot study. *Int J Infect Dis*. 30: 27–32. doi:10.1016/j.ijid.2014.10.013.
- Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. (2000). Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol*. 164(10): 4991–5.
- Colonna M, Facchetti F. (2003). TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis*. 187(2): 397–401. doi:10.1086/374754.
- Derive M, Massin F, Gibot S. (2010). Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a new therapeutic target during inflammatory diseases. *Self Nonself*. 1(3): 225–230. doi:10.4161/self.1.3.12891.
- Dima M, Iacob D, Marginean O, Iacob ER. (2017). New emerging biological markers of neonatal sepsis. *J Res Med Sci*. 22: 65. doi:10.4103/jrms.JRMS_912_15.
- Dower K, Ellis DK, Saraf K, Jelinsky SA, Lin LL. (2008). Innate immune responses to TREM-1 activation: overlap, divergence, and positive and negative cross-talk with bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol*. 180(5): 3520–3534. doi:10.4049/jimmunol.180.5.3520.
- Han L, Fu L, Peng Y, Zhang A. (2018). Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 Signaling: Protective and Pathogenic Roles on Streptococcal Toxic-Shock-Like Syndrome Caused by *Streptococcus suis*. *Front Immunol*. 9: 577. doi:10.3389/fimmu.2018.00577.
- Iroh Tam PY, Bendel CM. (2017). Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res*. 82(4): 574–583. doi:10.1038/pr.2017.134.
- Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM et al. (2017). A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr*. 171(4): 365–371. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4678.
- Mukherjee S, Huda S, Sinha Babu SP. (2019). Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scand J Immunol*. 90(1): e12771. doi:10.1111/sji.12771
- Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. (2018, Dec). Management of Neonates Born at ≤ 34 6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 142(6). pii: e20182896. doi:10.1542/peds.2018-2896
- Saldir M, Tunc T, Cekmez F, Cetinkaya M et al. (2015). Endocan and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Novel Markers for Neonatal Sepsis. *Pediatr Neonatol*. 56(6): 415–421. doi:10.1016/j.pedneo.2015.03.006.
- Stein M, Schachter-Davidov A, Babai I, Tasher D, Somekh E. (2015). The accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and s-TREM-1 in the prediction of serious bacterial infection in neonates. *Clin Pediatr (Phila)*. 54(5): 439–444. doi:10.1177/0009922814553435.
- Tammaro A, Derive M, Gibot S, Leemans JC et al. (2017). TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacol Ther*. 177: 81–95. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.043.
- Zhu H, Li W, Wang Z, Chen J et al. (2019). TREM-1 deficiency attenuates the inflammatory responses in LPS-induced murine endometritis. *Microb Biotechnol*. 12(6): 1337–1345. doi:10.1111/1751-7915.13467.

Відомості про авторів:

Клименко Тетяна Михайлівна — д.мед.н., проф., зав. каф. неонатології ХМАПО.

Адреса: м. Харків, ул. Амосова, 58. <https://orcid.org/0000-0001-6936-8557>; Researcher ID: H-3698-2017. Scopus Author ID: 6701325386

Косенко Катерина Олександрівна — аспірант каф. неонатології ХМАПО. Адреса: м. Харків, ул. Амосова, 58. <https://orcid.org/0000-0002-8919-0917>

Стаття надійшла до редакції 14.09.2019 р., прийнята до друку 15.12.2019 р.



Bruges with BARD

Bruges will host our 67th Annual Scientific Meeting in 2020, 8th — 10th July 2020

We will be based at the Oud Sint Jan (Old Saint John Site).

BARD (Biliary Atresia and Related Diseases)

BARD will join us on 10th & 11th for their 2nd Congress.

Our Headquarters hotel will be the Grand Hotel Casselbergh, a ten minute walk from the Oud Sint Jan and you can book this hotel via our concierge service (BAPS receives no percentage).

<https://congress.baps.org.uk/location/>