



## **Пресепсин: новый перспективный биомаркер неонатального сепсиса**

**Presepsin:**

**A promising new Biomarker for Neonatal Sepsis**

**Dr. Ralf Thomae**

**General Manager & Representative Diagnostic Business  
Mitsubishi Chemical Europe GmbH**

## Neonatal sepsis **Неонатальный сепсис**

### **ССВО при доказанной или подозреваемой инфекции**

*The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the presence or as a result of a suspected or proven infection. (International Pediatric Sepsis Consensus Conference\*)*

- **Неонатальный сепсис, особенно, поздний неонатальный сепсис – главная причина morbidity и смертности у новорожденных с очень низкой массой тела (<1500 г) или у недоношенных новорожденных**

Neonatal sepsis, especially late-onset sepsis (LOS) is a major source of morbidity and mortality in very-low-birth-weight infants (VLBW <1500 g) or pre-terms.

- **Частота: 2-4 на 1000 живых рождений в развитых странах**

Incidence: 2-4 per 1000 live births in developed countries\*\*

- **Основная причина инфекции: бактерии**

Major causes of infection: bacteria

**(Coagulase-neg. *Staphylococci*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* group, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, and others).**

- **Повышается при нозокомиальных инфекциях**

Increase in nosocomial infections

**Выжившие дети страдают от нарушений неврологического развития в течение первых 2-х лет жизни**

- **Survivors suffer from neuro-developmental impairment during at least the first 2 years of life.**



\*Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 2-8

\*\*Baltimore RS. Neonatal sepsis: epidemiology and management. *Paediatr Drugs.* 2003;5(11):723-40.

## Диагноз сепсиса: время определяет выживание

### Diagnosis of Sepsis: Time is life

- **Ранняя диагностика и целенаправленная терапии новорожденных с подозреваемым сепсисом являются ключевыми для предотвращения жизнеугрожающих осложнений, морбидности и смертности**
- Early diagnosis and targeted treatment of neonates with suspected sepsis are crucial to prevent life-threatening complications, morbidity and mortality.
- **Стандартная терапия- применение антибиотиков**
- Therapy with antibiotics is standard of care.
- **Проблемы:** Cave:
- **Изолирование новорожденного от матери при инвазивной терапии в очень важный ранний период жизни**
  - Separation of the newborn from the mother during IV therapy during the very important early days of life
  - **Мультирезистентность к антибиотикам** Multidrug resistance
  - **Побочное действие некоторых антибиотиков**
  - Side effects of some antibiotics
  - **Высокая стоимость** High costs
  - ⇒ Избегай антибиотикотерапии, когда она не нужна
  - ⇒ Avoid exposure to antibiotics when not required.



## Ранняя диагностика сепсиса у новорожденных затруднительна

Early diagnosis of neonatals is difficult

**Признаки и симптомы сепсиса у новорожденных могут быть клинически неотличимыми от различных не инфекционных состояний**

- Signs and symptoms of sepsis in neonates can be clinically indistinguishable from various noninfectious conditions.

**Клинические признаки не очень специфичны**

- Clinical signs are not very specific:

• **Лихорадка или гипотермия** fever or hypothermia

• **Респираторный дистресс с цианозом и апноэ**

–respiratory distress with cyanosis and apnea

–**Гипотония, судороги, слабая перфузия, кровоточивость**

–hypotonia, seizures, poor perfusion, bleeding problems

–**Абдоминальное расширение, гепатомегалия, сонливость или раздражительность**

–abdominal distention, hepatomegaly, lethargy or irritability

–**Диагностика сепсиса и его дифференциация от ССВО и от других морбидностей – серьезная проблема для врачей**

- The diagnosis of sepsis and differentiation from the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and other confounding co-morbidities is challenging.

⇒ **Для быстрой и надежной диагностики необходимы тесты *in vitro***

⇒ *Rapid and reliable in vitro diagnostic testing is essential for diagnosis.*



# Методы диагностики сепсиса

Diagnostic tools used in sepsis diagnostics

## Diagnostic tools

- **Количество лейкоцитов** White blood cell count
- **Количество бактерий** Germ count
- **Гемокультуры** Blood cultures
- **ПЦР** PCR (Polymerase Chain reaction)
- **Биохимические маркеры крови**

Biochemical blood marker



e.g. Blood marker  
Presepsin on  
Pathfast

## Биомаркеры, используемые для диагностики сепсиса

Biomarkers used in sepsis diagnostics

- **ПКТ** PCT (Procalcitonin)
- **СРБ** CRP (C reactive protein)
- **ИЛ-6** IL-6 (Interleukine 6)
- **ЛПСБ** (липополисахарид связывающий белок)  
LBP (lipopolysacharide binding protein)
- **Пресепсин (sCD14ST)**  
Presepsin (sCD14ST)



## Биомаркеры неонатального сепсиса

Biomarkers used in neonatal sepsis

**Лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы** WBC, neutrophil or platelet count,  
**Просты, недороги, но не чувствительны и не специфичны**  
*Simple, inexpensive, but neither sensitive nor specific*

**Гемокультуры: долго и с чувствительностью 11-78%**

Blood culture: *time consuming with sensitivity 11-78%*

**ПЦР/проточная цитометрия: ограниченная доступность в большинстве ЛПУ**  
 PCR/ flow cytometry: limited option in most hospitals

### Характеристики идеального маркера неонатального сепсиса

Properties of an “ideal” biomarkers for neonatal sepsis:

Высокая чувствительность	Надежное и максимально раннее выявление сепсиса
Высокая специфичность	Надежное исключение сепсиса, дифференциация сепсиса от ССВО и от других воспалительных состояний, позволяющее принятие клинических решений о применении или о не применении антибиотикотерапии. Возможность дифференцировать острую вирусную инфекцию от бактериальной.
Малый объем образца	Предотвращение ненужной кровопотери у новорожденных.
Быстрый результат	Ранний диагноз и последующая терапии снижают смертность и могут снизить использование дорогих лекарств.
Количественные результаты	Необходима высокая точность, особенно в диапазоне пограничных значений. На практике такая точность достигается полностью автоматизированным и стандартизованным методом.

High sensitive	Identification of sepsis as reliable and as early as possible
High specificity	Being our signs reliable, differentiation from SIRS or other inflammatory conditions to support a medical decision about the use or non-use of antibiotics. Ability to differentiate acute viral from bacterial infection
Low sample volume	Avoid unnecessary blood loss of the infant
Rapid results	Early diagnosis and adequate therapy reduce mortality and may reduce the use of expensive drugs.
Quantitative results	High precision: high accuracy is essential, especially in samples on the normal value. In practice achieved by a fully automated and well-standardized procedure.

## Биомаркеры неонатального сепсиса Biomarkers used for neonatal sepsis

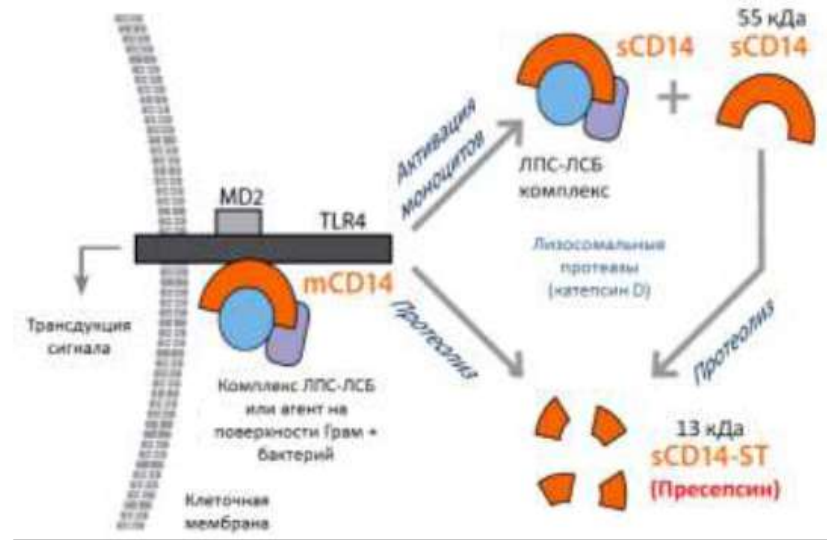
Название Name	Тип анализа Type of analyte	Свойства Properties
<b>СРБ</b> CRP = C-reactive protein	<b>Белок острой фазы, ОФ (печень)</b> Acute phase protein (liver)	<b>Возрастает сильно, но после задержки</b> Increases strongly, but with some delay <b>Не очень надежен на ранней стадии инфекции</b> Not very reliable during the early phase of infection <b>Не очень специфичен</b> Not very specific
<b>ПКТ</b> PCT = Procalcitonin	<b>Прогормон, индуцируется инфекциями, а также и др. факторами (ОФ).</b> Prohormon, induced by infections but also other conditions (acute phase) <b>При инфекции продуцируется моноцитами/макрофагами, гепатоцитами</b> During infections produced by monocytes/ macrophages and hepatocytes	<b>При инфекции повышается за несколько часов.</b> Increases within a few hours in infections. <b>Очень чувствителен, но не специфически повышен у здоровых новорожденных или при некоторых неинфекционных условиях.</b> Very sensitive but unspecific elevation in healthy newborns or in several noninfectious conditions
<b>ИЛ-6/ИЛ-8</b> IL-6 / IL-8 = Interleukin 6 /-8	<b>Ранние провоспалительные цитокины</b> Early proinflammatory cytokines	<b>После инфекции быстро возрастают</b> Increases rapidly after infections. <b>Но не очень специфичны</b> However, not very specific.



## Пресепсин: новый маркер для неонатального (и «взрослого») сепсиса

Presepsin: A novel biomarker for neonatal (and adult) sepsis

**Фрагмент рецептора CD14 моноцитов/макрофагов, мол. масса 13кДа**



- 13 kDa fragment of CD 14 (МФ, monocytes, neutrophils)
- **Бактериальный эндотоксин (ЛПС) вызывает отщепление mCD14 от мембраны и его расщепление протеиназами при фагоцитозе**
- Bacterial endotoxin (LPS) induces release from membrane and proteolytic cleavage.
- **Возрастает через 2 ч после начала инфекции, пик – через 3 ч, снижение через 4-8 ч**
- Rises after 2 h with a peak at about 3h after onset of the infection and a decline after 4-8 hours.\*

**Уровни пресепсина не зависят:**  
от пола, расы, способа родоразрешения, мало зависят от гестационного возраста, от близнецовости, от материнской лихорадки/повышенного СРБ, от мекониальных околоплодных вод

Gender, ethnicity, mode of delivery, small for gestational age (GA), twin, maternal fever/ elevated CRP, and stained amniotic fluid do not affect presepsin levels.\*\*

	СРБ	ПКТ	ПСР*
Первое повышение после индукции	>12 ч	6-8 ч	2 ч
Время достижения пиковой концентрации	20-72 ч	6 ч	3 ч

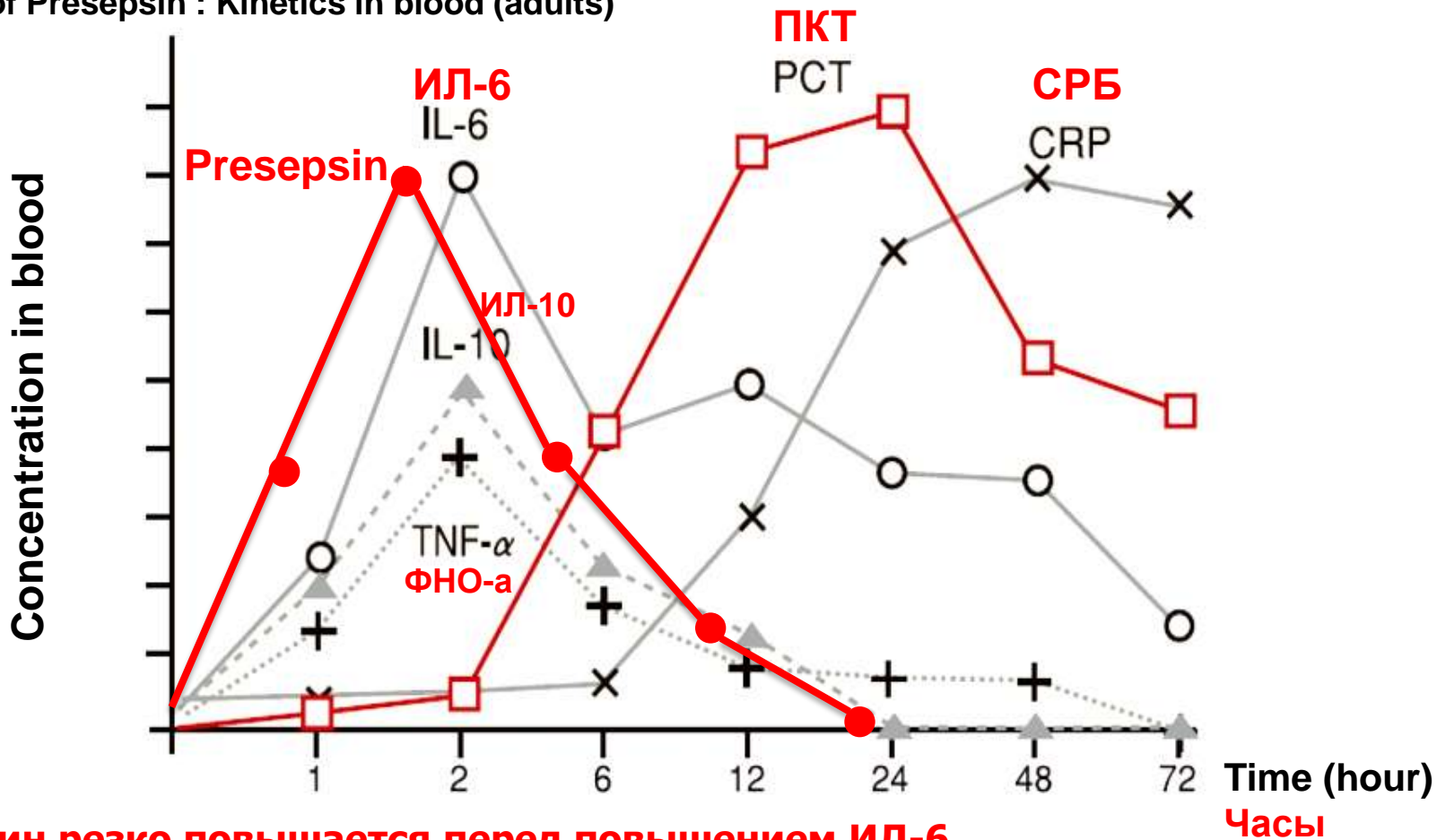
	CRP	PCT	P-SEP
First increase after induction	>12h	6-8h	2h
Peak reached after	20-72h	6h	3h

\*Zou Q, et al. Presepsin as a novel sepsis biomarker. World J Emerg Med. 2014;5:16-9,

\*\*Poggi C, et al.. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. Pediatrics. 2015;135: 68-75

## Биохимия пресепсина: кинетика в крови (у взрослых)

Biochemistry of Presepsin : Kinetics in blood (adults)



**Пресепсин резко повышается перед повышением ИЛ-6**

The presepsin levels were elevated sharply prior to IL-6

Reference:

Meisner M. J Lab Med. 1999 23(5):263-272

Nakamura M, et al. Crit Care 2008, 12(Suppl 2):P194

## Определение пресепсина Determination of Presepsin

- **Объем пробы 75-100 мкл ЭДТА-крови (или сыворотки или плазмы)**

• Works directly from only 75-100µl of EDTA-blood (or serum or plasma)

- **Полностью автоматизированное хемилюминисцентное иммунологическое определение на компактном анализаторе PATHFAST**

• Fully automated chemiluminescence immunoassay on compact PATHFAST analyzer

- **Результат через 15 мин** Result in 15 min

**Простота измерения – возможно на месте оказания помощи (point of care)**

• Simple procedure- easily possible at the POC

- **Однократный картридж, готовый к применению/без утраты реагента**

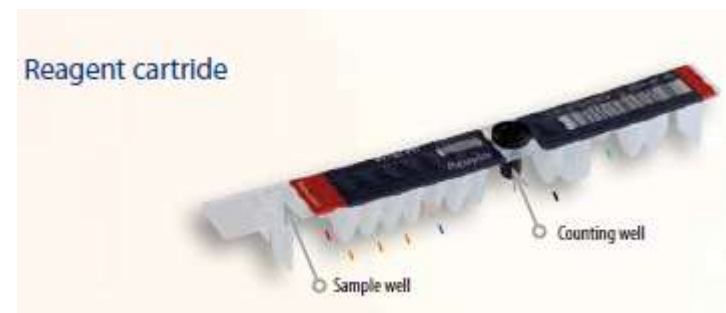
• Unit dose cartridges / no reagent wastage

- **КВ < 5% CVs < 5%\***

\*Okamura Y, Yokoi H. Clin Chim Acta. 2011



Step 1	Insert cartridge
Step 2	Load sample
Step 3	Press „START“ Result in 15 min.

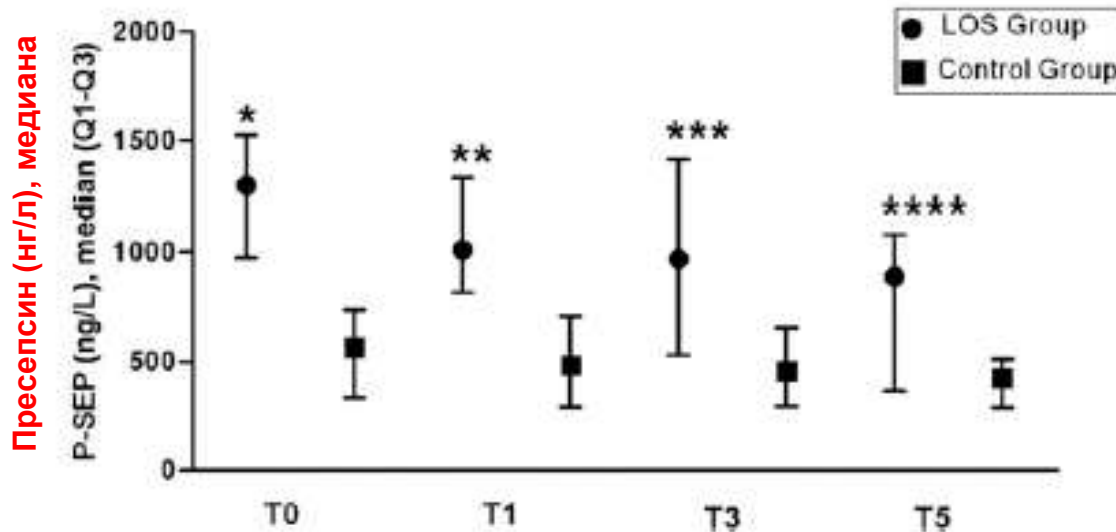


Data from Italy

## Пресепсин: выявление позднего сепсиса у недоношенных новорожденных

Presepsin for the Detection of Late-Onset Sepsis in Preterm Newborns

PEDIATRICS  
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS



Поздний сепсис > 72 ч (ПС)  
LOS = late onset sepsis > 72 hours

N = 40 пациентов patients,  
19 с ПС + 21 контрольная группа  
19 LOS + 21 control group

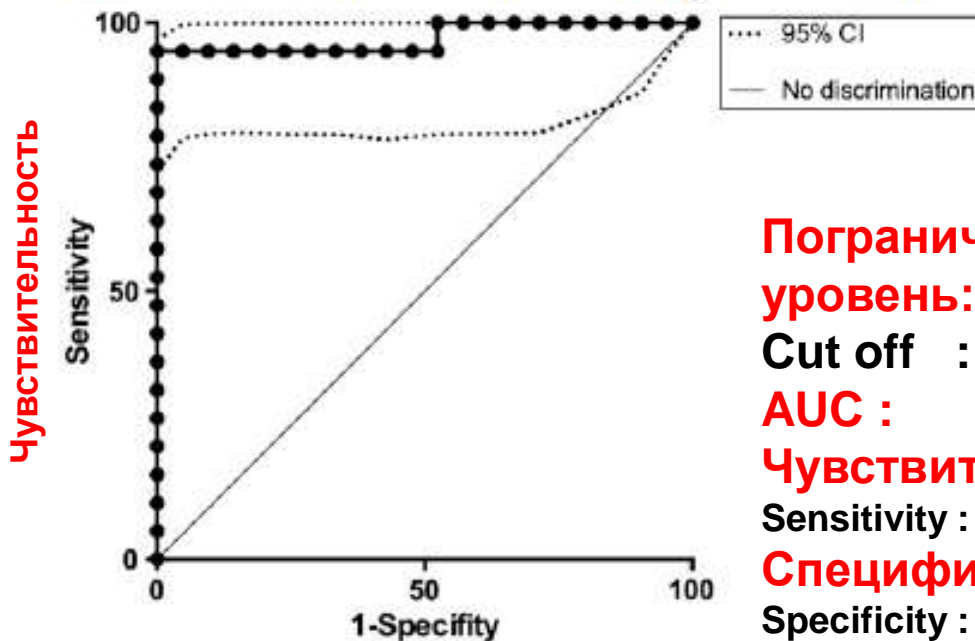
Дни после взятия проб  
Days after sample taking

Уровни пресепсина в группе с ПС были выше, чем в контрольной  
Presepsin values at LOS group were higher as control group

Data from Italy

ROC кривые для пресепсина в T0 в группе с ПС

ROC curve of P-SEP values at T<sub>0</sub> in the LOS group



**Пограничный уровень:** 885 пг/мл  
**Cut off :** 885 pg/ml  
**AUC :** 0.972  
**Чувствительность:** 94%  
**Sensitivity :** 94 %  
**Специфичность:** 100%  
**Specificity :** 100 %

FIGURE 4  
 ROC curve of P-SEP values at T<sub>0</sub> in the LOS group.

1 - специфичность

**СРБ чувствительность 68%, специфичность 92%**  
 CRP sensitivity : 68% , specificity : 92%  
**ИЛ-6 чувствительность 54%, специфичность 92%**  
 IL-6 sensitivity : 54% , specificity : 92%  
**ПКТ чувствительность 97%, специфичность 89%**  
 PCT sensitivity : 97% , specificity : 89%

## Пресепсин (растворимый CD14 субтип) у доношенных и недоношенных новорожденных: предварительные референсные диапазоны и применимость для диагностики сепсиса

Presepsin (soluble CD14 subtype) in term and preterm newborns: preliminary reference ranges and usefulness in the diagnosis of sepsis

Lorenza Pugni<sup>1</sup>, Carlo Pietrasanta<sup>1</sup>, Mariella Falbo<sup>1</sup>, Tania Todorovic<sup>1</sup>, Claudia Vener<sup>2</sup>, Silvano Milani<sup>2</sup>, Fabio Mosca<sup>1</sup>

*Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy*

Early Human Development, Volume 90, Supplement 2, Pages S64–S65, September 2014

Data from Italy

**Цель: Objectives:**

**Определить референсный диапазон пресепсина у:**

Determine reference ranges for presepsin in

**Здоровых доношенных новорожденных n=487, 3-й день жизни:**

- healthy term newborns n = 487 at day 3

**Недоношенных новорожденных без клинических признаков сепсиса, N=168, 3-ий день жизни**

- preterm newborns without clinical signs of sepsis n = 168 at day 3

**Доношенных и недоношенных новорожденных с клиническими признаками сепсиса, n=42, в час 0, 12, 48**

**по сравнению с СРБ, ПКТ, ПКТ и с гемокультурами;**

- newborns & preterm newborns with clinical signs of sepsis n = 42 at hour 0, 12, 48 compared to CRP, PCT, blood culture



## Пресепсин (растворимый CD14 субтип) у доношенных и недоношенных новорожденных: предварительные референсные диапазоны и применимость для диагностики сепсиса

**Data from Italy**

Presepsin (soluble CD14 subtype) in term and preterm newborns: preliminary reference ranges and usefulness in the diagnosis of sepsis

Lorenza Pugni<sup>1</sup>, Carlo Pietrasanta<sup>1</sup>, Mariella Falbo<sup>1</sup>, Tania Todorovic<sup>1</sup>, Claudia Vener<sup>2</sup>, Silvano Milani<sup>2</sup>, Fabio Mosca<sup>1</sup>

*Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy*

Early Human Development, Volume 90, Supplement 2, Pages S64–S65, September 2014

**Результаты:** Results :

**Здоровые доношенные, n=487, ПСП (средний уровень):**

**650 пг/мл**

- healthy term newborns n = 487 tested with mean value presepsin : 650 pg/ml

**Недоношенные без клинических признаков сепсиса, n=168, средний уровень пресепсина:**

**722 пг/мл**

preterm newborns w/o clinical signs of sepsis n = 168 tested mean value presepsin: 722 pg/ml

**Доношенные и недоношенные новорожденные (n=42)**

**с клиническими признаками сепсиса**

**средний уровень пресепсина:**

**1243 пг/мл**

- newborns & preterm newborns (42) with clinical signs of sepsis mean value presepsin : 1243 pg/ml

**При антибиотикотерапии уровень пресепсина снижается от 1243 пг/мл до 754 пг/мл**

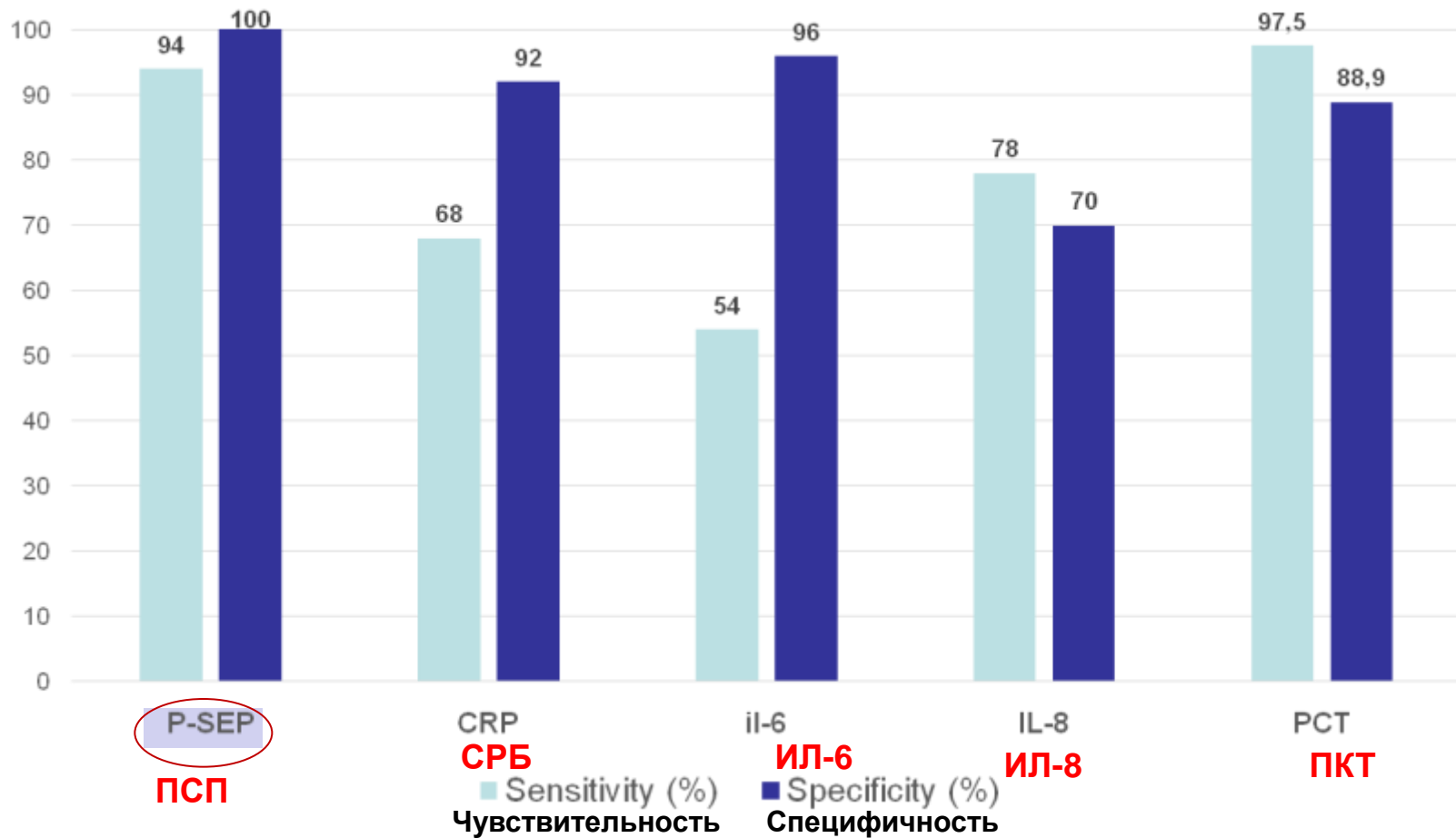
Value presepsin of 1243 pg/ml decrease with antibiotic therapy to 754 pg/ml

## Сравнение биомаркеров неонатального сепсиса

### Comparison of bio markers for neonatal sepsis

На основе результатов Pugni et al, 2014I

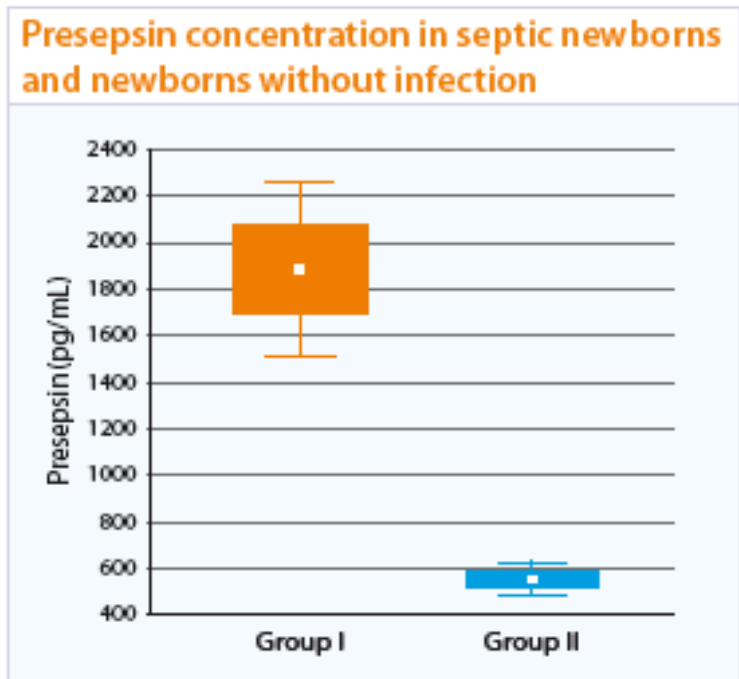
Based on results and literature data summarized by Pugni et al, 2014I



## Presepsin (soluble CD14-ST) as a biomarker for sepsis in neonates

**Пресепсин (растворимый CD14-ST) - биомаркер неонатального сепсиса**

Data from Poland



**Группа I (сепсис):  
Средний уровень: 1772 пг/мл  
Mean value : 1772 pg/ml**

**Группа II (без сепсиса):  
Средний уровень: 556 пг/мл  
Mean value : 556 pg/ml**

*Kwiatkowska-Gruca M et al, 2013(41)*

**45 новорожденных: 27 с сепсисом (группа I) и 18 без сепсиса (группа II)**  
**45 newborns : 27 septic (group I) & 18 w/o infection (group II)**

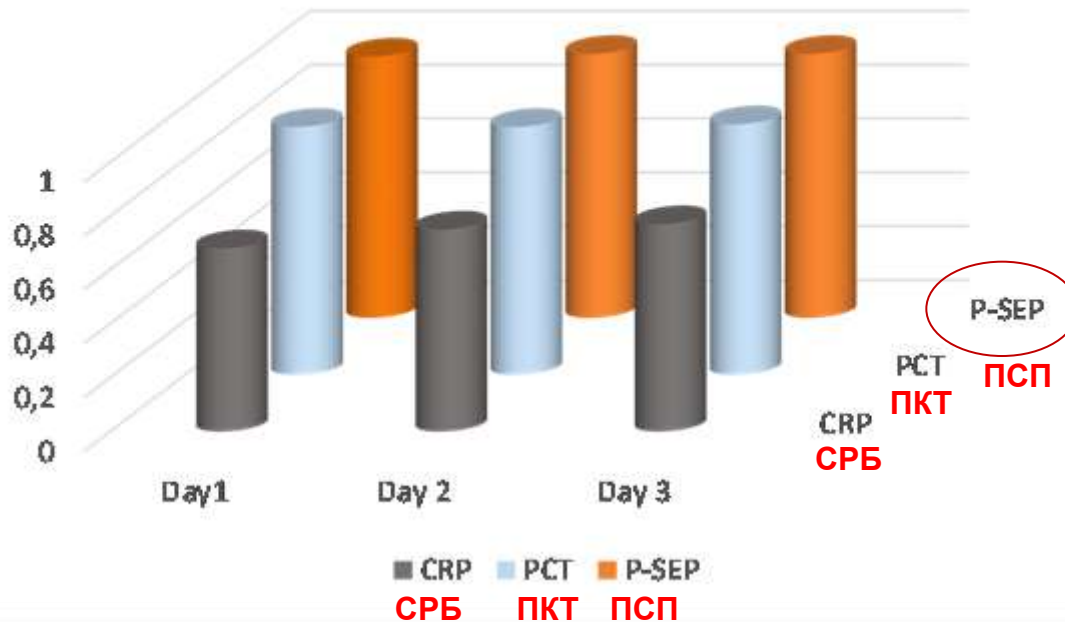
# Пресепсин: сравнение с другими биомаркерами

## P-SEP compared to other biomarkers

Data from KSA

### Сравнение значений AUC ROC у маркеров неонатального сепсиса

Comparison of AUROC values of various biomarkers in neonatal sepsis



	День 1	День 2	День 3
ПСП	0,97	0,98	0,98
ПКТ	0,92	0,92	0,93
СРБ	0,68	0,75	0,77

AUROC- Values			
	Day1	Day 2	Day 3
CRP	0,68	0,75	0,77
PCT	0,92	0,92	0,93
P-SEP	0,97	0,98	0,98

188 cases, 124 with infections and 64 controls (AbdElazizz H, 2013)

188 случаев, 124 с инфекцией, 64 контрольная группа

## Предварительные пограничные уровни ПСП для диагностики неонатального сепсиса

### Preliminary cut-off data for neonatal sepsis

Cut-off или референтный уровень; пг/мл	Исследованная когорта	AUS ROC	Источник
650 ± 258	487 здоровых новорожденных		Pugni et al.
722 ± 338	168 недоношенных без признаков сепсиса		
562	21 здоровый новорожденный 19 случаев с ПНС	0,972	Poggi et al.
781	64 здоровых новорожденных 122 инфицированных новорожденных	0,97 (день 1) 0,98 (день 2) 0,98 (день 3)	AbdElaziz H.
643 ± 304	26 здоровых недоношенных		Mussap et al.
556±158	18 новорожденных с факторами риска, но с исключенным сепсисом		Kwiatkowska-Gruca et al.

### Рекомендуемые пограничные уровни

Currently recommeded cut-off/ decision values:

Здоровые новорожденные < 600 пг/мл

Healthy neonates: < 600 pg/ml

Септические новорожденные >800 пг/мл

Septic neonates: > 800 pg/ml

Cut-off or reference values (mean) in pg/ml	Cases	AUROC	Reference
650 ± 258	487 healthy newborns		Pugni et al.
722 ± 338	168 preterm newborns without clinical signs of sepsis		
562	21 healthy newborns 19 cases with LOS	0.972	Poggi et al.
781	64 healthy neonates 122 infected neonates	0.97 (day 1) 0.98 (day 2) 0.98 (day 3)	AbdElaziz H.
643 ± 304	26 healthy preterms		Mussap et al.
556±158	18 newborns with risk factors but in which sepsis had been ruled out		Kwiatkowska-Gruca et al.

## Важнейшие требования к идеальному маркеру неонатального сепсиса

### Properties of superior biomarkers for neonatal sepsis

<b>Высокая чувствительность</b> High sensitivity	<b>Надежное и максимально раннее выявление сепсиса</b> Identification of sepsis as reliable and as early as possible
<b>Высокая специфичность</b> High specificity	<b>Надежное исключение сепсиса, дифференциация сепсиса от ССВО и от других воспалительных состояний, позволяющие принятие клинических решений о применении или о не применении антибиотикотерапии. Возможность дифференцировать острую вирусную инфекцию от бактериальной.</b> Ruling out sepsis reliably, Differentiation from SIRS or other inflammatory conditions to support medical decision about the use or non-use of antibiotics. Ability to differentiate acute viral from bacterial infection
<b>Малый объем образца</b> Low sample volume	<b>Предотвращение ненужной кровопотери у новорожденных</b> Avoids unnecessary blood loss of the infant, especially for serial testing after therapy has been started
<b>Быстрый результат</b> Rapid results	<b>Ранний диагноз и последующая терапии снижают смертность и могут снизить использование дорогих лекарств.</b> Early diagnosis and subsequent therapy reduces mortality and may reduce the use of expensive drugs.
<b>Количественные результаты</b> Quantitative results	<b>Необходима высокая точность, особенно в диапазоне пограничных значений. На практике такая точность достигается полностью автоматизированным и стандартизованным методом</b> High precision/ high accuracy is essential, especially in samples at the cut-off value. In practice, achieved by a fully automated and well standardized procedure.

ПСП  
P-SEP





## Выводы (1) Conclusions (1)

- **Недавние клинические исследования продемонстрировали несколько преимуществ ПСП по сравнению с другими маркерами.**
  - In recent clinical studies presepsin demonstrated several advantages as compared to other biomarkers.
- **После начала инфекции ПСП возрастает очень быстро, что позволяет выявлять состояния, связанные с высоким риском и на очень ранних стадиях назначать целенаправленную терапию.**
  - After onset of infection, P-SEP increases very rapidly, thus allowing the identification of a high risk situation and a targeted therapy at a very early stage.
- **В отличие от СРБ и ПКТ, данных о повышении ПСП, связанном с другими коморбидностями или с варьирующими неонатальными факторами, нет.**
  - In contrast to CRP and PCT, there is no evidence for P-SEP increases induced by other comorbidities or other causes or variability in the neonatal setting
- **Уровни ПСП не зависят от возраста и пола новорожденных**
  - P-SEP values seem to be not variable depending on age and gender of newborns.
- **Повышение ПСП является специфическим для бактериального, но не для вирусного сепсиса**
  - An increase of P-SEP seems to be specific for bacterial, but not virus induced sepsis.

## Выводы (2) Conclusions (2)

- **Практическое преимущество: малое количество образца**
- Practical advantage: low sample requirement.
- **Необходимо 75-100 мкл ЭДТА-крови, центрифугирование не нужно**
- 75- 100  $\mu$ l EDTA-blood needed, no centrifugation required.
- **Отличная точность полностью автоматизированного метода измерения гарантирует быстрое получение надежных количественных результатов.**
- Excellent precision of the fully automated method leads to quantitative, reliable results.
- **Отличная специфичность и чувствительность ПСП позволяет принимать обоснованные клинические решения о назначении или отмене антибиотикотерапии.**
- Excellent specificity and sensitivity support an evidence based medical decision for the use or non-use of antibiotics.





**Thank you for your attention!**