Становление пресепсина как нового биомаркера для диагностики и мониторинга неонатального сепсиса

Ганс-Юрген Кольде, Ральф Томэ

Neonatal Sepsis: The emerging role of Presepsin for diagnosis and monitoring

Hans- Jürgen Kolde*, Ralf Thomae**

* Consulting Diagnostics, In der Au 16, D-82229 Seefeld/ Germany
** Mitsubishi Europe, Willstätter Str. 30, 40549 Düsseldorf, Germany

Введение

Неонатальный сепсис, в особенности поздний неонатальный сепсис (ПНС), все еще продолжает быть основным источником морбидности и летальности у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ < 1500 г) и у недоношенных новорожденных. Международная конференция по выработке консенсуса в области педиатрического сепсиса (International Pediatric Sepsis Consensus Conference) определила сепсис, как «синдром системного воспалительного ответа (ССВО) при наличии подозреваемой или установленной инфекции» [1]. Главными причинами такой инфекции могут быть бактерии, такие как коагулазно-отрицательные *Staphylococci* и большое количество других агрессивных патогенов, относящихся к группе *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* и видам *Pseudomona*s и *Candida*. Выжившие после сепсиса новорожденные в течение первых двух лет жизни обычно страдают от нарушений неврологического развития [2]. Ранняя диагностика и обоснованная терапия новорожденных с подозреваемым сепсисом является решающими как для выживания, так и для предотвращения развития тяжелых осложнений сепсиса, коморбидности и летальности. С другой стороны, исходя из большой распространенности штаммов с множественной антиотикорезистентностью, необходимо исключать неоправданную антибиотикотерапию.

Проблемы диагностики неонатального сепсиса

У новорожденных признаки и симптомы сепсиса могут быть клинически неотличимыми от различных неинфекционных состояний. По этой причине диагностика сепсиса новорожденных и его дифференциация от ССВО и от других сопутствующих заболеваний является весьма проблематичной [3]. Поэтому так важна надежная ранняя диагностика *in vitro*. Однако классические методы микробиологического анализа имеют ограниченную чувствительность и занимают много времени. У новорожденных из-за малых объемов образцов крови и/или из-за транзиторной или начальной бактериемии, чувствительность

гемокультур является субоптимальной и варьирует от 11% до 78%. Поэтому наличие отрицательных гемокультур не должно приводить к прекращению антибиотикотерапии, если убедительные признаки системного воспаления налицо [4]. Методы, основанные на ПЦР, являются многообещающими, однако все еще дороги, требуют длительного времени и все еще трудновыполнимы в большинстве перинатальных центров. Те же ограничения относятся и к методам, основанным на цитометрии, в частности, на определении повышенной экспрессии нейтрофилов CD64 или CD11b. Все это диктует необходимость разработки и применения более эффективных «идеальных» биомаркеров неонатального сепсиса (Табл. 1).

Табл. 1 Важнейшие требования к идеальному маркеру неонатального сепсиса.

Высокая чувствительность	Надежное и максимально ранее 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.

Биомаркеры сепсиса в неонатологии

Из-за высокой неопределенности клинических симптомов сепсиса маркеры, предназначенные для его диагностики, в особенности у новорожденных, представляют все возрастающий интерес. Применяемые в последнее время маркеры сепсиса отражают комплексное взаимодействие компонентов врожденного иммунитета с системами комплимента, коагуляции и/или с другими защитными системами организма, приводящими к массированному повышению уровней цитокинов, вторичных медиаторов и различных активирующих факторов. Наиболее применяемая в данное время методология определения таких маркеров основывается на полностью автоматизированном высокочувствительном люминесцентном определении определенных белков.

Наиболее применяемые и наиболее изученные маркеры неонатального сепсиса – это С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6, прокальцитонин (ПКТ) и др.

Однако для неонатального сепсиа диагностическая точность этих маркеров еще ниже, чем для диагностики сепсиса у взрослых пациентов [5]. Тем не менее, для диагностики и мониторинга неонатального сепсиса широко используется СРБ, который синтезируется в печени после индукции провоспалительным цитокином ИЛ-6 и др. цитокинами.

СРБ. Существенно, что повышение СРБ обнаруживается через 12 ч *после* манифестации клинических признаков сепсиса и достигает пиковых значений через 2-3 дня. Ситуация усложняется также и тем, что повышение СРБ у новорожденных является обычным последствием неинфекционных воспалительных событий, таких как материнский и перинатальный дистресс, неонатальная гипоксия, повреждение тканей и др. Повышение СРБ у новорожденных также может быть связанно с фебрильным состоянием матери, родами, сопровождающимися стрессом и с другими факторами, не связанными с инфекцией. Все это ограничивает диагностическую ценность СРБ для неонатального сепсиса. Недавний мета-анализ многочисленных исследований показал, что при пограничном уровне от 4 до 154 мг/л чувствительность СРБ для диагностики неонатального сепсиса варьирует в диапазоне 30-80%. Обычно чувствительность и специфичность СРБ возрастает (по сравнению с ранними стадиями инфекции) только через 24-48 ч [5]. В недавнем большом исследовании, в котором наличие инфекции коагулазно-отрицательным стафилококком подтверждалось гемокультурами, была показана диагностическая полезность серийных измерений СРБ, но тем не менее, были выявлены и значительные ограничения. Серийные измерения СРБ имели хорошие отрицательные предиктивные значения, но не имели таковых у *не* инфицированных новорожденных с массой тела < 1 кг в течение первых двух-трех недель после рождения. Авторы заключили, что низкая чувствительность СРБ не позволяет отменять антибиотикотерапию только на основе его нормальных значений (6).

ПКТ. Это широко применяемый маркер сепсиса повышается через 6-8 ч после начала бактериальной инфекции и, вероятно, образуется из макрофагов и моноцитов за счет индукции бактериальными эндотоксинами. Затем ПКТ достигает плато и возвращается к нормальному уровню через 24 ч. Однако изменение уровней ПКТ не обязательно отражает наличие инфекции и ее реальную динамику. В особенности это справедливо для новорожденных, у которых после рождения в течение 24-48 ч уровни ПКТ физиологически повышаются *при отсутствии* инфекции и только через 3 дня возвращаются к норме. Кроме того, ПКТ повышается при гипоксии плода, при респираторном дистресс-синдроме, при нестабильной гемодинамике, что снижает его диагностическую специфичность при неонатальном сепсисе. ПКТ достигает пиковых значений раньше, чем СРБ и, как недавно показано, хорошо диагностирует нозокомиальный сепсис у новорожденных с ЭНМТ, однако количество аналогичных исследований еще очень ограничено [7].

ИЛ-6 после начала инфекции повышается относительно быстро, но через 24 ч снижается до неопределяемого уровня.

Сепсис, как хорошо известно, может приводить к тяжелым коагуляционным нарушениям. Как показано, измерение Д-димера полезно для диагностики и прогнозировании неонатального сепсиса. Уровни Д-димера отрицательно коррелируют с тяжестью критических заболеваний новорожденных, оцениваемой по шкале NCIS (Neonatal Critical Illness Score) и могут быть полезными для оценки тяжести и прогноза неонатального сепсиса [8]. Разумеется, Д-димер образуется при тромбоэмболических состояниях и не может быть специфическим маркером сепсиса, но он может использоваться как индикатор коагуляционного статуса новорожденных и указывать на необходимость антикоагулянтной терапии.

Важные практические аспекты

Во-первых, взятие образцов крови у новорожденных представляет серьезную проблему. Поэтому идеальный маркер неонатального сепсиса должен использовать минимальные объемы крови. Во-вторых, время анализа должно быть коротким (< 60, лучше < 30 мин), что должно позволять быстрое принятие клинических решений по антибиотикотерапии**.**

Пресепсин – новый маркер сепсиса

В течение последних нескольких лет, пресепсин (растворимый субтип CD14, sCD14-ST, или ПСП) убедительно продемонстрировал свою клиническую эффективность как чувствительный и специфический маркер сепсиса у взрослых пациентов [9-12].

ПСП – это фрагмент, образуемый из растворимой формы мембранного гликопротеина CD14 (sCD14), который находится на поверхности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов. Растворимый sCD14 – это гликопротеиновый рецептор, который индуцирует активацию неспецифического иммунитета после взаимодействия с комплексом липополисахарид-липополисахарид-связывающий белок (ЛПС-ЛСБ) и, вероятно, с компонентами грамположительных бактерий и грибов. При инфекции, растворимый sCD14 после его отщепления от клеточной поверхности и активации фагоцитоза расщепляется лизосомальными и, вероятно, бактериальными протеиназами с образованием N-терминального пептида с молекулярной массой 13 Кда, который и был назван пресепсином (Рис. 1). При инфекции ПСП повышается через 2 ч после ее начала, (раньше, чем ИЛ-6, ПКТ и СРБ), при этом ПСП достигает пиковых концентраций через 3 ч и снижается через 4-8 ч [9]. В целом, ПСП индуцируется преимущественно фагоцитозом и повышается при системных инфекциях, вызываемых грамположительными, грамотрицательными и грибковыми патогенами. При вирусных инфекциях ПСП не повышается.

Полностью автоматизированное и прецизионное определение ПСП и других полезных маркеров (таких как Д-димер, высокочувствительный СРБ и NT-proBNP) возможно при использовании от 75 до 100 мкл цельной крови или плазмы с помощью анализатора Pathfast, основанного на применении

хемилюминесцентной технологии (LSI Medience Corporation/ Mitsubishi Chemical). Время измерения – 15 мин. Этот компактный анализатор использует картриджи, содержащие все необходимые жидкие реагенты и может применяться как в лаборатории, так и в месте оказания помощи (point of care).

В данный момент рекомендуемые предварительные пограничные уровни ПСП составляют: для новорожденных без сепсиса – 600 пг/мл, для инфицированных новорожденных – > 800 пг/мл. Не исключено, что в будущем, на основе проводимых исследований, эти уровни могут быть слегка уточнены. См. Табл. 2.

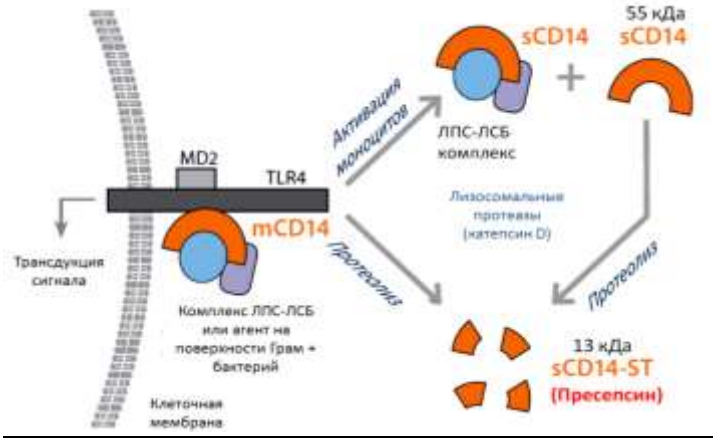


Рис. 1. Механизм образования ПСП. mCD14 – CD14, связанный с мембраной, sCD14 – растворимый CD14, sCD14-ST – пресепсин, ЛПС – липополисахарид, ЛСБ – липополисахарид связывающий белок, TLR4 – толл-подобный рецептор 4; MD2 – белок, связанный с TLR4. Подробности в тексте.

Табл. 2 Сравнение маркеров неонатального сепсиса.

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

* Zou Q, Wen W, Zhang XC. Presepsin as a novel sepsis biomarker. World J Emerg Med. 2014;5:16-9.

Диагностическое значение ПСП при неонатальном сепсисе

Было проведено обсервационное проспективное исследование, продолжающееся и сейчас (Pugni с сотрудниками [13]), в котором в течение 18 месяцев наблюдались поступившие новорожденные. Пациенты были разделены на 3 группы: 1) здоровые доношенные, 2) недоношенные без признаков сепсиса, 3) доношенные и недоношенные с клиническими признаками сепсиса и нуждавшиеся в антибиотикотерапии. В группах 1 и 2 уровни ПСП измерялись на третий день жизни. У пациентов с подозрением на сепсис ПСП измерялся: при

появлении клинических признаков сепсиса (точка Т0), каждые 12 ч в течение следующих 48 ч (Т1, Т2, Т3 и Т4) и в конце антибиотикотерапии (Т5).

СРБ и ПКТ измерялись в Т0, Т2 и Т4. Пробы для гемокультур были взяты в Т0. Предварительные результаты этого продолжающегося исследования таковы:

- *в группе 1* (n=487) средние уровни ПСП составили 650 пг/мл (стандартное отклонение 258,18; медиана – 603,5; первая - третья терцили – 468 – 797);
- *в группе 2* (n=168) средние уровни ПСП составили: 722 пг/мл, (стандартное отклонение 339,39; медиана – 636; первая-третья терцили – 506 – 862).

Важное наблюдение: в группах 1 и 2: пол, этнические характеристики, тип родоразрешения, малый гестационный возраст (ГВ), рождение близнецов и лихорадка матери, связанная с повышением СРБ, на уровни ПСП не влияли.

В группе 3 (n=42) средние уровни ПСП составляли: при начале подозреваемого сепсиса – 1243 пг/мл (стандартное отклонение 653,63, диапазон – 307-3261); при антибиотикотерапии ПСП плавно снижался и в конце терапии составлял 753,41 пг/мл, что указывало на ее положительный эффект. Единственный ребенок, умерший от сепсиса, имел персистирующие высокие уровни ПСП (1888 пг/мл перед смертью).

Только 14 новорожденных (33,3%) из группы 3 имели положительные гемокультуры в начале развития клинических симптомов сепсиса. У детей с установленным сепсисом уровни ПСП были повышены по сравнению с другими детьми в Т0, Т1, Т2 и Т3. Уровни СРБ у детей сепсисом также были повышены, однако СРБ достигал пиковых концентраций на второй день (Т2), а ПСП – сразу в день 0 (Т0), Рис. 2.

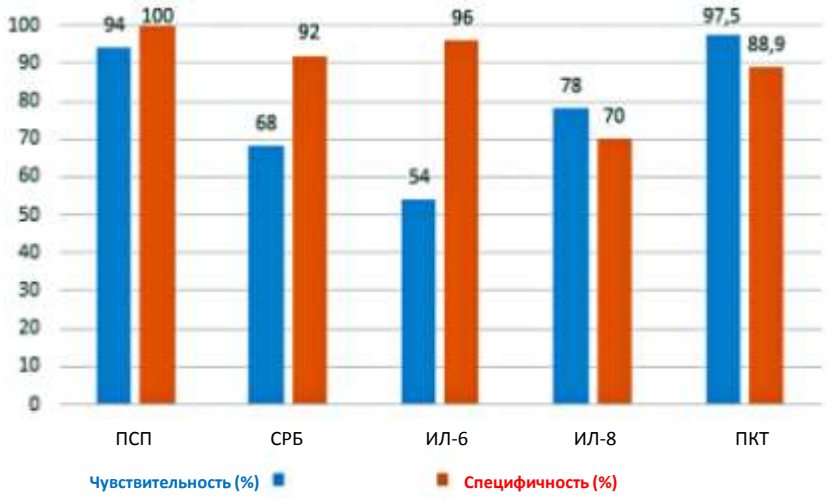
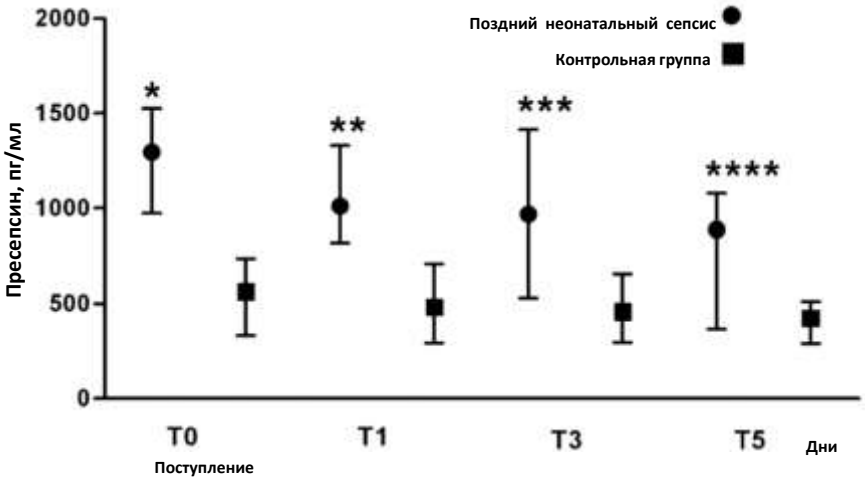


Рис.2 Сравнение чувствительности и специфичности ПСП, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8 и ПКТ для диагностики неонатального сепсиса [13].

Poggi с соавторами [14] провели проспективное наблюдение новорожденных с ГВ ≤ 32 недель и поздним неонатальным сепсисом (ПНС) (n = 19); контрольная группа (n = 21) – новорожденные без инфекций, постнатальный возраст 4 – 60 дней. Уровни СРБ, ПКТ и ПСП измерялись при поступлении и на 1, 3 и 5 день. Уровни ПСП при поступлении при ПНС составляли: медиана – 1295 пг/мл против 562 пг/мл в контроле, и оставались высокими в течение периода наблюдения. Уровни ПСП в контрольной группе новорожденных (562 пг/мл) были выше, чем у взрослых несептических индивидов, для которых нормальные уровни ПСП <300 пг/мл.

Существенно, что уровни ПСП у несептических доношенных новорожденных сходны с уровнями ПСП у здоровых недоношенных новорожденных (578 пг/мл, медиана), установленными раннее. В целом, сопоставление этих данных позволяет полагать, что *уровни ПСП не зависят ни от гестационного возраста, ни от постнатального*. Уровни ПСП у новорожденных с ПНС в Т0 сходны с таковыми, характерными для септических взрослых пациентов (> 1000 пг/мл), хотя диапазон уровней ПСП у взрослых с сепсисом более широкий (300-2800 пг/мл).

У детей с ПНС уровни ПСП при поступлении и в Т1 были сходными (медиана – 1011 пг/мл против 1295 пг/мл) в то время как уровни СРБ и ПКТ в Т1 не отличались от исходных. Значение AUC ROC для ПСП при поступлении составляло 0,972 при пограничном уровне 885 пг/мл, чувствительность – 94%, специфичность – 100%. При терапии в группе с ПНС уровни ПСП снижались, как и уровни СРБ и ПКТ, Рис.3.



*P = .00001; **P = .00006; ***P = .004; и ****P = .01 ПНС против контроля

Рис. 3. Динамика уровней ПСП у новорожденных с поздним неонатальным сепсисом [14].

Данное исследование показало, что ПСП – точный маркер для диагностики возможного ПНС и многообещающий индикатор мониторинга его терапии. Авторы полагают, что ПСП имеет лучшую или сравнимую точность с традиционными маркерами неонатального сепсиса. Недавние исследования показали, что для диагностики неонатального сепсиса СРБ имеет чувствительность 68% и специфичность 92%, ИЛ-6 – 54% и 96%, ИЛ-8 – 78% и 70% и ПКТ – 97,5% и 88,9% соответственно. При этом измерение только уровней ПСП имеет большую чувствительность, чем одновременное измерение ПКТ и ИЛ-6 (91%) и слегка меньшую, чем одновременно измерение ПКТ, ИЛ-6 и СРБ (98%). Эти данные подтверждают потенциальную эффективность ПСП как маркера для мониторинга антибиотикотерапии септических недоношенных новорожденных [14].

В исследовании, проведенном AbdElaziz [15] наблюдались новорожденные с подозрением на сепсис (n=188), у которых в течение 3 дней измерялись ПСП, СРБ и ПКТ. У 124 пациентов инфекция была подтверждена, 64 ребенка инфекций не имели. Результаты приведены в Табл. 3. Пограничные уровни составляли: для ПСП – 781 пг/мл в течение всех трех дней; для ПКТ – 0,5 нг/мл в первый день и 1,0 нг/мл во второй и третий день, для СРБ – 10 мг/дл в течение трех дней. Авторы полагают, что ПСП и ПКТ эффективно дифференцируют бактериальную инфекцию и ССВО. Однако повышение ПСП более раннее, более чувствительное и более специфическое, чем у ПКТ и СРБ. ПСП повышался в первый день, ПКТ – во второй. При этом различные пограничные уровни и динамика ПКТ могут внести неопределенность в интерпретацию результатов его измерения. СРБ – поздний и неспецифический маркер, не способный дифференцировать бактериальную инфекцию и ССВО у новорожденных [15].

Табл. 3. Значения AUCROC для диагностики неонатального сепсиса [15].

	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

Mussap и соавторы [16] исследовали уровни СРБ и ПКТ у несептических недоношенных новорожденных (n=26), с ГВ 26-36 недель, поступивших в ОИТ после первого для жизни с различными тяжелыми патологиями. Средние уровни ПСП у 26 критических недоношенных новорожденных составляли 643,1 нг/мл, стандартное отклонение – 308, нг/мл, медиана – 587 нг/мл. В дополнительном небольшом исследовании те же авторы показали прогностическое значение ПСП для новорожденных с инфекциями и корреляцию уровней с тяжестью заболевания. При этом СРБ не дискриминировал ССВО и сепсис. При вирусных инфекциях ПСП и СРБ не повышались [17].

Kwiatkowska-Gruca и соавторы [18] исследовали уровни ПСП у 27 септических новорожденных и у 18 новорожденных без инфекций, но с перинатальными факторами риска или с симптомами, характерными для сепсиса. Средние уровни ПСП при сепсисе составляли 1772 ± 1009 пг/мл против 556 ± 158 пг/мл в группе без инфекций.

В Табл. 4 приведены сводные на данный момент данные о пограничный уровнях ПСП для диагностики неонатального сепсиса.

Табл. 4. Средние уровни и пограничные уровни ПСП у новорожденных

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	0,972	Poggi et al.
	19 случаев с ПНС		
781	64 здоровых новорожденных	0,97 (день 1) 0,98 (день 2) 0,98 (день 3)	AbdElaziz H.
	122 инфицированных новорожденных		
643 ± 304	26 здоровых недоношенных		Mussap et al.
556±158	18 новорожденных с факторами риска, но с исключенным сепсисом		Kwiatkowska-Gruca et al.

ПСП и риск преждевременных родов

ПСП также может иметь значение для прогнозирования преждевременных родов. Была показана связь между повышением ПСП сразу после появления клинических признаков преждевременных родов. Повышение ПСП > 623,5 пг/мл и укорочение шейки матки < 18 мм (УЗИ) указывало на высокий риске преждевременных родов. Полагается, что повышение материнского уровня ПСП может быть независимым индикатором риска преждевременных родов [19].

Выводы

При диагностике неонатального сепсиса ПСП по сравнению с другими маркерами имеет значительные преимущества. Повышение ПСП является более ранним и строго специфическим для бактериального, грибкового, но не вирусного сепсиса.

В настоящее время предварительный пограничный уровень ПСП для диагностики неонатального сепсиса составляет 600 пг/мл. Уровни ПСП > 800 пг/мл указывают на бактериальную инфекцию.

В отличие от СРБ и ПКТ уровни ПСП не повышается при коморбидных состояниях или по другим причинам, не связанным с бактериальными инфекциями; уровни ПСП не варьируют в зависимости от гестационного и постнатального возраста новорожденных.

Отличная специфичность и чувствительность ПСП позволяет принимать обоснованные клинические решения о назначении или отмене антибиотикотерапии.

В начале развития инфекции повышение ПСП происходит быстро, что сразу выявляет клиническую ситуацию, связанную с высоким риском, требующую назначения терапии на самой ранней стадии сепсиса. Это может спасать жизни.

Реальным практическим преимуществом ПСП является то, что для его измерения необходимо всего 75-100 мкл цельной крови и не требуется центрифугирование. Это предотвращает кровопотери у критически больных новорожденных, а отличная точность полностью автоматизированного метода измерения гарантирует быстрое получение надежных количественных результатов.

Перевод ЗАО «ДИАКОН».

Дополнительная информация- **www.presepsintest.ru**

Литература

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the International Concensus 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.
2. Stoll BJ1, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. JAMA. 2004 ;292:2357-65.
3. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. Virulence. 2014;5:170-8.
4. Jordan JA, Durso MB. Comparison of 16S rRNA gene PCR and BACTEC 9240 for detection of neonatal bacteremia. J Clin Microbiol. 2000;38: 2574–2578.
5. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas A. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review Scand J Infect Dis. 2014; 18:1-8.
6. Maak P, Benitz WE. Limitations of C-reactive protein in diagnosis of neonatal infection caused by coagulase-negative staphylococcus. J Perinatol (2011) 31, S83.
7. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97: F368–F370.
8. Hao L, Wang N. Changes in plasma thrombomodulin and D-dimer levels and their clinical significance in neonates with sepsis. CJCP, 2013, 15(10): 841-844.
9. Zou Q, Wen W, Zhang XC. Presepsin as a novel sepsis biomarker. World J Emerg Med. 2014;5:16-9.
10. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, Fumagalli R, Mauri T, Isgrò S, Fanizza C, Romero M, Tognoni G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study Investigators. Presepsin

(soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. Crit Care. 2014; 18(1): R6.

11. Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, Lucchiari M, Manetta T, Lupia E, Mengozzi G, Battista S. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. Clin Chem Lab Med. 2014; 52: 1395-400.
12. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, Oggioni R, Pasetti GS, Romero M, Tognoni G, Latini R, Gattinoni L.Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. Intensive Care Med. 2015;41: 12-20.
13. Pugni L, Pietrasanta C, Falbo M, Todorovic T, Vener C, Milani S, Mosca F. Presepsin (soluble CD14 subtype) in term and preterm newborns: preliminary reference ranges and usefulness in the diagnosis of sepsis. Early Human Development 2014; 90, Suppl. 2: S64–S65.
14. Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, Dani C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. Pediatrics. 2015;135: 68-75.
15. AbdElaziz H. Diagnosis of Neonatal Sepsis using different sepsis markers. 4th Intern. Conference on Biomarkers & Clinical Research. Philadelphia, 2013.
16. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. J Maternal Fetal Neonatal Med 2011; 24 (Suppl. 2):12-4.
17. Noto A et al., AACC 2012, Poster.
18. Kwiatkowska-Gruca M, Behrendt J, Sonsala A, Wiśniewska-Ulfik D, Mazur B, Godula-Stuglik U. Presepsin (soluble CD14-ST) as a biomarker for sepsis in neonates. Pediatria Polska; 2013; 88:392-97.
19. Malíčková K1, Koucký M, Pařízek A, Pelinková K, Brodská H, Hájek Z, Germanová A, Mestek O, Zima T. Diagnostic and prognostic value of presepsin in preterm deliveries. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 28:1-6.