


# МАРКЕРИ ЗА ВЪЗПАЛЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РЕСПИРАТОРНИ ИНФЕКЦИИ

  
г-р Павел Йорданов,  
г-р Фиген  
Мустафа,  
доц. г-р Валентина  
Димитрова, гм

Клиника по  
пневмология и  
фтизиатрия, УМБАЛ  
„Св. Марина“,  
гр. Варна

Медицински  
университет  
„Проф. д-р Параскев  
Стоянов“, гр. Варна

Инфекциите на дихателните пътища са сред най-разпространените заболявания при хората. Докато инфекциите на горните дихателни пътища (ринити, синусити, ларингити и т.н.) са с по-голяма честота, то инфекциите на долните дихателни пътища (трахеити, бронхити, пневмонии и т.н.) са значително по-тежко протичащи. Инфекциите на долните дихателни пътища и пневмониите в частност са водещата причина за смърт и хоспитализации сред заразените заболявания, като към момента заемат четвърто място в списъка на Световната здравна организация за причини за смърт, изоставащи единствено след миокардния инфаркт, инсултът и хроничната обструктивна белодробна болест. Своевременната и адекватна оценка на тежестта на тези инфекции, както и рискът от смърт, са от критично значение за благоприятния изход от заболяването. В настоящата статия ще направим кратък обзор на използваните към момента възпалителни маркери и ще погледнем в бъдещето като разгледаме някои от най-обещаващите, но все още очакващи валидиране показатели.

В съвременната пулмология два възпалителни маркери намират приложение в ежедневната практика – С-реактивният протеин (CRP) и

Прокалцитонин (PCT).

**CRP** е най-често изследваният възпалителен маркер в световен мащаб. Представлява остро-фазов протеин от групата на пентраксините и се синтезира от хепатоцитите. Въпреки че е открит още през 1930 г., навлиза в клиничната медицина едва в края на XX век, когато вече има достатъчно данни за неговата употреба и методите за изследването му са усъвършенствани.

При здрави хора нивата му обикновено са под 5 mg/L, стойностите започват да се покачват в първите 6 до 12 часа от началото на възпалителния процес и достигат пикови нива след около 48 часа. Концентрациите му са по-високи при възпаления с инфекциозна генеза (повече при бактериални инфекции, отколкото вирусни такива) и обикновено са пропорционални на тъканната увреда<sup>[1]</sup>. В резултат на това множество автори са се опитвали да определят точни референтни стойности, които да послужат на клиницистите в ограничаването на вирусна от бактериална инфекция, леко от умерено тежко или тежко възпаление, но към момента универсално приети такива няма. Сред основните причини за това са ниската му специфичност (CRP е на първо място възпалителен маркер, а не строго инфекциозен маркер) и

тенденцията е концентрациите му да се покачват с напредване на възрастта. Немалко състояния (като ревматоиден артрит, системна склероза, възпалителни чревни заболявания и др.) водят до затруднена клинична оценка на резултатите от изследванията. В същото време тежка чернодробна увреда би могла да доведе до понижена продукция на протеина, което също да е препятствие пред клинициста. Като актуален пример можем да посочим, че до преди 2020 г. някои автори посочваха стойности над 150-200 mg/L за показателни за наличието на тежка бактериална инфекция или дори бактериален сепсис, но рано в хода на пандемията от COVID-19 стана пределно ясно, че и тежките вирусни инфекции биха могли да доведат до значително повишаване на стойностите на този показател<sup>[2-4]</sup>.

**Прокалцитонинът** е пептид, прекурсор на хормона калцитонин. Идентифициран за първи път през 1970 г. и навлиза широко в практика едва през XXI век. Концентрациите на PCT започват да се покачват в първите часове на острия възпалителен процес, пиковите му стойности се достигат в първото денонощие, а полуживотът му е между 24-36 часа<sup>[1]</sup>. Тези му особености го характеризират като остро-фазов показател и го правят удачен метод

за динамично проследяване на пациентите. Нещо повече PCT показва завидна специфичност към бактериални инфекции и доста рядко се покачва при вирусни или неинфекциозни възпалителни процеси. Множество проучвания при различни инфекции показват ползите от този показател – разграничаване на бактериални от небактериални инфекции<sup>[5,6]</sup>, разграничаване на контаминации при хемокултури<sup>[7]</sup>, потенциалното определяне на тежестта на инфекцията<sup>[11,12]</sup> и възможно ограничаване на ненужната антибиотична терапия<sup>[8-10]</sup>. Добре е да се отбележи, че въпреки високите чувствителност и специфичност (вариращи между 70 и 90%) в горепосочените проучвания, клиничните ръководства за диагностика и лечение на пациенти с респираторни инфекции, не препоръчват лечението на пациентите да се води на база единствен показател, а насърчават комплексна клинична оценка на пациента, особено в условията на интензивно отделение<sup>[13-15]</sup>.

От интерес за науката и клиничната медицина са и множество други по-нови показатели – възпалителни медиатори (интерлевкин 6, 8, 10, хепарин свързващ протеин и др.), проинфламаторни маркери (пентраксин 2 и 3, калпротектин и др.). Важно е да отбележим, че въпреки наличието на немалко на брой публикации в научната литература, липсват достатъчно на брой големи рандомизирани и контролирани проучвания, които да обусловят включването на тези маркери в клиничните ръководства и алгоритми за поведение.

**Калпротектинът** е белтъчен комплекс, представляващ около 60% от белтъчното съдържание на цитозола на неутрофилите (в по-малка степен моноцити и макрофаги) и се

**В съвременната пулмология  
два възпалителни маркери  
намират приложение в  
ежедневната практика –  
С-реактивният протеин (CRP)  
и Прокалцитонин (PCT)**





# НОВИНИ

## Спрей за нос без лекарства е обещаващ за предотвратяване на РЕСПИРАТОРНИ ИНФЕКЦИИ

Ново изследване, публикувано в *Advanced Materials*, съобщава за нов спрей за нос за предотвратяване на респираторни инфекции. Спреят действа, като образува защитно покритие върху носната кухина, което улавя дихателните капчици във въздуха и действа като физическа бариера срещу вируси и бактерии, като същевременно ги неутрализира ефективно.

„PCANS образува гел, увеличавайки неговата механична якост сто пъти, образувайки солидна бариера“, каза основният автор д-р Джон Джоузеф, бивш постдокторант в Brigham and Women's Hospital. „Той блокира и неутрализира почти 100% от всички вируси и бактерии, които тестваме, включително грип, SARS-CoV-2, RSV, аденовирус, К Рнеитоніа и други“.

Експерименти с мишки показват, че единична доза PCANS назален спрей може ефективно да блокира инфекцията от грипен вирус (PR8) при 25 пъти по-висока от леталната доза. Нивата на вируса в белите дробове са намалени с >99.99%, а възпалителните клетки и цитокините в белите дробове на третирани с PCANS животни са нормални. PCANS демонстрира до 8 часа задържане в носа. Третираниите мишки постигнаха пълна защита, в рязък контраст с нетретираниата група, която не показва защита. Изследователите проучват дали PCANS може също да блокира алергени, отваряйки потенциален нов път за облекчаване на алергии.

секретира по време на възпалителни процеси. Фекалният калпротектин има роля в гастроентерологията при диагностиката, оценката и лечението на различни чревни заболявания (най-вече улцерозен колит и Болест на Крон)<sup>[1,16]</sup>. Обект на интерес за пулмологията в последните години е серумният калпротектин. Различни проучвания показват способността на серумния калпротектин да разграничава бактериална от небактериална инфекция (включително вътреклетъчни бактерии), ранната диагностика на сепсис, както и предиктивната му стойност за изход от заболяването<sup>[17-22]</sup>.

**Серумният амилоид П** (още наричан пентраксен 2) е серумната форма на амилоид П. Докато значението на амилоид П в патогенезата на амилоидозата е добре позната на науката, то изясняването на ролята му като инфламаторен маркер изисква още доста работа. Натрупани са данни от немалък брой изследвания за ролята му в различни възпалителни процеси – бактериални и гъбичкови инфекции, възпалителни заболявания на червата, интерстициални белодробни болести и др., но повечето от тях са инвитро или в животински модели<sup>[23-30]</sup>.

**Пентраксен 3** е дъщеря член на пентраксеното семейство и за разлика от CRP и Амилоид П не се произвежда от хепатоцитите, а в периферията от мононуклеарни фагоцити, фибробласти и гр. Наличните към момента данни говорят за висока чувствителност и специфичност по отношение наличието на бактериални инфекции, развитието на сепсис и висока предиктивна стойност. Не е за пренебреждане фактът, че публикувани данни с положителни резултати има в различ-

ни възрастови групи, в това число и новородени<sup>[31-38]</sup>.

Последният обещаващ маркер, който ще разгледаме, е **пресепсин**, който представлява подтип на CD14 и е индикатор за моноцитно-макрофагиална активация. Постоянно нарастващ брой изпитвания говорят за евентуалните ползи от неговото приложение за ранна диагностика на сепсис и групи тежки бактериални инфекции. Ако тези данни се потвърдят, това драстично би улеснило лечението и съответно подобрило прогнозата при пациенти с животозастрашаващи инфекции<sup>[39-44]</sup>. ■

### Книгопис:

1. Tietz Textbook of Laboratory Medicine, 7th Edition, Nader Ritai et al., 2022.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus infection in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020.
3. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020.
4. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020.
5. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Woud JW, Kuijper EJ, Groenewold GH, Becker MJ, et al. (2010-11-17). "Procal citinin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study". *Critical Care Medicine*. 2010.
6. Fiebert M, Melendez JH, An R, Robertson JE, Zentgraf JM (February 2011). "Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department". *American Journal of Clinical Pathology*.
7. Schütz F, Mueller B, Trampuz A (October 2007). "Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci". *Infection*.
8. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohrer P, Pugin J (March 2008). "Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
9. Bouattar L, Loyt C, Tabach F, Drazac C, Alvarez A, Schwelb C, et al. (February 2010). "Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PROBATA trial): a multicentre randomised controlled trial". *Lancet*.
10. Barthodot O, Engig S, Haagen U, Gierstorfer S, Hartmann O, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, Welte T (September 2010). "Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection". *The European Respiratory Journal*.
11. Bird C, Sungupta H, Gurus E, Sungupta H, Kiptanoglu B (February 2003). "Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit". *Critical Care*.
12. Jones AE, Fiechtel JF, Brown MD, Ballwee JJ, Kline JA (July 2007). "Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis". *Annals of Emergency Medicine*.
13. Liu C, Wen Y, Wan W, et al. Clinical characteristics and antibiotic treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2021.
14. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
15. Aurelie Fabre, John R. Hurst, Sheila Ramjiu, COVID-19, 2021.
16. Laserna-Mandela EJ, Luciano AJ. Faecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: a review focused on metastudies and routine usage limitations. *Clin Chem Lab Med*. 2019.
17. Kotsiou OS, Papagiannis D, Papagiannou R, Gourgourakis KI. Calprotectin in Lung Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021.
18. Havella A, Seisenen K, Kenge P, Paikousis K, Larsson A. Calprotectin, a new biomarker for diagnosis of acute respiratory infections. *Sci Rep*. 2022.
19. Bartáková E, Štáfler M, Štrňáková A, Pospíšilová L, Arentová S, Beran O, Blahová M, Mleka J, Hubič M. Calprotectin and calgranulin C serum levels in bacterial sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019.
20. Larsson A, Tydén J, Johansson J, Ljopyri M, Bergqvist M, Kullman K, Mandic-Havella K. Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020.
21. Pechkovich D.V., Zaitseva O.M., Ivanov G.I., Mizuno N.I. Calprotectin (MBP9/14 protein complex) release during mycobacterial infection in vitro and in vivo. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2000.
22. Zhou J. Early diagnosis of pulmonary tuberculosis using serum biomarkers. *Proteomics*. 2015.
23. Nouradeghin M, Bickelstaff MC, Quillmore JR, Herbert J, Cohen J, Prysby MB. Role of serum amyloid P component in bacterial infection: protection of the host or protection of the pathogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000.
24. Stephen A. Klotz, Richard E. Sobonya, Peter N. Lipke, Melissa C. Garcia-Sherman. Serum Amyloid P Component and Systemic Fungal Infection: Does It Protect the Host or Is a Trojan Horse? *Open Forum Infectious Diseases*. 2016.
25. Dotsi A., Paneti R., Lafusa J. et al. Serum amyloid P component is an essential element of resistance against *Aspergillus fumigatus*. *Nat Commun*. 2021.
26. Fustle J, Solto M, Solto MS, Brown JS. Serum amyloid P aids complement-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS Pathog*. 2007.
27. Levitte S, Peale FV, Jhan I, McBride J, Neighbors M. Local Pentraxin-2 Deficit Is a Feature of Intestinal Fibrosis in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2023.
28. Sheu DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today*. 1994.
29. Krawitz MG, Flatscher M, Shoenfeld Y. Protective molecules—C-reactive protein (CRP), serum amyloid P (SAP), pentraxin (PTG3), mannose-binding lectin (MBL), and apolipoprotein A1 (Apo A1), and their antibodies: prevalence and clinical significance in autoimmunity. *J Clin Immunol*. 2005.
30. Lech M, Rommel A, Anders HJ. Pentraxins in nephropathy: C-reactive protein, serum amyloid P and pentraxin-3. *Nephrol Dial Transplant*. 2013.
31. Maizi T, Coppadoro A, Bombino M, et al. Alveolar pentraxin 3 as an early marker of microbiologically confirmed pneumonia: a three-city finding prospective observational study. *Crit Care*. 2014.
32. Ho X, Han B, Liu M. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007.
33. Ye W, Huang QD, Tang TY, Qin QY. Diagnostic value of pentraxin 3 in respiratory tract infections: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020.
34. Ketter P, Yu JJ, Cap AP, Forsthuber T, Anulanandam B. Pentraxin 3: an immune modulator of infection and useful marker for disease severity assessment in sepsis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016.
35. Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Park JH, Seok H, Cho WS. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis*. 2019.
36. Liu S, Qu X, Liu F, Wang C. Pentraxin 3 as a prognostic biomarker in patients with systemic inflammation or infection. *Medicine (Baltimore)*. 2014.
37. Baumert M, Surrak P, Szymkowiak M, Janosz A. The Assessment of Pentraxin 3: A Novel Biomarker in Early Detection of Infection in Neonates. *Biomed Res Int*. 2021.
38. Sabay A, Ibrahim M, Khashaba A. Assessment of pentraxin 3 in a systemic inflammatory response occurring with neonatal bacterial infection. *J Neonatal Perinatal Med*. 2021.
39. Kyriakopoulos E, Levontinis K, Tzavoularis G, Maras E, Tzoufostas K, Mathas C, Phektas A, Sakka V, Panagopoulos P, Simgas K. Galectin-3 and Pentraxin-3: Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker of severe bacterial infections and COVID-19. *Crit Care*. 2023.
40. Parakevas T, Chourliadou C, Demiri S, Michalides C, Karanikolis E, Lagidou M, Veisaris D. Presepsin in the diagnosis of sepsis. *Clin Chim Acta*. 2022.
41. Veisaris D, Zarefosopoulos N, Karanizos N, Karanikolis E, Pterakos C, Konari I, Karanikolis M. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Currus*. 2021.
42. Pongy C, Lacerda-Ferreira E, Pien D, De Melo S, Daps C. Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022.
43. Menar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacol*. 2019.
44. Capossela L, Margiotta G, Ferretti S, Curatola A, Bertoloso C, Pannini V, Di Sarno L, Gallo A. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a short critical update. *Acta Biomed*. 2023.