

Приложение на биомаркери при пневмонии, придобити в обществото

Д-р Ваня Костадинова, д-р Йордан Радков

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

Резюме

Пневмониите, придобити в обществото (ППО), са най-честите инфекциозни заболявания в съвременния свят. В последните години интензивно се проучват т.нар. биомаркери (БМ) – субстанции, които се повишават като част от възпалителния отговор към инфекциозен процес.

Идеалният биомаркер за бактериални дихателни инфекции трябва да позволява бърза диагноза, да притежава висока прогностична стойност и да подпомага терапевтичното решение. Рутинно използвани в практиката БМ са левкоцитен брой, С-реактивен протеин и прокалцитонин. Напоследък се въвеждат редица молекули, позволяващи оценка на тежестта и прогнозата на ППО.

Ключови думи: пневмония, придобита в обществото, биомаркери, прогноза

Application of Biomarkers in Community Acquired Pneumonia

Vanya Kostadinova, Yordan Radkov

Clinic of Pulmology and Phtisiatry, MHAT „St. Marina“, Varna

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is the most common infectious disease through the world. In the last years there are an interest in the use of biomarkers (BMs). These are substances that increase as a part of inflammatory process. An ideal biomarker for bacterial pulmonary infections should allow a rapid diagnosis, have high prognostic value and facilitate therapeutic decision making. Routinely used BMs are leukocyte count, C-reactive protein, procalcitonin. There are also new molecules that allow severity assessment and prognosis of CAP.

Key words: community-acquired pneumonia, biomarkes, prognosis

Пневмониите, придобити в обществото (ППО), са най-честите инфекциозни заболявания в съвременния свят – засягат 0.3–0.5% от зрялото население и смъртността им е от 5 до 15% от хоспитализираните⁴. Това налага търсенето на удобен маркер, който да подпомага клиницистите в ежедневната практика. В последните години интензивно се проучват т.нар. биомаркери (БМ) – субстанции, които се повишават като част от възпалителния отговор към инфекциозен процес⁴³.

Идеалният биомаркер за бактериални дихателни инфекции трябва да позволява бърза диагноза, да притежава висока прогностична

стойност и да подпомага терапевтичното решение¹⁹.

Рутинно използвани в практиката БМ са левкоцитен брой (Le), С-реактивен протеин (CRP) и прокалцитонин (PCT).

CRP се синтезира в хепатоцитите под влияние предимно на IL-6. Той е ранен (до 6 часа след стимула, максимум на 48-ия час), но неспецифичен маркер на остро възпаление с $t_{1/2}$ – 19 часа. Активира системата на комплемента и други проинфламаторни процеси. Средната му концентрация при млади здрави хора е 0.8 mg/L¹⁹.

PCT е прохормон на активния калцитонин, който се синтезира основно в С-клетките на

щитовидната жлеза, но и в някои паренхимни клетки (бъбречни, чернодробни) и моноцити като цитокин (затова обобщено се нарича хормонин). Ранен е (до 2 часа след стимула) и специфичен – не нараства при вирусни инфекции – с $t_{1/2}$ – 24 часа¹⁹. Нивата му не се влияят от кортикостероидно лечение за разлика от тези на CRP, чиято серумна концентрация намалява¹².

D-димерът и тромбоцитният брой, ежедневно използвани показатели, но във връзка с други заболявания, също могат да бъдат маркери за ППО.

Установено е, че D-димер < 500 ng/mL има негативна предсказваща стойност за 30-дневна смъртност и нужда от *механична вентилация (МВ)* или инотропна подкрепа⁹, докато високи стойности (>2000 ng/mL) допълнително повишават вероятността от смърт при високорискови (PSI клас IV и V) пациенти³⁹.

Пациенти с тромбоза имат повишена честота на плеврални изливи (ПИ), а тези с тромбоцитопения – повишена честота на сепсис, септичен шок, нужда от МВ и лечение в интензивно отделение. Двете нарушения са асоциирани с повишена 30-дневна смъртност, повече дни болничен престой и рехоспитализации³⁸. Според ретроспективно проучване сред 293 пациенти с ППО тромбоцитопенията е свързана с усложнения като дихателна недостатъчност, МВ, параневмоничен ПИ²⁹.

Перспективи

Голям е броят на клиничните проучвания с разнообразни молекули в опит да се открият нови биомаркери. Сред тях най-често изследвани са: аргинин-вазопресин (arginin-vasopressin – AVP), предсърден натриуретичен пептид (atrial natriuretic peptide – ANP), мозъчен натриуретичен пептид (brain natriuretic peptide – BNP), адреномедулин (ADM), IL-6, кортизол, проендомелин -1 (pro-ET-1), разтворим тригериращ рецептор на миелоидните клетки (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells – sTREM-1), high-mobility group box 1 (HMGB1) и други.

Аргинин-вазопресин (AVP, антидиуретичен хормон) се синтезира в неврохипофизата и 90% е свързан с тромбоцитите. Нестабилен е в плазмата – $t_{1/2}$ – 24 минути, поради което се измерват серумните нива на прохормонен фрагмент – C-terminal-pro-AVP (Cortepin). Те са повишени при септичен шок, ОСН и ХСН, т.е. при състояния, свързани с нарушена регулация на водната обмяна. Асоцира се с повишен риск от смърт.

Натриуретичните пептиди (NPs) – предсърден и мозъчен (ANP и BNP), и по-конкретно техните прекурсори – MR-pro-ANP и NT-pro-BNP, се синтезират в кардиомиоцитите. Те потискат РААС, повишават натриурезата и диурезата и водят до вазодилатация. Високата серумна концентрация е предиктор на сърдечна дисфункция и лоша прогноза при СН и сепсис (гължи се на намален клирънс на NPs).

Адреномедулин (ADM) принадлежи към CALC-генната фамилия (подобно на PCT). Синтезира се в ендотела и е мощен вазодилатор, имуномодулатор и бактерициден агент. В серума се измерват нивата на прекурсора MR-pro-adrenomedullin (MR-pro-ADM), които са повишени при сепсис и СН¹⁹.

Защо са необходими биомаркерите?

Приложението на биомаркерите за поставяне на **диагноза пневмония** е ограничено. Според V. Van der Meer и сътр. (2005) CRP не е достатъчно чувствителен да отхвърли или специфичен, за да потвърди инфилтрат на рентгенографията и бактериална етиология на възпалението на ДДП⁴⁴. Различните автори определят различна прагова стойност на CRP и PCT за приемане на диагноза пневмония. Освен това чувствителността и специфичността на тези показатели варира значително при отделните проучвания (табл. 1). Според B. Muller и сътр. (2007) прибавянето на PCT и CRP към клиничните симптоми подобрява диагностичните възможности като комбинацията

Проучване	Дизайн	CRP праг	PCT праг	Чувствителност	Специфичност	AUC
Almirall, J. et al. ³ n=310	ППО срещу контроли	33.15	–	83%	44%	0.69
Flanders, S. A. et al. n=16813	ППО срещу контроли	40	–	70%	90%	0.93
Polzin, A. et al. n=12940	ППО, ВБП срещу ТБК, ХБ екзацербация, неинфекциозна белодробна болест	–	0.245	58%	91%	–

Табл. 1. Ползата от CRP и PCT при диагностициране на ППО (AUC – area under curve) (Torres, A. et al., 2012)⁴³

Автор	Брой пациенти/ % етиологична диагноза	Биомаркер	Сравнение	Резултати	P
Garcia Vazques, E. et al. ¹⁴	1222/21%	CRP	Legionella/gpuzи	250/150	0.0002
Almirall, J. et al. ³	201/44%	CRP	Str. pneumoniae/ вируси	166/98	NS
Hedlund, J., Hansson, L. O. ¹⁶	96/36%	CRP	типични/атипични	198/186	0.7
Hedlund, J., Hansson, L. O. ¹⁶		PCT	типични/атипични	5.75/2.15	<0.03
Masia, M. et al. ³⁰	240/45%	CRP	типични/атипични	13/4	0.005
Masia, M. et al. ³⁰		PCT	атипични/смесени и вирусни	0.3/0.55	0.3

Табл. 2. Проучвания за ролята на CRP и PCT в етиологичната диагноза на ППО (Torres, A. et al., 2012)⁴³

от двата маркера е статистически значимо по-добра от използването им поотделно³⁴.

Повишени нива на sTREM-1 в БАЛ се установяват при бактериални и гъбични инфекции, но не и при неинфекционно възпаление според проучване, проведено при 148 пациенти на МВ. Това дава възможност за разграничаване на пациентите с пневмония от тези без нея. Поради инвазивния си характер приложението на изследването е ограничено¹⁵.

По-обнадеждаваща е ролята на биомаркерите за разграничаване на **причинителя на пневмониите**. В табл. 2 са представени клинични изпитвания, целящи етиологична диагноза на ППО според стойностите на CRP и PCT.

Видно е, че:

- ◆ CRP, PCT и Le са сигнификантно по-високи при пневмония, причинена от класическите бактерии, в сравнение с атипични патогени и вируси, но не позволяваща индивидуална етиологична диагноза (има и противоречиви резултати в проучването на G. Vazques (2003) и сътр. – по-висок CRP при легионелна пневмония);

- ◆ има значимо припокриване на стойностите на биомаркерите между различните причинители;

- ◆ нарастването на нивата на биомаркерите зависи не само от микробния причинител, но и от тежестта на пневмонията, както и от наличието на бактериемия^{2, 26}.

Мета-анализ на 110 проучвания показва, че PCT (чувствителност 88%, специфичност 81%) е по-точен от CRP (чувствителност 75%, специфичност 67%) при разграничаване на вирусни от бактериални инфекции⁴².

Проучване сред 1337 болни с пневмония потвърждава предимствата на PCT пред CRP и левкоцитния брой за определяне на бактериална етиология (табл. 3)²⁶.

CRP и PCT са ефективни при разграничава-

не на ППО от екзацербация на астма, но не и от екзацербация на ХОББ⁵.

Друг аспект на биомаркерите е измерването им при оценката на **тежестта и прогнозата** на ППО.

Един от маркерите за тежко протичане е бактериемията. F. Müller и сътр. доказват, че нивата на CRP и PCT корелират с честотата на бактериемия при 925 болни с пневмония като PCT е независим предиктор: при стойности <0.1 µg/L и между 0.1–0.25 µg/L пациентите имат положителни хемокултури в 0.9% от случаите, а при стойности >1.0 µg/L – в 16.8% от случаите³³. Авторите препоръчват вземането на хемокултури при PCT над 0.25 µg/L, което редуцира пробите с 37% при чувствителност на метода 96%.

Биомаркерите, самостоятелно или в съчетание с прогностичните скали, се използват за оценка на **вероятността от смърт** от пневмония.

PCT и CRB-65 показват по-добра прогностична стойност от CRP и WBC по отношение на **краткосрочната** (в рамките на 28 дни) смъртност сред 1671 пациенти с доказана пневмония²³, а Сорептин и pro-ANP са сравними с CRB-65³⁴.

Според друго проучване на S. Krüger и сътр. Сорептин и pro-ANP са независими предикто-

Параметър	Левкоцити	CRP	PCT
Чувствителност	++	+++	++
Специфичност	+	+	+++
Нарастване при вирусни инфекции	+	++	–
Връзка с тежестта на инфекцията	+	+	++
Бързо начално нарастване	+	++	+++
Бързо намаляване след успешно лечение	+	+	++
Биостабилност	+++	+++	+++

Табл. 3. Биомаркери при респираторни инфекции за установяване на клинично значима бактериална инфекция (Krüger, S. et al., 2009)²⁶

ри за краткосрочна и дългосрочна (в рамките на 180 дни) смъртност. Те са с по-добра предиктивна стойност от CRB-65, PCT, CRP и WBC²⁰. Същият автор в друга своя студия установява, че:

- ◆ пациентите, починали м/у 28-ия и 180-ия ден имат сигнификантно по-високи стойности на pro-ADM, pro-ANP, Сорептин, pro-ET-1, PCT и CRB-65 scores;

- ◆ всички нови биомаркери са добри предиктори за смъртност – сравними с CRB-65, и по-добри от PCT, CRP и WBC;

- ◆ сред тях pro-ADM е независим прогностичен фактор за дългосрочна смъртност²¹.

Добавянето на pro-ADM към CURB-65 и PSI подобрява прогностичната им стойност⁶. Стойностите на pro-ADM корелират с тежестта на пневмонията според PSI¹¹.

Причините за по-добрата предиктивна стойност на новите сърдечно-съдови биомаркери вероятно се дължи на това, че те се повишават при сепсис – една от главните причини за ранна смърт при пневмония. Някои (Сорептин, pro-ANP, pro-ET-1 и pro-ADM) са повишени при СН. Открояващата се роля на pro-ADM може би е свързана с факта, че той има не само сърдечно-съдови ефекти, но и противовъзпалителна и антибактериална активност.

Проспективно проучване при 272 пациенти с ППО показва, че и тежкият вит. Д дефицит (<30 pmol/L) е независим рисков фактор

за 30-дневна смъртност и повишава прогностичната стойност на PSI¹⁷.

J. M. Pereira и сътр. (2012) обобщават основните аспекти на най-често използваните биомаркери (табл. 4).

Повишените нива на новите биомаркери откриват високорискови пациенти с пневмония. Дългосрочната смъртност при тях е свързана със сърдечно-съдови, хронични белодробни и неопластични заболявания. Вероятно тези болни ще изискват активно търсене на придружаващи, но клинично неизявени до момента заболявания.

Кинетика на биомаркерите

Най-често в практиката за оценка на пневмонията се използват CRP и PCT. Промяната на нивата им в хода на заболяването предоставя допълнителна информация.

CRP:

- ◆ CRP <100 mg/L при хоспитализация означава по-нисък риск, докато липсата на спад с 50% и повече на 4-ия ден е свързана с повишена 30-дневна смъртност, нужда от МВ и/или инотропни медикаменти¹⁰.

- ◆ Точността на CRP самостоятелно е подобна на тази на CURB-65 и PSI, а добавянето му към скалите за тежест подобрява прогностичната им стойност^{27, 31}.

- ◆ Клинично стабилни пациенти след 72

БМ	Оценка на тежестта	Краткосрочна смъртност	Дългосрочна смъртност	Други	Коментари
CRP	±			Усложнения (МВ, вазопресори)	Широко достъпен; Недостатъчно данни; Липсва прагова стойност;
PCT	++	+			Полезен да определи нискорискови пациенти; Специфичен за бактериемия;
D-dimer	+	+		Усложнения (МВ, вазопресори)	Полезен да определи нискорискови пациенти; Широко достъпен; Малко доказателства;
BNP	±	±			Малко доказателства; Праг 280 pg/mL (?);
Cortisol	+	+		Болничен престой	Малко доказателства; Липсва прагова стойност;
Сорептин	+	+	+	Хоспитализация	Липсва прагова стойност; Скоро въведен за отхвърляне на ОМИ;
Pro-ADM	+++++	+++++	+++	Усложнения (смърт, ИО, свързани със заболяването)	Стратифицира пациентите по риск; Скоро въведен;
MR-pro-ANP	±	±	±	Хоспитализация	С подобна на BNP точност при ХСН; Скоро въведен.

Табл. 4. БМ и тежест на пневмонията (Pereira, J. M. et al., 2012)³⁶

часа имат сигнификантно по-ниски стойности на CRP³².

РСТ:

◆ Притежава висока негативна предсказваща стойност (98.9% за стойности < 0.6 pmol/l) – пациенти с нисък РСТ могат да бъдат лекувани амбулаторно²³.

◆ Серийните измервания на РСТ показват по-ниски стойности при преживелите в сравнение с починалите в деня на постъпването, както и намаляване на 3-тия ден⁷.

◆ 23.1% (126 от 546) от високорисковите според PSI пациенти с пневмоничен инфилтрат имат нисък РСТ и много ниска смъртност, подобно на нискорисковите пациенти¹⁸.

Биомаркери и АБ лечение

Как се променят БМ след АБ лечение?

В две проучвания на *S. Krüger и сътр.* (2009, 2010) с включени общо 1361 хоспитализирани пациенти с ППО се установява, че **Coreptin** и **РСТ**, но не и CRP и левкоцити, са по-високи при пациенти без предхождащо АБ лечение в сравнение с пациенти с предхождащо АБ лечение. **Coreptin** и **РСТ** изглежда са по-чувствителни биомаркери при ППО – реагират по-бързо на ефективно лечение в сравнение с CRP и левкоцити^{22, 25}.

Базирано на биомаркери АБ лечение

Основно проучванията за базирано на биомаркерите лечение са с РСТ. На табл. 5 са представени осем от тях, проведени в амбулаторията, в спешно или в болнично отделение при пациенти с инфекции на ДДП (LRTI),

екзацербации на ХОББ (AECOPD), ППО (CAP), вентилаторно-асоциирани пневмонии (VAP). Участниците са разделени в две рамена: обичайно АБ лечение и РСТ водено АБ лечение: при стойности <0.1 ng/ml – строго непрепоръчително; 0.1–0.25 ng/ml – непрепоръчително; 0.26–0.5 ng/ml – препоръчително; > 0.5 ng/ml – строго препоръчително.

При всички се установява редукция на антибиотичните прескрипции и по-малко дни АБ лечение, без разлика в продължителността на болничния престой, усложненията и смъртността.

Все по-използван в България, предимно в болнични условия, е CRP. Николова и сътр., в проспективно проучване сред 50 хоспитализирани болни с ППО, установяват, че стойностите на CRP корелират с тежестта на пневмонията, дните болничен престой и изхода от заболяването³⁵. При друго изследване се потвърждава правопрпорционалната зависимост между CURB 65 и CRP: при CRP <100 mg/L тежестта на пневмонията е първа до трета, а при CRP >100 mg/L – четвърта или пета степен¹. Удачно е широкото въвеждане на този маркер и в амбулаторната практика за преценка на нуждата от антибиотично лечение при инфекции на ДДП. Две проучвания, проведени сред ОПЛ в Испания и Холандия, показват значима и безопасна за пациентите редукция на предписаните АБ, когато се използват стойностите на CRP^{8, 28}. Това е най-осезаемо при болни с остър бронхит (от 62.3% на 30.2%) и при стойности на CRP <10 mg/L²⁸. В насоките за поведение при инфекции на ДДП в амбулаторната практика (ERS/ESCMID 2011) се препоръчва използването на CRP при пациенти със симптоми на пневмония: при стойности <20 mg/L пневмония е много малко вероятна; при >100 mg/L е

Белогробна инфекция	Проучване	Място	Центрове (n)	Пациенти (n)	Редукция на АБ (%)	Контроли/ РСТ (дни АБ лечение)
LRTI	ProRESP	Спешно отделение	1	243	44	10.7/4.8 дни
AECOPD	ProCOLD	Спешно отделение	1	226	40	7.0/3.7 дни
CAP	ProCAP	Спешно отделение; Болница	1	302	14	12.9/5.7 дни
LRTI	PARTI	Първична помощ	53	458	72	6.8/1.5 дни
LRTI	ProHOSP	Спешно отделение; Болница	6	1359	35	8.7/5.7 дни
VAP	ProVAP	Интензивно отделение	7	101	27	9.5/13 (дни без АБ)
LRTI	Наpover-Pro 2	Първична помощ	45	550	42	36.7/21.5%
LRTI	1-PCT	Спешно отделение; Болница	1	210	25	6.8/5.1 дни

Табл. 5. Базирано на биомаркери АБ лечение (Schuetz, P. et al., 2011)⁴¹

вероятна; при междинни стойности се препоръчва рентгенография на гръдна клетка⁴⁵.

Деескалираща терапия

Няколко проучвания при болни със сепсис или VAP имат за цел въвеждане на PCT като маркер за спиране на АБ лечение в интензивно отделение (ИО). Те показват редукция на дните АБ лечение и дните в ИО без разлика в смъртността и рецидивите. Малкият брой пациенти в тези клинични изпитания все още не позволяват повсеместното приложение на деескалиращата АБ терапия, контролирана от нивото на биомаркери⁴⁰.

Заклучение

Докато CRP и PCT се използват за диагностика и определяне на нуждата от АБ лечение при пневмония, то новите кардиобиомаркери са по-скоро прогностични и определят тежестта и изхода от заболяването.

Всички биологични маркери притежават предимствата на бързи, лесни и независими от лекаря параметри. Серийните измервания на серумите им нива служат за проследяване на еволюцията на пневмонията и ефекта от лечението. Въпреки това все по-широко прилаганите в практиката молекули не могат да отговорят на критериите за идеалния биомаркер. Техни недостатъци са фалшиво-положителните и фалшиво-отрицателните резултати. Някои не са широко ценово достъпни. Освен това нито един биомаркер не е достатъчно чувствителен, за да деференцира категорично бактериална инфекция – необходимо е да са интерпретират съвместно с останалите клинични данни.

Литература

1. Янев, Н., П. Глогоvsка, Н. Ключуков, Я. Иванов, Ц. Попова. CRP при инфекции на долните дихателни пътища, придобити в обществото. – *Medinfo*, 2012, № 12, 32–34.
2. Almirall, J. et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. – *Chest*, 2004, № 125, 1335–1342.
3. Almirall, J., I. Bolibar, P. Toran et al. Community-acquired pneumonia Maresme Study Group, Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. – *Chest*, 2004, № 125 (4), 1335–1342.
4. Armstrong, G. L. et al. Trends in infectious disease mortality in the US during 20th century. – *JAMA*, 1999, № 281 (1), 61–66.
5. Vafadhel, M. et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. – *Chest*, 2011, № 139, 1410–1418.

6. Bello, S. et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. – *Eur Respir J*, May, 2012, № 39 (5), 1144–55.
7. Boussekey, N., O. Leroy, S. Alfandari et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. – *Intensive Care Med*, 2006, № 32, 469–472.
8. Cals, J. W., C. C. Butler, R. M. Hopstaken, K. Hood, G. J. Dinant. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. – *BMJ*, 2009, № 338, b1374.
9. Chalmers, J. D. et al. Admission d-dimer can identify low-risk patients with CAP. – *Ann Emerg Med*, 2009, № 53 (5), 633–638
10. Chalmers et al. CRP is an independent predictor of severity in CAP. – *The American Journal of Medicine*, 2008, № 121, 219–225.
11. Christ-Crain, M., N. G. Morgenthaler, D. Stolz et al. Proadrenomedullin to predict severity and outcome in CAP [ISRCTN04176397]. – *Critical Care*, 2006, vol. 10, № 3.
12. Christ-Crain, M., B. Muller. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? – *Swiss Medical Weekly*, 2005, № 135, 451–560.
13. Flanders, S. A., J. Stein, G. Shochat et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. – *Am J Med*, 2004, № 116 (8), 529–535.
14. Garcia-Vazquez, E., J. A. Martinez, J. Mensa et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. – *Eur Resp J*, 2003, № 21 (4), 702–705.
15. Gibot, S. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. – *N Engl J Med*, 2004, № 350, 433–435, 451–458.
16. Hedlund, J., L. O. Hansson. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. – *Infection*, 2000, № 28 (2), 68–73.
17. Hilde, R. et al. Vitamin D level predicts clinical outcome in community-acquired pneumonia. ERS, Vienna, 2012, OP.
18. Huang, D. T., L. A. Weissfeld, J. A. Kellum, D. M. Yealy, L. Kong, M. Martino et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. – *Ann Emerg Med*, 2008, № 52, 48–58.
19. Krüger, S. et al. Biomarkers in Community-acquired Pneumonia. – *Expert Rev Resp Med*, 2012, № 6 (2), 203–214.
20. Krüger, S., S. Ewig, J. Kunde et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. Results from the German competence network CAPNETZ. – *Thorax*, 2010, № 65, 208–214.
21. Krüger, S., S. Ewig, S. Giersdorf et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. Results from the German competence network CAPNETZ. – *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, № 182, 1426–1434.
22. Krüger, S. et al. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia – influence of antimicrobial pre-treatment. Results from the German competence network CAPNETZ. – *Clin Chim Acta*, 2010, № 411, 1929–1934.
23. Krüger, S., S. Ewig, R. Marre et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia. – *Eur Respir J*, 2008, № 31, 349–355.
24. Krüger, S., J. Papassotiriou, R. Marre et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia. Results from the German competence network CAPNETZ. – *Intensive Care Med*, 2007, № 33, 2069–2078.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.