

FRI-2B.407-1-MCDA-01

## ROLE OF THE CLINICAL LABORATORY IN THE DIAGNOSIS AND THERAPY OF SEPTIC CONDITIONS<sup>1</sup>

**Chief Assistant Denitsa Trancheva MD, PhD**

Department of Medical and Clinical Diagnostic Activities,

University of Ruse “Angel Kanchev”,

Phone: 0888 342 616

E-mail: dtrancheva@uni-ruse.bg

**Abstract:** Sepsis is a condition that threatens the patient's life and is currently among the main challenges facing intensive care units. The reasons can be various - surgical procedures, antibiotic resistance, immunosuppressed patients, etc. Sepsis occurs in 1-2% of hospitalized patients and represents a significant proportion of cases in intensive care units. The diagnosis of sepsis remains difficult and uncertain. Finding the "ideal biomarker" will lead to early diagnosis and the most effective and accurate medical decisions. New biomarkers are being sought for early diagnosis of this condition and to protect patients from developing septic shock and death. **The aim of the article** is to study and analyze biomarkers-predictors of sepsis, their role in the diagnosis, prognosis and therapeutic behavior in patients with sepsis and septic shock. **Materials and methods:** The study includes a review of sources regarding the use of the latest biomarkers for sepsis diagnosis. **Conclusions:** Although an indicator with 100% sensitivity and specificity has not yet been studied, the role of the Clinical Laboratory in the diagnosis of sepsis and septic shock is constantly increasing. According to modern studies, the most reliable marker remains: Procalcitonin, Presepsin, and recently, hopes are placed on Pro-Adrenomedullin - related to the severity and prognosis of the disease.

**Keywords:** Sepsis, Clinical-laboratory diagnostics, Procalcitonin, Prespsin, Pro-Adrenomedulin.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Септичните състояния могат да възникнат от всяка една инфекция в човешкия организъм. Съществуват понятията- сепсис, тежък сепсис и септичен шок. Септичният шок е най-тежкото състояние, което води до полиорганна недостатъчност и в много от случаите завършва фатално. Клиничните симптоми съпътстващи сепсис са неспецифични и различни. В тази връзка своевременната диагностика на сепсис понякога е трудна и несигурна. Голям процент от пациентите в световен мащаб със септичен шок загубват живота си много бързо – в рамките на месец. За поставянето на точна диагноза се проучват различни биомаркери. Все още не е намерен „точният маркер“ с достатъчна диагностична чувствителност и специфичност, който да служи за поставяне на ранна диагноза и предприемане на най-точните решения, касаещи живота и здравето на пациента. Ролята на клиничната лаборатория като специалност тук е изключително важна. В последните години в световен мащаб се проучват различни нови биомаркери, които имат важно значение за правилната диагностика и своевременното лечение на болните.

Целта на настоящото изследване е да се проучи ролята на дисциплината Клинична лаборатория за диагностиката и терапевтичното поведение при септични състояния, чрез използване на различни съвременни биомаркери- предиктори на сепсис, както и проучване на най-нови такива, които предстои да бъдат стандартизирани и въведени в употреба в клиничните лаборатории, а не използването им само за научни цели. (Trancheva, D.,2025).

### ИЗЛОЖЕНИЕ

#### Материали и методи

Проучени са различни литературни източници относно извършване на съвременни клинично-лабораторни изследвания при различни септични състояния: приложението на съвременни биомаркери за диагностициране на сепсис, тежък сепсис и септичен шок, които предоставят

<sup>1</sup> Докладът е представен на пленарната сесия на 24 октомври 2025 в секция МКДД с оригинално заглавие на български език: РОЛЯТА НА КЛИНИЧНАТА ЛАБОРАТОРИЯ В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА СЕПТИЧНИ СЪСТОЯНИЯ.

възможност за ранна диагноза, превенция и лечение на тези животозастрашаващи състояния. Използвани са аналитични методи и методи на теоретично разсъждение на базата на научната литература.

### **Анализи и резултати**

Въпреки, че липсва биомаркер със 100 % чувствителност и специфичност за предсказване на тежки септични състояния, ролята на клиничната лаборатория за доказване на сепсис и септичен шок непрекъснато се разширява. Използват се основните клинично-лабораторни изследвания като: ПКК с диференциално броене, креатинин, лактат, ц-реактивен протеин. През последните години се включват и нови биомаркери за доказване на тежки септични състояния като прокалцитонин, пресепсин и един наскоро изследван и проучен маркер- Про-Адренормедулин. Продължава търсенето и проучването на маркери, които максимално рано да отразяват промените в хода на заболяването (Krastev, Z., Shipkov, T., 2017).

**Прокалцитонин**- гликопротеин, прекурсор на калцитонина. При здрави индивиди количеството Прокалцитонин, образуван от клетките на щитовидната жлеза се преобразува в калцитонин и почти не се намира в кръвообращението. При възпаление обаче се синтезира по два механизма- от липополизахаридите на бактериите и индиректно чрез различен медиатори-интерлевкин-6, тумор-некротизиращ фактор алфа и др. Негово предимство пред Ц-реактивен протеин е, че не се повишава при вирусни инфекции, бързо се повишава при вероятност за развитие на сепсис и при правилно лечение неговите стойности намаляват наполовина след 24-48 часа. Доказано е, че РСТ е клинично най-полезен и превъзхожда други лабораторни маркери, използвани при диагностицирането на сепсис. Той корелира със степента и тежестта на микробната инвазия. Доказано е, че всяко клетъчно увреждане понякога води до повишени нива на прокалцитонин, без да съществува наличие на инфекциозен процес, но въпреки това, най-често причина за високите нива на РСТ остава бактериалните инфекции, като повишението при инфекция с Грам-отрицателни бактерии е по-голямо, отколкото при инфекция с Грам-положителни микроорганизми. Според различни проучвания е доказано, че изследването на прокалцитонин има значение и за назначаване на необходимата антибиотична терапия. При пациенти с правилното лечение, този маркер се повишава до 16-ия час и след това стойностите му започват да падат. При неефективна терапия прокалцитонин продължава да се повишава. При достигане на стойности < 0.5 ng/ml антибиотичната лечение се спира. Този алгоритъм на действие позволява редуциране на съответните антибиотици, без това да е за сметка на здравето на пациента. Почти всяко изследване на пациенти със сепсис показва значително намаляване на продължителността на антибиотичната терапия, когато се ръководи от проследяване на последователни нива на прокалцитонин за определен период. Като цяло във всички случаи обаче е необходимо да се прави комплексна оценка на базата на клинични симптоми, резултати от хемокултури, „класическите“ клинично-лабораторни изследвания и изследване на нивата на прокалцитонин (Fan, S-L., et. al., 2016).

**Пресепсин**-сравнително нов биомаркер с потенциал за ранен предиктор за септично състояние. Представява полипептид, ко-рецептор при свързване на отделения ендотоксин и на липополизахаридите с клетъчните рецептори, в резултат, на което се активира възпалителен защитен отговор срещу патогените. Установява се в кръвта още на първия час след експозицията. Пресепсин е нов, надежден, ранен и специфичен биомаркер за установяване на бактериална инфекция (Pizzolato, E., et. al. 2014). Резултати от международни проучвания хвърлят светлина върху значението на изследването за мониториране на заболяването. Тези проучвания показват, че по-високи стойности на пресепсин на първия ден от проява на инфекцията се асоциират с по-висока честота от последваща полиорганна дисфункция. Постепенното нарастване на пресепсин през първата една седмица от началото на лечението е свързано с неуспех от съответната антибиотична терапия. Показателят може да се използва като далечен прогностичен маркер, т. е.- пресепсин се повишава по-рано при пациенти с по-малък шанс за преживяемост. За правилната интерпретация на резултатите от пресепсин трябва да се отбележи, че неговата молекула е много малка и се отделя чрез гломерулна филтрация, така че при нарушена бъбречна функция, неговото отделяне от организма ще бъде затруднено. Това може да доведе до фалшиво положителни резултати при пациенти с бъбречна недостатъчност. Предимството му пред прокалцитонин е, че той много по-

рано се повишава от него и е с потенциал да открие настъпващо септично състояние много рано. Различни проучвания доказват, че пресепсин се определя лесно и се работи в посока създаване на РОСТ (изследване до леглото на болния) (Kim, H.J., et al. 2024).

**Проадреномедулин (MR-proADM)**-пептид, който се произвежда от съдови ендотелни клетки. Има вазодилаторни ефекти. Бързо се разгражда и трудно се измерва директно. Проучено е, че може да помогне за разграничаването на инфекция от сепсис и септичен шок. Нивата му корелират с тежестта на заболяването и смъртността. Заболявания при пациенти с по-високи стойности имат по-лош прогностичен изход. Проадреномедулин допълва класическите маркери за доказване на сепсис, като в някои отношения ги превъзхожда. Съществува обаче един недостатък, че не всички лаборатории могат да го изследват. Освен това различни състояния също могат да повлияят върху неговите стойности и да се получат фалшиво положителни резултати. Не е самостоятелен маркер. Най-добре е когато се използва в контекста на заболяването заедно с други клинично-лабораторни показатели, предиктори за септични състояния (Pedro, P., 2015).

**Интерлевкин 6 (IL-6)**-също се използва като маркер определящ различни септични състояния. Представява сигнална молекула, която медира и регулира имунитета и възпалението. Произвежда се от различни клетки. Продуцира се по време на възпалителен процес и повишава Ц-реактивен протеин и СУЕ. Интерлевкин 6 в комбинация с туморнекротизиращ фактор алфа и интерлевкин 1 предизвиква остър възпалителен отговор. По неспецифичен маркер за сепсис. Увеличава се бързо и при травми, тумори, мозъчна смърт и тъканни увреди. Изследването му се препоръчва при: оценка на пациенти със съмнение за сепсис, автоимунни заболявания, реакция на отхвърляне на трансплантата, тежки прееклампсии ([https:// www.synevo.ro/shop](https://www.synevo.ro/shop), [www.mayocliniclabs.com](http://www.mayocliniclabs.com)).

В последно време се проучва един друг нов биомаркер за изследване при септични състояния- **Резистин**. Представява цитокиноподобен пептиден хормон. В началото е описан като медиатор на инсулиновата резистентност, но по-късно е установено, че има важно значение при възникване на възпалителни процеси в организма. Отделя се от моноцити, макрофаги и неутрофили. Участва в регулацията на вродения имунен отговор. През последните години се разглежда като обещаващ биомаркер за диагностика и прогноза при сепсис и септичен шок, тъй като концентрацията му в плазмата се повишава рязко при системни възпалителни заболявания. Той модулира фагоцитозата, повишава активността на неутрофилните левкоцити и отделянето на свободни радикали, които допринасят за увреждане на органите. Клинични проучвания показват, че нивата му са значително високи при пациенти със сепсис. Плазмената му концентрация корелира с тежестта на заболяването. Високите стойности на резистин са предиктор за неблагоприятен изход то заболяването. Той е нов маркер, тестовете са скъпи, не са за повсеместна употреба и е необходимо стандартизирането му. Може да се използва като допълващ маркер при изследвания за различни септични състояния, но са необходими още клинични проучвания и валидиране на неговата всеобща приложимост ([https:// en.wikipedia.org](https://en.wikipedia.org)).

Продължават проучванията в световен мащаб за откриване на надежден биомаркер за определяне на септични състояния. Проучват се различни екзозоми, micro RNAs, мултиомика за ранна диагностика и усложнения, протеомичен анализ, спектрална визуализация, уринна протеомика и др. (Palmowski, L., 2025). Всички те обаче са все още в сферата на ранни проучвания и тепърва предстои да се докаже тяхната роля като нови обещаващи биомаркери за доказване на септични състояния, тежък сепсис и септичен шок (Narendra, K., et al., 2017).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На базата на проучената литература се доказва, че въпреки многобройните и задълбочени изследвания, особено през последните години, все още не е намерен единичен най-добър биомаркер, който да изключи или потвърди diagnоза сепсис и тежка бактериална инфекция в адекватни времеви интервали. Продължават проучванията и в други насоки за търсене на нови маркери- предиктори на септични състояния, тежък сепсис и септичен шок. Освен клинично-лабораторните изследвания, при диагностицирането на септични състояния, трябва да се включва и оценка на целия комплекс от важни признаци и симптоми на инфекцията. Септичните състояния са животозастрашаващи и дори при правилно лечение смъртността остава много висока, а в случай на развитие на тежък септичен

шок, всеки втори пациент е застрашен от летален изход в резултат на развитие на полиорганна недостатъчност. Особено застрашени са пациентите в интензивните отделения, при които, ако се развие септично състояние, смъртността е изключително висока. Ролята на клиничната лаборатория тук е: използване на съвременни точни биомаркери, своевременно диагностика и прилагане на съответното терапевтично поведение от клиницистите, което би могло да предотврати тежко протичане на заболяването и намаляване на леталитета до минимум.

## REFERENCES

Fan, S-L., et al. (2016). Diagnosis sepsis- The role of laboratory medicine. - *Clin Chim Acta*; 460 (1): 203-210.

Kim, H.J., et. al. (2024). Sepsis Alert Systems, Mortality and Adherence in Emergency Departments: A Systematic Review and meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. Jul 1;7 (7). PMID: 39037814.

Krastev, Z., Shipkov, T., 2017. Clinical laboratory and clinical medicine. Sofia. MEDINFORM. (**Оригинално заглавие:** *Кръстев, З., Шипков, Т., 2017. Клиничната лаборатория и клиничната медицина. МЕДИНФОРМ, ISBN 978-619-7164-09-1, стр.551-559.*)

Narendra, K., et al. (2017). Sepsis Through the Eyes of Proteomics: The Progress in the last Decade. *Pub Med, Shock*; Jan.

Palmowski, L., et. al. (2025). Mortality- associated plasma proteome dynamics in a prospective multicenter sepsis cohort. *EbioMedicine*. PMID: 39681038.

Pedro, P., et. al. (2015). Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *J Infect. Pub Med*. May 2015.

Pizzolato, E., et. al. (2014). Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department.- *Clin Chem Lab Med.*, Oct., 52 (10): 1395-1400.

Trancheva, D., 2025. Clinical-laboratory markers for evidence of sepsis-modern aspects. International journal- Knowledge, Vol 68.4 (**Оригинално заглавие:** *Транчева, Д., 2025. Клинико-лабораторни маркери за доказване на сепсис- съвременни аспекти, International journal- Knowledge, Vol 68.4., UDK 37, ISSN 2545-4439, ISSN 1857-923X., стр. 393-398.*)

URL:

[https// en.wikipedia.org](https://en.wikipedia.org)

[https// www. mayocliniclabs.com/test-catalog/ Overview/63020](https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/63020)

[https// www.synevo.ro/shop/ interleukina-6/](https://www.synevo.ro/shop/interleukina-6/)