

## VISUOMENĖJE ĮGYTA PNEUMONIJA: VIRUSINIAI SUKĖLĖJAI, NAUJI BIOŽYMENYS

Viktorija Mejerytė<sup>1</sup>, Akvilė Uždavinytė<sup>1</sup>, Lina Jankauskaitė<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas,

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Vaikų ligų klinika

**Raktažodžiai:** visuomenėje įgyta pneumonija, virusinė pneumonija, vaikai, biožymenys.

### Santrauka

Visuomenėje įgyta pneumonija (VĮP) – viena dažniausių vaikų hospitalizacijos ir mirties priežasčių. Pradėjus vakcinaciją nuo *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae* sukeliamų ligų, susirgimų pneumonijomis skaičius vaikų amžiuje ženkliai sumažėjo. Vis dažniau VĮP sukelia virusai. Jie lemia net 50-70 proc. visų pneumonijos atvejų. Tikslus VĮP sukėlėjo identifikavimas tampa vis svarbesnis, nes susijęs su gydymo taktikos parinkimu (antibiotikoterapija, simptominis gydymas). Tyrimo tikslas – išanalizuoti VĮP etiologiją bei naujausius laboratorinius vaikų virusinės pneumonijos diagnostikos biožymenis. Mokslinių publikacijų paieška atlikta PubMed paieškos sistemos pagalba elektroninėje Medline duomenų bazėje. Atrinkti straipsniai, analizuojantys vaikų VĮP etiologiją bei diagnostikos galimybes, publikuoti 2010 m. sausio 1 d. – 2020 m. gegužės 15 d. laikotarpiu. Atlikta literatūros apžvalga. Rezultatai. Nustatyta, kad kvėpavimo takų virusai su VĮP etiologija labiau susiję vaikų amžiuje. Diferencijuojant virusinę pneumoniją nuo bakterinės, klinikiniai simptomai nėra tokie patikimi, kaip standartiniai laboratoriniai CRB, PCT ar neutrofilų rodikliai. Yra nemažai naujų biožymenų, kurie galėtų būti naudojami diferencijuoti VĮP sukėlėjus, tačiau nepakanka klinikinių tyrimų duomenų įvertinti jų tinkamumą virusinės ar bakterinės pneumonijos diagnostikai.

### Įvadas

Visuomenėje įgyta pneumonija (VĮP) – viena dažniausių vaikų hospitalizacijos ir mirties priežasčių. Remiantis pasauline statistika, iki 19 metų amžiaus grupei iš 100 000 VĮP atvejų tenka 31,1 mirčių [1]. Epidemiologiniais duomenimis, apie 152 milijonams vaikų iki penkerių metų kiekvienais

metais diagnozuojama VĮP, iš jų 13 proc. yra komplikuoti ligos atvejai, kai reikalingas stacionarinis gydymas. Atsiradus vakcinoms nuo *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae* sukeliamų ligų, susirgimų ir mirčių nuo VĮP pradėjo mažėti [2]. Virusai vis dažniau sukelia VĮP vaikams iki 5 metų. Esant komplikuotai diferencinei bakterinių ir virusinių VĮP sukėlėjų diagnostikai, ypač ankstyvoje susirgimo fazėje, kyla perteklinio antibiotikų skyrimo problema. Perteklinis antibiotikų vartojimas prisideda prie bakterijų atsparumo didėjimo antibakteriniams vaistams.

**Darbo tikslas** – išanalizuoti VĮP etiologiją bei naujausius vaikų virusinės pneumonijos diagnostikos laboratorinius biožymenis.

### Darbo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros, kurioje nagrinėjama VĮP etiologija bei naujausios vaikų virusinės pneumonijos diagnostikos galimybės, apžvalga. Mokslinių publikacijų paieška atlikta PubMed paieškos sistemos pagalba elektroninėje Medline duomenų bazėje. Atrinkti straipsniai anglų kalba, publikuoti 2010 m. sausio 1 d. – 2020 m. gegužės 15 d. laikotarpiu. Naudotos raktažodžių kombinacijos: community-acquired pneumonia (CAP), viral pneumonia, bacterial pneumonia, pediatrics, paediatric and children; novel biomarker, protein, chemokine, factor. Rastos 28829 publikacijos. Nustačius aktyvius filtrus (full text, 10 year, human), atrinktos 138 publikacijos. Perskaicius pavadinimus bei atmetus pasikartojančius, pirmame etape atrinkta 50 publikacijų. Kitos publikacijos atmetos, nes jose buvo tiriami pacientai, kuriems >18 metų, tyrimai atlikti su pacientais, sergančiais kitomis lėtinėmis ligomis ir VĮP. Išanalizavus 50 publikacijų santraukas, buvo atmetos dar 39, nes aprašomų tyrimų tikslas nebuvo virusinės ir (ar) bakterinės pneumonijos diagnostikos nagrinėjimas, publikacijų tipas buvo literatūros apžvalga ar metaanalizė. Liko 11 publikacijų, kurių buvo išanalizuotas visas tekstas ir jos įtrauktos į literatūros apžvalgą.

## Rezultatai

**Virusiniai sukėlėjai, jų vaidmuo VĮP.** Vaikų amžiuje VĮP etiologija yra labai svarbi gydymo pasirinkimui. Vis daugiau tyrimų įrodo, kad virusai yra vieni iš dažniausių VĮP sukėlėjų. Tai atskleidžia Amerikoje atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 2219 vaikų (<18 m.), hospitalizuotų dėl VĮP nuo 2010 iki 2012 metų. Virusai kvėpavimo takuose buvo aptikti 1627 (73,3%) tiriamiesiems, iš kurių 1472 (90,5%) nustatytas tik vienas virusas [3]. Švedijos tyrime, atliktame vaikų skubiosios pagalbos skyriuje ir stacionare nuo 2011 iki 2014 metų buvo užfiksuotas 121 atvejis su radiologiniais VĮP požymiais ir įtraukti 240 sveikų kontrolinių atvejų, iš kurių nustatyti virusai atitinkamai 81 ir 56 procentams pacientų. Autoriai nurodo, jog gripo virusas (IV), žmogaus metapneumo virusas (hMPV) ir respiracinis sincitinis virusas (RSV) buvo nustatyti 60 proc. atvejų ir buvo reikšmingai susiję su VĮP [4]. Australijoje atliktoje studijoje iširta 230 vaikų (<18 m.), 2015-2017 m. hospitalizuotų dėl VĮP ir 230 kontrolinės grupės tiriamųjų. Kvėpavimo takų virusai, tokie kaip RSV ir hMPV, buvo įvardijami kaip pagrindiniai VĮP sukėlėjai [5]. Multicentrinio tyrimo, atlikto besivystančiose šalyse (Bangladeše, Gambijoje, Kenijoje, Malyje, Pietų Afrikoje, Tailandė ir Zambijoje) 2011-2014 m. duomenimis, virusai sudarė 61,4 proc. VĮP priežasčių, esant 95 proc. pasikliautinajam intervalui (95% PI 57,3-65,6), bakterijos – 27,3 proc. (95% PI 23,3-31,6), o *Mycobacterium tuberculosis* – 5,9 proc. (95% PI 3,9-8,3). Iš visų patogenų RSV etiologinė reikšmė buvo didžiausia ir sudarė 31,1 proc. (95% PI 28,4-34,2) [6]. Remiantis minėtais duomenimis, galima teigti, kad kvėpavimo takų virusai yra vieni pagrindinių VĮP sukėlėjų vaikų amžiuje. Pastebėta, kad virusinės infekcijos buvo dažnesnės nei bakterinės, net ir besivystančiose šalyse.

### Diagnostika: klinikiniai simptomai ir biožymenys.

Pagal klinikinius požymius atskirti vaikų virusinę ir bakterinę pneumoniją yra sudėtinga. Australijoje atliktame tyrime pastebėti skirtumai įvairiose amžiaus grupėse. Visų pirma, karščiavimas (apibrėžta kaip  $\geq 38,0$  °C temperatūra) dažniau buvo stebimas neabejotinos bakterinės, nei virusinės pneumonijos metu ( $p=0,002$ ). Rinorėja taip pat buvo dažnesnė virusinės, nei bakterinės pneumonijos atvejais ( $p<0,001$ ). Amžiui būdingas padidėjęs kvėpavimo dažnis (tachipnėja) buvo dažnesnis įtariant virusinę pneumoniją, nei neabejotinos bakterinės pneumonijos atveju ( $p=0,08$ ) [7].

Ne tik skirtinga klinikinė išraiška, bet ir standartiniai laboratorinių tyrimų duomenys gali padėti atskirti virusines ir bakterines pneumonijas. Tyrimuose, analizuojančiuose C reaktivųjį baltymą (CRB) kaip diagnostinį žymenį, vidutinė CRB vertė buvo didesnė bakterinių pneumonijų grupėje, nei virusinių. S. Esposito ir kt. atliko tyrimą, kuriame iš 74 bakterinės pneumonijos atvejų vidutinis CRB buvo 32,2

mg/l, palyginti su 9,4 mg/l iš 16 virusinės VĮP atvejų [8]. Kito, didesnės apimties S. Esposito ir kt. tyrimo duomenimis, vidutinis CRB buvo 21,3 mg/l (235 bakterine VĮP sergančiams pacientams), palyginus su 8,0 mg/l iš 111 virusinės VĮP pacientų [9]. M. Bhuiyan ir kt. tyrimas parodė, kad CRB koncentracija konkrečiais bakterinių pneumonijų atvejais buvo daugiau nei 6 kartus didesnė, nei virusinių pneumonijų metu. Šis tyrimas parodė, kad CRB padidėjimas kombinacijoje su klinikiniais simptomais, tokiais kaip karščiavimas ( $\geq 38$  °C) ar rinorėja, bakterinę pneumoniją nuo virusinės atskiria geriau, nei vien padidėjusi CRB koncentracija [10].

Kitas svarbus žymuo virusinės ir bakterinės pneumonijos diagnostikai yra procalcitoninas (PCT). PCT yra kalcitonino pirmtakas, gaminamas skydliaukės parafolikulinėse ląstelėse perrašant CALC-1 geną. Infekcijos metu CALC-1 genas suaktyvinamas ir sureguliuojamas, kad padidėtų PCT gamyba ne tik endokrininėse liaukose, bet ir daugelyje parenchiminėse audinių [11]. Staigus ir ryškus PCT padidėjimas (daugiau kaip 2 ng/ml) per 4-6 valandas yra pagrindinis bakterinės infekcijos rodiklis [12]. Manoma, kad virusai nesugeba padidinti PCT iki tokios koncentracijos, nes kai kurie citokinai, produkuojami virusinės infekcijos metu, sumažina PCT indukciją. Tai įrodo S. Esposito ir kt. tyrimas, kuriame, esant virusinei pneumonijai, vidutinis PCT buvo 1,1 ng/ml, palyginti su 6,1 ng/ml bakterinės pneumonijos atvejais [9]. Šie tyrimai parodė, kad PCT buvo labiau specifiškas, palyginus su CRB viruso etiologijai nustatyti.

Diagnozuojant infekcinius procesus, svarbūs leukocitų (Leu) bei neutrofilų laboratoriniai rodikliai. Vaikų populiacijoje bendras Leu kiekis svyruoja, ypač ankstyvuojų gyvenimo laikotarpiu, todėl normos vertės skirtingose amžiaus grupėse skiriasi. S. Esposito ir kt. atliktame tyrime gauta, kad Leu buvo mažiausiai reikšminga numatomoji vertė, palyginti su PCT ir CRB [8]. F. Zhu ir kt. atliktame tyrime, neutrofilų procentas, palyginti su bendru Leu skaičiumi, tam tikru mastu buvo reikšmingesnis žymuo, padedantis atskirti virusinę infekciją nuo bakterinės [13]. Remiantis nagrinėta literatūra, daugeliu virusinės infekcijos atvejų, įskaitant RSV, neutropenija (neutrofilai  $<1,5 \times 10^9/l$ ) greičiausiai prasideda nuo trečios ir tęsiasi iki aštuntos infekcijos dienos [14]. M. Elemraid ir kt. tyrime 80 proc. pacientų, sergančių virusine pneumonija, neutrofilų buvo mažiau nei  $10 \times 10^9/l$  [15]. Analizuojant įvairius mokslinius straipsnius bei tyrimus galima daryti prielaidą, kad Leu virusinės pneumonijos diagnostikoje nėra reikšmingas laboratorinis žymuo, tačiau neutrofilų absoliutaus skaičiaus sumažėjimas gali būti siejamas su virusine infekcija. CRB, Leu ar neutrofilų absoliutus skaičius ne visada pakankamai jautriai ir specifiskai diferencijuoja VĮP etiologinį veiksnių, ypač ankstyvoje infekcijos fazėje, todėl ieškoma naujų jautresnių biožymenų VĮP priežasčiai nustatyti.

Vienas iš naujų biožymenų diferencijuoti virusinę pneumoniją nuo bakterinės yra lipokalininas 2 (Lcn2). Šį baltymą kaupia ir išskiria neutrofilai, kurie sutrikdo geležies pernašą bakterijų viduje, todėl šio baltymo detekcija gali būti naudinga atpažinti bakterinę infekciją. E. Naydenova ir kt. atliko tyrimą besivystančiose šalyse tarp vaikų, sergančių maliarija, kuri, kaip žinoma, turi įtakos Lcn2 koncentracijai. Tyrimo metu nustatyta, kad Lcn2 gali būti naudojamas siekiant diferencijuoti bakterinę ir virusinę pneumoniją [16]. H. Huang ir kt. nustatė, kad didesnė nei 130 ng/ml ribinė vertė stipriai koreliuoja su bakterine etiologija (jautrumas 83,67%, specifiskumas 85,71%) [17], tačiau kitų tyrėjų grupės duomenimis, Lcn2 buvo mažiau specifiškas diagnozuojant bakterinės kilmės pneumoniją, palyginti su CRB ar Leu [8].

Miksovirusui atsparus baltymas (MxA1) – dar vienas inovatyvus žymuo virusinių ir bakterinių pneumonijų diagnostikoje. Lyginant su kitais žymenimis, MxA1 paprastai padidėja virusinės, o ne bakterinės infekcijos metu. I. Engelmann ir kt. tyrime buvo įtraukti 553 vaikai, iš kurių 41 buvo diagnozuota VĮP. Mūsų tyrime buvo analizuojamas MxA1 vaidmuo. MxA1 200 ng/ml ribinės vertės jautrumas ir specifiskumas diagnozuoti VĮP buvo atitinkamai 96,4 ir 66,7 procento [18]. Manoma, kad MxA1 padidėja praėjus maždaug dešimčiai dienų nuo virusinio užsikrėtimo [19]. Kitame tyrime buvo atlikta koreliacija su CRB ir pastebėta, kad mažas CRB (<40 mg/l) ir MxA1 >200 ng/ml rodo virusinę kilmę [20]. Atliktų tyrimų trūkumas – mažos tiriamųjų imtys. Be to, ne visi VĮP atvejai buvo patvirtinti mikrobiologiškai [18], todėl norint patvirtinti MxA1 diagnostinę vertę, reikia atlikti daugiau tyrimų.

Dar vienas tyrinėjamas VĮP diagnostikos žymuo yra didelio judrumo grupės baltymas (high mobility group box one protein, HMGB1). Šis baltymas jungiasi su DNR ir sukelia kelių uždegiminių žymenų transkripciją. Be to, jis atlieka keletą tarpląstelinių funkcijų, tokių kaip ląstelių migracijos skatinimas ir priešuždegiminių žymenų bei citokinų, tokių kaip interleukinas 6 (IL-6), tumoro nekrozės faktorius (TNF) ar gama interferonas (IFN- $\gamma$ ), produkcijos indukavimas. Šio baltymo kiekis padidėja VĮP, sepsio ir virusinių-bakterinių infekcijų, tokių kaip gripo viruso sukeltų bakterinių koinfekcijų, metu [21]. W. Zhou ir kt. tyrime buvo įvertinti HMGB1 geno raiškos pokyčiai periferiniuose monocituose. Taikant PGR metodą, HMGB1 geno ekspresija buvo kiekybiškai vertinta lyginant su 18S ribosomų ribonukleotido rūgštimi. Nustatyta, kad infekcija (virusinė ir bakterinė) gali būti nustatyta, kai HMGB1 ekspresija yra didesnė, nei 1,0256. Be to, šiame tyrime HMGB1 išraiška <1,0256 ir Leu >13 $\times$ 10<sup>9</sup>/l turėjo 92,3 proc. teigiamą reikšmę, prognozuojant bakterinę pneumoniją [22]. Nors HMGB1 atrodo daug žadantis žymuo, tačiau poreikis išskirti specifines kraujo ląsteles (monocitus)

ir atlikti PGR šį metodą padaro brangiu ir ilgai trunkančiu. Be to, trūksta duomenų, kad ribonukleino rūgšties (RNR) matavimas koreliuoja su HMGB1 baltymo koncentracija serume.

Manoma, kad kitas neseniai atrastas biožymuo YKL-40, panašus į chitinazę, taip pat galėtų būti naudojamas virusinei ir bakterinei pneumonijai diferencijuoti. Šis baltymas dalyvauja kvėpavimo takų uždegimo procese. Neseniai X. Yang ir kt. atliktas tyrimas parodė, kad YKL-40 lygis bronchoalveolinio lavažo mėginiuose bei bakterine pneumonija sergančių pacientų serume buvo gerokai didesnis, nei sergančiųjų virusine pneumonija [23]. Šio tyrimo rezultatai leidžia manyti, kad YKL-40 turi potencialią vertę, diferencijuojant virusinę ir bakterinę pneumoniją.

### Rezultatų aptarimas

Šios literatūros apžvalgos tikslas buvo išanalizuoti VĮP etiologiją bei naujausius vaikų virusinės pneumonijos diagnostikos laboratorinius biožymenis. Virusinės pneumonijos diagnostikos ir gydymo gairių nebuvimas yra aktuali medicinos praktikos problema, dažnai vyraujant neracionaliam antibiotikų skyrimui vaikams virusinės pneumonijos atveju.

Analizuojant virusinės pneumonijos sukėlėjus ir jų vaidmenį VĮP, nustatyta, kad RSV ir hMPV įvardijami kaip pagrindiniai VĮP sukėlėjai vaikų amžiuje, o bakterijos sudarė nedidelę dalį VĮP etiologijoje.

Analizuojant pagrindinius laboratorinius rodiklius, padedančius diferencijuoti virusinę pneumoniją nuo bakterinės, gauta, kad PCT buvo labiau specifiškas negu CRB viruso etiologijai nustatyti. CRB padidėjimas kombinacijoje su klinikiniais simptomais, bakterinę pneumoniją nuo virusinės padeda atskirti geriau, nei vien padidėjusi CRB koncentracija. Be to, Leu ar neutrofilų absoliutus skaičius ne visada pakankamai jautriai ir specifiskai diferencijuoja VĮP etiologinį veiksnių, ypač ankstyvoje infekcijos fazėje.

Analizuojant naujuosius biožymenis, gauta, kad Lcn2, MxA1, HMGB1 bei YKL-40 turi potencialią vertę, diferencijuojant virusinę ir bakterinę pneumoniją, tačiau trūksta daugiau tyrimų ir kai kurių iš šių žymenų (pvz., HMGB1) diagnostika yra brangi.

### Išvados

1. Nors VĮP virusinė etiologija vis dažniau nustatoma vaikų amžiuje, aiškių virusinės pneumonijos diagnostikos gairių vis dar nėra. Žinoma, kad klinikiniai simptomai nėra tokie patikimi, kaip laboratorinių tyrimų duomenys.

2. Standartiniai žymenys, tokie kaip CRB, PCT ar neutrofilai, naudojami VĮP diagnostikoje, padeda atskirti bakterinę ar virusinę pneumonijos kilmę, tačiau ir juos reikėtų derinti su klinikiniais bei radiologiniais vaizdais. Vis dar ieškomi

biožymenys, specifiški virusinei ar bakterinei pneumonijai, ypač ankstyvoje susirgimo fazėje.

3. Norint gauti tikslesnius rezultatus ir susieti juos su pacientais, ar, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, diagnozuoti bakterinę ar virusinę VĮP, reikalingos optimalios skirtingų žymenų ribinės vertės ir daugiau didesnės imties tyrimų.

4. Reikėtų apsvarstyti ir naujų žymenų įtraukimą į klinikinę praktiką, derinant juos su standartiniais laboratoriniais žymenimis ir klinikiniu vaizdu. Platesnės virusinių pneumonijų diagnostikos galimybės padėtų išvengti galimai nereikalingos antibiotikoterapijos, ypač vaikams.

#### Literatūra

1. Thomas J, Pociute A, Kevalas R, Malinauskas M, Jankauskaite L. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *It J Pediatr* 2020;46(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0770-3>
2. Nascimento-Carvalho C. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr* 2020;96(1):29-38. <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2019.08.002>
3. Nolan VG, Arnold SR, Bramley AM, Ampofo K, Williams DJ, Grijalva CG. Etiology and impact of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 2018;218:179-188. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix641>
4. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, Ryd-Rinder M, Öhrmalm L, Tolfvenstam T. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax* 2015;70:847-853. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206933>
5. Bhuiyan MU, Snelling TL, West R, Lang J, Rahman T, Granland C. The contribution of viruses and bacteria to community-acquired pneumonia in vaccinated children: a case-control study. *Thorax* 2019;74:261-269. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212096>
6. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet* 2019;394(10200):757-779. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30721-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30721-4)
7. Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, Lang J, Rahman T, Granland C, et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm Med* 2019;19(1):71. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0835-5>
8. Esposito S, Bianchini S, Gambino M, Madini B, Di Pietro G, Umbrello G, et al. Measurement of lipocalin-2 and syndecan-4 levels to differentiate bacterial from viral infection in children with community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 2016;16(1):103. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0267-4>
9. Esposito S, Di Gangi M, Cardinale F, Baraldi E, Corsini I, Da Dalt L, et al. Sensitivity and specificity of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, midregional proatrial natriuretic peptide and midregional proadrenomedullin for distinguishing etiology and to assess severity in community-acquired pneumonia. *PLoS One* 2016;11(11):e0163262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163262>
10. Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm Med* 2019;19(1):71. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0835-5>
11. Jin M, Khan AI. Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. *Lab Med* 2010;41(3):173-177. <https://doi.org/10.1309/LMQ2GRR4QLFKHCH9>
12. Baumann P, Baer G, Bonhoeffer J, et al. Procalcitonin for diagnostics and treatment decisions in pediatric lower respiratory tract infections. *Front Pediatr* 2017;5:183. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00183>
13. Zhu F, Jiang Z, Li WH, Wei HY, Su GD. Clinical significance of serum procalcitonin level monitoring on early diagnosis of severe pneumonia on children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(22):4300-4303.
14. Celkan T, Koç BŞ. Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turk Pediatri Ars* 2015;50(3):136-144. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2015.2295>
15. Elemraid MA, Rushton SP, Thomas MF, Spencer DA, Gennery AR, Clark JE. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79(4):458-462. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.04.006>
16. Naydenova E, Tsanas A, Howie S, Casals-Pascual C, De Vos M. The power of data mining in diagnosis of childhood pneumonia. *J R Soc Interface* 2016;13(120):20160266. <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0266>
17. Huang H, Ideh RC, Gitau E, et al. Discovery and validation of biomarkers to guide clinical management of pneumonia in African children. *Clin Infect Dis* 2014;58(12):1707-1715. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu202>
18. Engelmann I, Dubos F, Lobert P-E, Houssin C, Degas V, Sardet A, et al. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA). *Pediatrics* 2015;135(4):e985-e993. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1946>
19. Haller O, Kochs G. Human MxA protein: an interferon-induced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(1):79-87. <https://doi.org/10.1089/jir.2010.0076>
20. Hoshina T, Nanishi E, Kanno S, Nishio H, Kusahara K, Hara T. The utility of biomarkers in differentiating bacterial

from non-bacterial lower respiratory tract infection in hospitalized children: difference of the diagnostic performance between acute pneumonia and bronchitis. *J Infect Chemother* 2014;20(10):616-620.

<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.06.003>

21. Angus DC, Yang L, Kong L, et al. Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. *Crit Care Med* 2007;35(4):1061-1067.

<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259534.68873.2A>

22. Zhou WF, Chen Q, Jin MF, Ji ZH, Zhang MZ, Li HM, et al. The diagnostic accuracy of high-mobility group box 1 protein and twelve other markers in discriminating bacterial, viral and co-infected bronchial pneumonia in Han children. *Microbiol Immunol* 2011;55(4):279-288.

<https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2011.00306.x>

23. Yang X, Sheng G. YKL-40 levels are associated with disease severity and prognosis of viral pneumonia, but not available in bacterial pneumonia in children. *BMC Pediatr* 2018;18(1):381.

<https://doi.org/10.1186/s12887-018-1345-y>

**COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA:  
VIRAL PATHOGENS AND THEIR ROLLS  
IN ETIOPATHOGENESIS**

**V. Mejerytė, A. Uždavinytė, L. Jankauskaitė**

Keywords: community-acquired pneumonia, viral pneumonia, pediatrics, children, novel biomarkers.

**Summary**

Community - Acquired Pneumonia (CAP) is the leading cause of hospitalization and death in children. Due to the introduction of vaccines against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, the incidence of pneumonia among children has decreased. As a result, cases of virus-induced CAP increased and consist 50-70% of all pneumonia cases. This leads to somewhat complicated diagnostics and causes antibiotic overuse. The aim of this review was to analyze the etiology of CAP and the novel laboratory biomarkers in the diagnosis of viral pneumonia among children. A systematic literature review was performed using PubMed search system in Medline database. The articles were published in the period of 01.01.2010 – 15.05.2020 were included with the focus on viral CAP and diagnostic possibilities among children.

Results. Respiratory viruses were found to be highly associated with the etiology of CAP. Clinical symptoms are not reliable for differentiation of viral pneumonia from bacterial pneumonia as standard laboratory indicators such as CRP, PCT or neutrophil counts. There are also quite a lot of promising new biomarkers but there is a lack of clinical trials to evaluate their relevance in the diagnosis of viral and bacterial pneumonia.

Correspondence to: [mejeryteviktorija@gmail.com](mailto:mejeryteviktorija@gmail.com)

Gauta 2020-05-25