

BIOMARKERII INFLAMAȚIEI LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU PNEUMONIE COMUNITARĂ ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ PREEXISTENTĂ

Virginia CAȘCAVAL,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Pneumonia comunitară este o patologie infecțioasă întâlnită frecvent la nivel global, fiind asociată cu o mortalitate înaltă, în special la pacienții vârstnici cu comorbidități cum ar fi insuficiența cardiacă. De asemenea, insuficiența cardiacă preexistentă crește mortalitatea în urma pneumoniilor cu 30-50%, deci este important de identificat pacienții care se află în grupa de risc. La pacienții vârstnici, răspunsul inflamator sistemic poate fi slab exprimat, în special din cauza imunosenscenței, ceea ce poate crea anumite dificultăți în stabilirea diagnosticului. Scopul acestui studiu este de a elucidă importanța cercetării biomarkerilor inflamatori la pacienții vârstnici cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă preexistentă. Biomarkerii inflamatori studiați intens pentru precizarea severității pneumoniilor la pacienții vârstnici sunt: proteina C reactivă, procalcitonina, peptidul natriuretic cerebral, precum și biomarkerii noi (adrenomedulina, proadrenomedulina). Stabilirea timpurie a diagnosticului de pneumonie comunitară, precum și evaluarea severității și a evoluției bolii, sunt importante pentru gestionarea eficientă a resurselor de asistență medicală. Identificarea biomarkerilor inflamatori și evaluarea tabloului clinic și a scorurilor de severitate sunt necesare pentru aprecierea severității inflamației și inițierea cât mai devreme a antibioticoterapiei la acești pacienți vârstnici.

Cuvinte-cheie: pneumonie comunitară, insuficiență cardiacă, biomarkeri inflamatori, vârstnici

Summary

Inflammatory biomarkers in elderly patients with community-acquired pneumonia and pre-existing heart failure

Community-acquired pneumonia is a common infectious disease, associated with high mortality, especially in elderly patients with comorbidities such as heart failure. Also, pre-existing heart failure increases pneumonia mortality by 30-50%, therefore it is important to identify patients who are in the group of risk. In elderly patients, the systemic inflammatory response may be poorly expressed, especially due to immunosuppression, which may lead to some difficulties in establishing the diagnosis. The aim of this study is to elucidate the importance of inflammatory biomarkers in elderly patients with community-acquired pneumonia and pre-existing heart failure. Inflammatory biomarkers that are intensively studied in predicting pneumonia severity in elderly patients are: C-reactive protein, procalcitonin, brain natriuretic peptide, as well as new biomarkers (adrenomedulin, pro-adrenomedulin). Early establishment of the community-acquired pneumonia diagnosis, as well as the assessment of the severity and evolution of the disease is important for an efficient management of healthcare resources. The identification of inflammatory biomarkers, together with evaluation of the clinical picture and severity scores, is necessary for the assessment of the in-

flammation severity and early initiation of antibiotic therapy in these patients.

Keywords: community-acquired pneumonia, heart failure, inflammatory biomarkers, elderly

Резюме

Биомаркеры воспаления у пожилых пациентов с внебольничной пневмонией и предшествующей сердечной недостаточностью

Внебольничная пневмония является распространенным инфекционным заболеванием во всем мире, связанным с высокой смертностью, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечная недостаточность. Кроме того, ранее существовавшая сердечная недостаточность повышает смертность от пневмонии на 30-50%, поэтому важно выявить пациентов, которые входят в группу риска. У пожилых пациентов системный воспалительный ответ может быть слабо выражен, особенно из-за иммуносупрессии, что может привести к некоторым трудностям в установлении диагноза. Целью данного исследования является выяснение важности изучения воспалительных биомаркеров у пожилых пациентов с внебольничной пневмонией и сердечной недостаточностью. Воспалительные биомаркеры, которые интенсивно изучаются при прогнозировании тяжести пневмонией у пожилых пациентов, включают: С-реактивный белок, прокальцитонин, натрийуретический пептид, а также новые биомаркеры (аденомедулин, про-аденомедулин). Раннее установление диагноза внебольничной пневмонией, а также оценка степени тяжести и развития заболевания важны для эффективного управления ресурсами здравоохранения. Выявление воспалительных биомаркеров вместе с оценкой клинической картины и показателей тяжести необходимо для оценки степени тяжести воспаления и раннего начала антибактериальной терапии у этих пожилых пациентов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, сердечная недостаточность, воспалительные биомаркеры, пожилые

Introducere

Incidența pneumoniei comunitare (PC) crește odată cu vârsta și este asociată cu o mortalitate înaltă, determinată de modificările fiziologice legate de îmbătrânire și de prezența comorbidităților la vârstnici [12]. Modificările fiziologice ale tractului respirator (reducerea reflexului de tuse și a clearance-ului mucociliar), precum și modificările sistemului imun, fac ca pacienții vârstnici să fie mai vulnerabili

la dezvoltarea infecției și duc la o evoluție mai nefavorabilă a acesteia [23].

Pacienții vârstnici au un răspuns inflamator necorespunzător la infecție din cauza imunosenescentei, ceea ce poate duce la o subestimare a gravității pneumoniei. S-a descoperit că mulți biomarkeri inflamatori, cum ar fi leucocitele, proteina C reactivă (PCR) și procalcitonina (PCT), au un rol important în diagnosticul timpuriu și în prognosticul pneumoniei, însă există puține date privind eficiența biomarkerilor inflamatori la pacienții vârstnici cu PC [10]. Riscul înalt de hipodiagnosticare a PC la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă (IC) preexistentă evidențiază necesitatea studierii concluziei biomarkerilor inflamatori la această grupă de pacienți.

Scopul studiului a fost analiza literaturii de specialitate ce vizează studiarea utilității biomarkerilor inflamatori în stabilirea severității și a evoluției pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă.

Materiale și metode

Au fost analizate sursele bibliografice din bazele de date *PubMed* și *Hinari*, utilizând cuvintele-cheie: *community-acquired pneumonia, heart failure, elderly, inflammatory biomarkers*, fiind selectate aproximativ 400 de articole. Ulterior, au fost identificate 41 de surse relevante, publicate în anii 2005-2019, care au coincis cu cerințele de căutare. În baza acestora, a fost analizat impactul imunosenescentei și a comorbidităților asupra răspunsului inflamator în PC, precum și eficiența biomarkerilor inflamatori în diagnosticul timpuriu și în prognosticul pneumoniei.

Rezultate și discuții

Pneumonia comunitară este a treia cea mai frecventă cauză de deces la nivel mondial, cauza majoră de deces și sepsis în țările dezvoltate și reprezintă între 5% și 12% din toate cazurile de infecții ale tractului respirator inferior la adulți. Este una dintre cele mai frecvente boli infecțioase, cu o mortalitate semnificativă și o necesitate frecventă de asistență medicală intensivă, datorată incidenței înalte a insuficienței respiratorii și a afectării poliorganice. În special în rândul vârstnicilor și al pacienților cu afecțiuni comorbide, cum ar fi insuficiența cardiacă, PC este asociată cu un risc înalt de mortalitate și aproximativ 10% din pacienții spitalizați necesită internare în unitatea de terapie intensivă [22].

Îmbătrânirea populației este în creștere, dar longevitatea nu este întotdeauna asociată cu o stare de sănătate favorabilă. O proporție mare de persoane cu vârsta ≥ 65 de ani suferă de comorbidități cronice și există o prevalență ridicată a „multimorbidității” (prezența a două sau mai multe afecțiuni cronice), care este asociată cu un risc crescut de mortalitate. Se știe că modificările imunologice care apar odată cu

vârsta, numite „imunosenescentă”, sunt responsabile pentru sensibilitatea crescută la boli infecțioase a persoanelor în etate [38]. Mecanismele definitive ale vulnerabilității ridicate la vârstnici împotriva agenților patogeni nu sunt clare. Inflamația cronică asociată vârstei duce la creșterea susceptibilității și a severității pneumoniei la această grupă de pacienți [33].

Imunosenescenta se caracterizează printr-o scădere a funcției imunitare mediate celular, precum și printr-un răspuns imun umoral redus. Defectele dependente de vârstă ale funcției celulelor T și B se corelează cu modificările din cadrul sistemului imun înăscut [37]. Răspunsul sistemului imun al persoanelor în etate scade odată cu avansarea în vârstă, manifestându-se prin creșterea susceptibilității la infecții, la procese neoplazice, precum și prin scăderea răspunsului la vaccinuri. Așadar, imunosenescenta este definită ca o depreciere atât la nivel celular, cât și la nivelul imunității adaptive, ca urmare a schimbărilor legate de vârstă [28].

Asocierea PC și IC la pacienții vârstnici are o influență negativă asupra prognosticului atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, letalitatea la acești pacienți fiind de 15-30% [40]. Diagnosticul de PC pe fundal de IC creează anumite dificultăți, deoarece prezența insuficienței circulatorii maschează adesea tabloul clinic al bolii de bază și complică diagnosticarea la timp a acesteia [41]. Manifestările tipice de insuficiență circulatorie, inclusiv dispneea (în repaus, în timpul efortului fizic), oboseala, tahicardia, tahipneea, ralurile umede în plămâni la auscultare, acumularea lichidului în cavitatea pleurală, de asemenea pot fi cauzate de PC. În comparație cu pacienții adulți, pacienții vârstnici dezvoltă mai puține semne și simptome ale infecției și dezvoltă mai ușor insuficiența poliorganică. Prin urmare, diagnosticul timpuriu este foarte important în această grupă de pacienți [21].

Examinarea radiologică, precum și cea de laborator, la acești pacienți poate avea anumite dificultăți, de aceea este necesară efectuarea unei sinteze asupra importanței și a relevanței markerilor inflamatori în stabilirea diagnosticului și a prognosticului PC la pacienții vârstnici cu IC asociată.

Un *biomarker* este orice moleculă, structură sau proces din organismul uman care influențează sau prezice incidența unei boli. Biomarkerii reprezintă o modalitate eficientă de monitorizare a răspunsului unui pacient la infecție, prin determinarea gravității bolii și răspunsului la tratament. Valorile serice ale biomarkerilor inflamatori din cadrul pneumoniilor ar trebui să fie interpretate cu prudență și corelate întotdeauna cu concluziile clinice. Factorii cum ar fi vârsta înaintată și IC preexistentă pot afecta nivelul seric al biomarkerilor, iar astfel – și sensibilitatea și specificitatea acestora în ceea ce privește eșecul tratamentului și stabilitatea clinică [27].

Unul dintre criteriile de laborator pentru sindromul de răspuns inflamator sistemic este creșterea nivelului leucocitelor din sângele periferic peste $12 \times 10^9/l$ sau detectarea în formula leucocitară a mai mult de 10% din formele imature ale neutrofilelor. Cu toate acestea, conform unui studiu efectuat de către A. Bobilev și coaut. [4], leucocitoza, tipică adulților tineri, nu întotdeauna este înregistrată la pacienții vârstnici. Leucocitoza mai mare de $10-12 \times 10^9/l$ indică o probabilitate mai înaltă a prezenței unei infecții bacteriene; leucopenia sub $3 \times 10^9/l$ sau leucocitoza peste $25 \times 10^9/l$ reprezintă semne de prognostic nefavorabil [41].

La persoanele cu vârsta peste 80 de ani, răspunsul inflamator sistemic poate lipsi complet. Astfel, având în vedere neinformativitatea analizei generale a sângelui la pacienții vârstnici cu IC cronică, este preferată utilizarea, în algoritmul de diagnostic al PC, a determinării markerilor serici ai inflamației, cum ar fi proteina C reactivă și procalcitonina.

Procalcitonina crește rapid în infecțiile bacteriene. Este un precursor peptidic de calcitonină, care este produs de celulele parafoliculare ale tiroidei și de celulele neuroendocrine ale plămânilor și intestinului. Nivelul PCT crește ca răspuns la un stimul proinflamator, în special de origine bacteriană. Deci, PCT este utilizată în principal pentru a ghida terapia cu antibiotice în infecțiile tractului respirator inferior și în pneumosepsis. PCT crește, de obicei, în infecțiile bacteriene și are valori nesemnificativ crescute în infecțiile virale, ceea ce îl face un biomarker util la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [25]. În infecțiile virale, nivelul PCT sporește ușor, rareori atingând $0,5 \text{ ng/ml}$, pe când în cele bacteriene severe el poate ajunge până la 20 ng/ml [37].

Câteva studii arată că nivelul de PCT se corelează cu severitatea pneumoniei și scade la pacienții cu pneumonie în timpul procesului de recuperare, iar creșterea nivelului ei pe durata tratamentului indică o tendință spre deces [17]. Prin măsurarea nivelului de PCT serică poate fi prezis și riscul de bacteriemie. Berg și coaut. au raportat într-un studiu că măsurarea nivelului seric al PCT este un factor valoros de prognostic (predictor) pentru determinarea gravității bolii și a mortalității. Huang și coaut. au raportat că PCT ca factor prognostic, alături de scorurile de severitate, poate fi util pentru pacienții cu risc înalt de mortalitate [14]. Cu toate acestea, valorile procalcitoninei tind să fie mai scăzute la pacienții vârstnici. La un grup de persoane în vârstă (>65 ani), un nivel al procalcitoninei de $0,2 \text{ ng/ml}$ sugerează prezența bacteriemiei [6].

Într-o metaanaliză ce a studiat răspunsul inflamator sistemic, procalcitonina a avut 77% sensibilitate și 79% specificitate în cazul diferențierii infecției bacteriene de cea nebacteriană [11]. Dacă valoarea procalcitoninei este pozitivă ($0,5 \text{ ng/ml}$), posibilitatea

că infecția este de origine bacteriană se consideră a fi înaltă. În timp ce autorii unor studii au raportat că nivelul PCT nu crește în funcție de gravitatea bolii la pacienții vârstnici [31], alții au susținut că aceasta este utilă pentru a prezice severitatea pneumoniei [18].

Conform rezultatelor unui studiu recent, în care pacienții vârstnici spitalizați au fost divizați în două loturi în funcție de valorile serice ale PCT, grupul de pacienți cu valori pozitive ale PCT ($\geq 0,5 \text{ ng/ml}$) au avut rata mortalității la 30 de zile semnificativ mai mare decât grupul cu valori negative ale PCT. Astfel, conform studiului, măsurarea nivelului seric al procalcitoninei poate fi un instrument valoros pentru menținerea sănătății și calității vieții pacienților vârstnici pe durata spitalizării [13].

Takanori și coaut. au demonstrat că PCT nu este un predictor independent al mortalității la 30 de zile, atât la pacienții vârstnici, cât și la cei mai tineri cu pneumonie comunitară. Nivelul seric al PCT (dar nu și cel al proteinei C reactive) s-a majorat semnificativ odată cu creșterea severității pneumoniei, deși gradul de creștere a avut tendința de a fi mai mic la pacienții vârstnici comparativ cu cei mai tineri. Nivelul PCT a crescut, de asemenea, semnificativ odată cu sporirea severității pneumoniei cauzate de *Streptococcus pneumoniae* [1].

Procalcitonina este biomarkerul ce ajută la stabilirea diagnosticului diferențial între pneumonia bacteriană și IC cronică la pacienții care prezintă simptome comune, cum ar fi tusea sau dispneea. Are o sensibilitate înaltă și ne poate ajuta să excludem pneumonia la pacienții cu IC cronică la niveluri de $0,1 \text{ ng/ml}$. Nivelurile scăzute ale PCT exclud necesitatea inițierii antibioticoterapiei. Niveluri crescute ale PCT se atestă în agravarea IC preexistente [29]. Studiarea rolului PCT în inițierea antibioticoterapiei la bolnavii cu PC a permis de a stabili un algoritm de conduită al pacienților în funcție de valorile markerului. Astfel, antibioterapia este recomandată dacă PCT constituie $0,25-0,5 \text{ ng/ml}$ și e absolut indicată atunci când PCT $>0,5 \text{ ng/ml}$ [37].

Un studiu realizat de Krüger și coaut. pe 1671 de pacienți cu PC a raportat că, odată cu creșterea severității bolii, în conformitate cu criteriile CURB-65 (pentru aprecierea riscului de deces), s-a majorat nivelul biomarkerilor, inclusiv PCR, PCT și leucocitele [20]. În plus, 70 de pacienți la care a survenit decesul pe durata a 28 de zile de monitorizare au avut niveluri mai înalte de PCT la internare, comparativ cu cei la care evoluția PC a fost una favorabilă. Autorii au concluzionat că nivelul seric al PCT la internare are aceeași valoare predictivă, comparativ cu criteriile CURB-65, pentru calcularea gravității și prognosticului bolii la pacienții vârstnici; cu toate acestea, atunci când este combinat cu nivelul PCR, ar putea avea o precizie mai mare a prognosticului în această privință [17].

Un alt studiu a demonstrat că nivelul seric al PCT este mai util decât nivelul seric al proteinei C reactive sau al leucocitelor pentru a prezice severitatea PC. Cu toate acestea, nu a existat nicio asociere între nivelul PCT și mortalitate la vârstnici cu IC asociată [15].

Avantajul PCT la pacienții vârstnici cu IC preexistentă constă în specificitatea înaltă, cu o creștere minimă în cazul infecției virale sau a șocului cardiogen. Cu toate acestea, O. Steichen și coaut. au demonstrat că utilitatea clinică a PCT în diagnosticarea infecțiilor bacteriene la pacienții vârstnici pare să fie foarte limitată. A. Nouvenne și coaut. au remarcat că, pentru pacienții vârstnici, PCR este mai utilă decât PCT în diagnosticarea pneumoniei [30].

PCR este un marker inflamator ce poate fi utilizat pentru diagnosticul pneumoniei bacteriene, nivelul seric >40 mg/L în pneumonia bacteriană având 70% sensibilitate și 90% specificitate. În alt studiu, sensibilitatea constituia 73% și specificitatea 65% [17]. Sinteza PCR este reglată rapid în ficat ca răspuns la citokine (în special IL-6, care induce ARNm PCR). Astfel, nivelurile de PCR determină rata de sinteză a acesteia în ficat, iar această rată indică răspunsul la intensitatea inflamației. Secreția de PCR începe în decurs de 4-6 ore de la debutul infecției, atingând valori maxime la 36-50 ore, limitând astfel prezicerea eficienței sau a eșecului timpuriu al tratamentului [16].

Bafadhel și coaut. [3] au afirmat că proteina C reactivă este mai eficientă decât PCT în evaluarea severității pneumoniei comunitare la vârstnici. S-a demonstrat că valorile proteinei C reactive cresc și la pacienții cu boli inflamatorii cronice, inclusiv boli cardiovasculare. De asemenea, persoanele în vârstă prezintă un risc înalt de comorbidități, ceea ce înseamnă că nivelul PCR tinde să fie ridicat în multe cazuri [18].

Conform datelor unui studiu, creșterea nivelului seric al PCR, odată cu dezvoltarea unei infecții bacteriene la nivelul tractului respirator inferior la persoanele în etate cu comorbidități, nu este asociată cu caracteristici specifice în comparație cu restul populației. Acest biomarker poate fi utilizat pentru a optimiza regimul antibioticoterapiei sistemice, precum și pentru diagnosticul diferențial al PC și decompensarea IC [4]. De asemenea, unii cercetători au raportat că nivelul crescut al PCR este un predictor independent al IC și al mortalității pe termen lung (Christiansen, 2017; Zhang et al., 2017). Alții au introdus proteina C reactivă ca marker prognostic la pacienții cu IC (Kamath et al., 2015). Recent s-a demonstrat că mortalitatea este mai mare la pacienții cardiaci care au nivelul proteinei C reactive >3 mg/L (Shah et al., 2008) [2].

În ceea ce privește performanța biomarkerilor inflamatori, puține studii au evaluat în mod specific

rolul lor în PC la pacienții vârstnici. Thiem și coaut. [35] au comparat nivelul PCR și al leucocitelor cu scalele de prognostic CURB și PSI la pacienții cu PC și vârstă peste 65 de ani, dar nu au găsit nicio asociere între mortalitate și nivelul PCR sau al leucocitelor. În ceea ce privește PCR, Stucker și coaut. [34] au pus sub semnul întrebării sensibilitatea ei în diagnosticarea infecției bacteriene acute la pacienții vârstnici, în pofida utilității demonstrate în populația generală.

Într-o cohortă de pacienți cu multimorbidități, cu vârstă ≥ 65 de ani, care au necesitat spitalizare pentru simptome respiratorii acute, procalcitonina serică nu a avut suficientă precizie în diagnosticul pneumoniei. Prin urmare, indicarea de rutină a acestui test de laborator, conform studiului, ar trebui descurajată în aceste condiții. În schimb, creșterea valorilor proteinei C reactive ≥ 61 mg/L sugerează un risc înalt de pneumonie și, prin urmare, ar putea să fie utilă clinicienilor în stabilirea diagnosticului, în special atunci când constatările radiologice sunt neconcludente [30].

Un studiu publicat recent [7] a raportat o asociere semnificativă între PCR și mortalitatea în urma PC, descriind PCR ca un factor de risc independent pentru complicații și mortalitatea la 30 de zile. O altă lucrare a confirmat asocierea semnificativă dintre prognostic și nivelul PCR și al leucocitelor. În acest studiu însă, puterea acestora de a prezice mortalitatea a fost semnificativ mai mică decât scorul CURB-65 și procalcitonina. Mai mult, PCR și leucocitele și-au pierdut independența ca predictor de prognostic într-o analiză multivariată, care s-a ajustat pentru severitatea pneumoniei la vârstnici [20].

Au fost studiați și alți biomarkeri în prezicerea severității PC la pacienții cu IC preexistentă. Proadrenomedulina (pro-ADM), o peptidă produsă de endoteliul vascular, care este eliberată în situații de stres fiziologic, de asemenea a fost evaluată în studii observaționale și pare promițătoare ca marker prognostic în infecțiile respiratorii [19]. Adrenomedulina (ADM) are mai multe efecte biologice, inclusiv este un vasodilatator puternic, un modulator imun și un bun bactericid.

Nivelul MR-pro-ADM (un fragment stabil, funcțional indiferent de degradarea ADM) crește în funcție de severitatea pneumoniei comunitare [26]. Pro-ADM s-a dovedit a fi un marker prognostic bun pentru predicția supraviețuirii pe termen scurt în PC la vârstnici, fiind superioară markerilor inflamatori [9]. MR-proadrenomedulina este un instrument de prognostic cu o precizie comparabilă cu cea a scorurilor clinice, cu ajutorul căreia putem identifica pacienții care necesită cu adevărat terapie intensivă. Conform cercetărilor, aceasta se corelează atât cu mortalitatea, cât și cu complicațiile survenite în urma pneumoniilor comunitare [24].

În ultimii ani sunt studiați intens biomarkerii insuficienței cardiace cronice, care permit stabilirea unui prognostic corect al pneumoniilor comunitare și identificarea la timp a pacienților din grupele cu risc înalt. În ghidurile curente privind insuficiența cardiacă cronică, se recomandă testarea peptidului natriuretic de tip B (BNP) sau a precursorului acestuia NT-pro-BNP. BNP poate reflecta răspunsul inflamator, precum și prezența comorbidităților și a hipoxiei la pacienții cu IC. PC este un stresor semnificativ pentru sistemul cardiovascular prin scăderea rezistenței vasculare periferice, creșterea debitului cardiac și favorizarea apariției șunturilor arteriovenoase în zonele inflamate [36].

BNP reprezintă o polipeptidă cu 32 de aminoacizi, este utilizată în mod constant pentru îmbunătățirea diagnosticului și a managementului pacienților cu simptome cum ar fi dispneea, pentru clasificarea acesteia ca fiind de cauză cardiacă sau necardiacă [36]. Această peptidă este eliberată predominant de ventriculele cardiace stâng și drept și reglează o gamă largă de efecte fiziologice, inclusiv natriureza, diureza și vasodilatarea [34]. Conform cercetărilor recente, a fost sugerat ca BNP ar fi un factor de prognostic pentru PC [5]. În ciuda acestui fapt, nu au fost publicate până în prezent studii de evaluare sistematică a nivelurilor BNP ca marker prognostic pentru PC la vârstnici, pentru validarea eficienței sale.

NT-pro-BNP are o sensibilitate primară comparativ cu cea a precursorului său, însă aceasta variază în funcție de vârstă. Determinarea valorilor BNP la pacienții spitalizați ne ghidează către un management optim al insuficienței cardiace cronice. Dacă valorile BNP la externare nu sunt mai scăzute decât valorile inițiale, atunci crește riscul reinternării acestor pacienți [32].

Nivelurile crescute ale NT-pro-BNP sunt un predictor puternic al mortalității premature la pacienții spitalizați cu pneumonie comunitară, independent de scorurile de predicție ale riscurilor clinice existente. Disfuncția cardiacă poate fi un determinant important al mortalității în urma pneumoniilor, iar pacienții fără dovezi biochimice de insuficiență cardiacă prezintă un risc scăzut de deces. Într-un studiu efectuat de către Chang și coaut., valoarea predictivă a NT-pro-BNP a fost similară cu cea a indicelui de severitate a pneumoniei [8].

Aceste constatări sugerează că nivelurile BNP la pacienții vârstnici cu PC reflectă gradul de stres cardiac acut, prezența inflamației sistemice și a unor comorbidități relevante, în special insuficiența cardiacă cronică. Prin urmare, nivelurile crescute de BNP la pacienții cu PC și IC concomitentă cunoscută ar putea explica – cel puțin parțial – potențialul predictiv al BNP [31].

Concluzii

Dificultățile obiective în evaluarea datelor de laborator ale pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă, fac ca utilizarea biomarkerilor inflamatori în stabilirea finală a diagnosticului de pneumonie comunitară să fie deosebit de importantă. Determinarea cantitativă a nivelului proteinei C reactive și al procalcitoninei în serul sangvin al acestor pacienți facilitează diferențierea pneumoniei comunitare și a decompensării acute a insuficienței circulatorii, diferențierea etiologiei bacteriene de cea virală a pneumoniei comunitare, de aceea poate fi considerată un predictor al severității bolii, dezvoltării complicațiilor, permițând optimizarea indicării antibioticoterapiei sistemice.

Nivelurile crescute ale BNP și NT-pro-BNP reprezintă un marker independent de prognostic al pneumoniei comunitare la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă preexistentă, ce reflectă gradul de stres cardiac acut, precum și amploarea inflamației sistemice la acești pacienți.

Bibliografie

1. Akagi T., Nagata N., Miyazaki H., et al. Procalcitonin is not an independent predictor of 30-day mortality, albeit predicts pneumonia severity in patients with pneumonia acquired outside the hospital. In: *BMC Geriatrics*. 2019, nr. 19, p. 3.
2. Amir Avan, et al. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. In: *J. Cell. Physiol.* 2018, nr. 233, pp. 8508–8525.
3. Bafadhel M., Clark T.W., Reid C., et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. In: *Chest*. 2011, nr. 139, pp. 1410–1418.
4. Bobilev A., et al. Community acquired pneumonia in patients with heart failure: particularities of diagnosis and treatment. In: *Medical Consilium*. 2014, nr. 17, pp. 23–27.
5. Christ-Crain M., Breidthardt T., Stolz D., et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. In: *J. Intern Med.* 2008, nr. 264, pp. 166–176.
6. Covington E.W., Roberts M.Z., Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2018, nr. 38, pp. 569–581.
7. Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. In: *Am. J. Med.* 2008, nr. 121, pp. 219–225.
8. Chang C.L., Mills G.D., Karalus N.C., et al. Biomarkers of Cardiac Dysfunction and Mortality from Community-Acquired Pneumonia in Adults. In: *PLoS One*. 2013, vol. 8(5), pp. 1–7.
9. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Stolz D., et al. Proadrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. In: *Crit. Care*. 2006, nr. 10.
10. Cillóniz C., Rodríguez-Hurtado D., Torres A. Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. In: *Med. Sci*. 2018, vol. 6(2), p. 35.

11. Gilbert D.N., et al. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. In: *Clin. Infect. Dis.* 2011, nr. 52, pp. 346–350.
12. González-Castillo J., Martín-Sánchez F.J., Llinares P., et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patients. In: *Rev. Esp. Quimioter.* 2014, vol. 27(1), pp. 69–86.
13. Higashikawa T., Okuro M., Ishigami K., et al. Procalcitonin and albumin as prognostic biomarkers in elderly patients with a risk of bacterial infection. In: *J. Int. Med. Res.* 2018, vol. 46(7), pp. 2606–2614.
14. Huang D.T., Weissfeld L.A., Kellum J.A., et al. Risk prediction with pro-calcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. In: *Ann. Emerg. Med.* 2008, vol. 52(1), pp. 48–58.
15. Ji Hye Kim, et al. Usefulness of Plasma Procalcitonin to Predict Severity in Elderly Patients with Community-Acquired Pneumonia. In: *Tuberculosis and Respiratory Diseases.* 2013, vol. 74, nr. 5.
16. Karakioulaki M., Stolz D. Molecular Sciences Review: Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2019, nr. 20.
17. Keramat F., Ghasemi Basir H.R., Abdoli E., et al. Association of serum procalcitonin and C-reactive protein levels with CURB-65 criteria among patients with community-acquired pneumonia. In: *Int. J. Gen. Med.* 2018, vol. 13(11), pp. 217–223.
18. Kim J.H., Seo J.W., Mok J.H., et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community acquired pneumonia. In: *Tuberc. Respir. Dis.* 2013, nr. 74, pp. 207–214.
19. Krüger S., Ewig S., Giersdorf S., et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, nr. 182, pp. 1426–1434.
20. Krüger S., Ewig S., Marre R., et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. In: *Eur. Respir. J.* 2008, vol. 31(2), pp. 349–355.
21. Lee C.C., Chen S.Y., Chang I.J., et al. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. In: *Medicine* (Baltimore). 2007, nr. 86, pp. 138–144.
22. Leoni D., Rello J. Severe community-acquired pneumonia: Optimal management. In: *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2017, nr. 30, pp. 240–247.
23. Mangen M.J.J., Huijts S.M., Bonten M.J.M., De Wit G.A. The Impact of Community-Acquired Pneumonia on the Health-Related Quality-of-Life in Elderly. In: *BMC Infect. Dis.* 2017, nr. 17, p. 208.
24. Maria Legramante J., Mastropasqua M., Susi B., et al. Prognostic performance of MR-pro-adrenomedullin in patients with community acquired pneumonia in the Emergency Department compared to clinical severity scores PSI and CURB. In: *Plos ONE.* 2017, vol. 12(11).
25. Mandell L.A., Wunderink R.G. Pneumonia. In: *Harrison's Internal Medicine.* 18th ed. New York: Mac Graw Hill, 2011, pp. 2130–2141.
26. Matcovschi S., Dumitraș T., Popa A. ș.a. Markerii biologici ai inflamației în pneumoniile comunitare. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2015, vol. 1(46), pp. 193–196. ISSN: 1857-0011.
27. Morley D., Torres A., Cilloniz C., Martin-Loeches I. Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia. In: *Ann. Transl. Med.* 2017, nr. 5, p. 443.
28. Murray M.A., Chotirmall S.H. *The Impact of Immunosenescence on Pulmonary Disease.* Hindawi, 2015.
29. Nicholas Wettersten, Alan S. Maisel. Biomarkers for heart failure: An update for practitioners of Internal Medicine. In: *The American Journal of Medicine.* 2016, nr. 129, pp. 560–567.
30. Nouvenne A., Ticinesi A., Folesani G., et al. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study. In: *BMC Geriatr.* 2016, nr. 16.
31. Nowak A., Breidhardt T., Christ-Crain M., et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. In: *Chest.* 2012, nr. 141, pp. 974–982.
32. Seligman R., Papassotiriou J., Morgenthaler N.G., et al. Prognostic value of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in ventilator associated pneumonia. In: *Intensive Care Med.* 2008, vol. 34(11), pp. 2084–2091.
33. Shigehisa Yanagi, Hironobu Tsubouchi, et al. The impacts of cellular senescence in elderly pneumonia and in age-related lung diseases that increase the risk of respiratory infections. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2017, nr. 18, p. 503.
34. Stucker F., Herrmann F., Graf J.D., et al. Procalcitonin and infection in elderly patients. In: *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005, nr. 53, pp. 1392–1558.
35. Thiem U., Niklaus D., Sehlhoff B., et al. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia. In: *Age Ageing.* 2009, nr. 38, pp. 693–697.
36. Usuda D., Sangen R., Hashimoto Y., et al. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective cohort study. In: *BMJ Open.* 2016, nr. 6: 10440.
37. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. In: *Transpl. Int.* 2009, vol. 22(11), pp. 1041–1050.
38. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstien B. The Aging of the Immune System. In: *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* 2009, nr. 11, pp. 1041–1050.
39. Zhang H., et al. Comparison of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients. In: *BMC Geriatrics.* 2017, nr. 17, p. 173.
40. Чучалин А.Г., Козлов Р.С., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. В: *Consilium Medicum.* 2015, т. 17(3), с. 8–37.
41. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др., Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. В: *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010, т. 12(3), с. 186–226.

Virginia Cașcaval, doctorandă,
 Departamentul Medicină Internă,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: 069413092,
 e-mail: virginia.zagornii@gmail.com