

А.А. БОБЫЛЕВ<sup>1</sup>, С.А. РАЧИНА<sup>1,2</sup>, Р.С. КОЗЛОВ<sup>2</sup>, Н.Н. ДЕХНИЧ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России

<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

# ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Внебольничная пневмония – одно из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний в развитых странах. Хроническая сердечная недостаточность является независимым фактором риска неблагоприятного течения и прогноза при внебольничной пневмонии. Объективные трудности клинической, рентгенологической, лабораторной и микробиологической диагностики внебольничной пневмонии у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью обуславливают необходимость более широкого использования в рутинной практике определения сывороточных биомаркеров воспаления. Системная антибактериальная терапия у данной категории больных проводится в соответствии с общепринятыми рекомендациями, но должна учитывать некоторые особенности этиологии, влияние сопутствующей функциональной недостаточности систем органов и дополнительной медикаментозной терапии на фармакокинетику антимикробных препаратов, а также возможное потенцирование нежелательных реакций при одновременном назначении некоторых лекарственных средств.**

*Ключевые слова: внебольничная пневмония, инфекции нижних дыхательных путей, хроническая сердечная недостаточность, диагностика, лечение, антибактериальная терапия, фторхинолоны, левофлоксацин, моксифлоксацин*

**В**небольничная пневмония (ВП) широко распространена в развитых странах мира и относится к числу наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний [1]. Согласно результатам ряда зарубежных исследований, заболеваемость ВП в зависимости от возраста варьирует от 1 до 44% и наиболее высока у лиц старших возрастных групп [2, 3].

В соответствии с официальными статистическими данными (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России), в 2012 г. в России заболеваемость ВП у лиц старше 18 лет составила 3,74%. Однако реальные значения данного показателя согласно расчетам экспертов достигают 14–15%.

Основными факторами, определяющими риск развития и прогноз при ВП, являются пожилой возраст, статус курения, прием некоторых лекарственных препаратов, а также сопутствующие заболевания [4–8]. Одним из ведущих факторов риска тяжести течения и неблагоприятного исхода ВП является хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Сочетание ХСН и ВП является крайне неблагоприятным фактором, взаимно отягощающим течение обоих заболеваний, особенно у пациентов старших возрастных групп [9]. Наличие недостаточности кровообращения – независимый предиктор летального исхода при ВП [10–14]. ХСН входит в

шкалу PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), которая применяется с целью оценки класса риска и прогноза ВП, а также выбора места лечения пациента (амбулаторно или стационарно) [15, 16].

В ряде случаев ВП позиционируется в качестве патологического состояния, коморбидного синдрому ХСН, повышающего вероятность госпитализации и увеличивающего летальность [17–19]. Течение ВП может быть ассоциировано с развитием различных кардиальных осложнений, что наиболее характерно для лиц пожилого возраста и пневмококковой этиологии заболевания [10, 20, 21].

Диагностика ВП на фоне ХСН представляет определенные трудности, т. к. наличие недостаточности кровообращения нередко маскирует клиническую картину основного заболевания и затрудняет его своевременную верификацию [22]. Типичные проявления недостаточности кровообращения, включающие одышку (в покое, при физической нагрузке), утомляемость, тахикардию, тахипноэ, хрипы в легких при аускультации, скопление жидкости в плевральной полости, могут быть обусловлены и течением ВП [24].

Наиболее сложной в интерпретации жалобой, вероятно, следует считать одышку. Развитие ВП на фоне ХСН затрудняет клиническую диагностику степени дыхательной недостаточности и функционального класса ХСН, в частности, при интерпретации теста с 6-минутной ходьбой, результаты которого в данном случае будут недостоверны [25–27].

Клиническая картина ВП у лиц старших возрастных групп крайне разнообразна и может меняться от классической (манифестной) до атипичной (стертой). Наряду с этим ВП у

пожилых лиц может сопровождаться внелегочными проявлениями (тошнота, рвота, диарея). Заболевание также иногда манифестирует нарушениями психического статуса (делирий, спутанность или отсутствие сознания), которые регистрируются в 45% случаев. Напротив, классическая триада симптомов ВП (лихорадка, кашель, одышка) отмечается не более чем у трети пациентов [31].

Таким образом, трудности верификации ВП у больных с ХСН пожилого и старческого возраста могут быть связаны как с гипердиагностикой вследствие некорректной интерпретации значимости кардиальных и респираторных жалоб, так и с гиподиагностикой, обусловленной атипичной клинической картиной основного заболевания.

Несмотря на широкий спектр диагностических тестов, точная идентификация возбудителей ВП по-прежнему остается значимой проблемой как для врачей-клиницистов, так и для микробиологов. Установить этиологический диагноз заболевания, по данным разных авторов, не представляется возможным в 40–60%, а для пожилых лиц – более чем в 70% случаев [29, 31–34]. Столь низкий уровень этиологической диагностики ВП у данной категории больных во многом обусловлен возрастными анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы. Угнетение кашлевого рефлекса у пожилых лиц препятствует экспекторации мокроты, которая может полностью отсутствовать или отделяться в количестве, недостаточном для культурального исследования [34–36]. Кроме того, у лиц старших возрастных групп при исследовании респираторного секрета следует тщательно дифференцировать этиологически значимых возбудителей ВП от микроорганизмов, колонизирующих полость рта и верхние дыхательные пути.

Учитывая объективные трудности при проведении культурального исследования мокроты, у больных пожилого и старческого возраста все более перспективным становится использование простых методик детекции антигенов *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) и *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) серогруппы 1 в моче, а также вируса гриппа в респираторных образцах [37–39]. Наиболее привлекательным среди них (в аспекте ведущей роли *S. pneumoniae* в этиологии ВП у взрослых) является тест на пневмококковую антигенурию. Основным недостатком теста является вероятность ложноположительных результатов в течение трех месяцев у лиц с предшествующим эпизодом пневмококковой ВП [40]. Определение в моче антигена *L. pneumophila* серогруппы 1 позволяет верифицировать 80–95% случаев внебольничного легионеллеза с чувствительностью метода 70–90% и специфичностью до 99%, при этом ложноположительные результаты также могут регистрироваться в течение нескольких недель после перенесенной инфекции [38, 41].

Значение культурального исследования крови у большинства пациентов с ВП пожилого и старческого возраста в стандартном диагностическом алгоритме невелико, что в первую очередь связано с высокой частотой получения образцов на фоне антибактериальной терапии [42, 43].

Одним из самых точных методов подтверждения ВП является рентгенологическое исследование органов груд-

ной клетки (ОГК). Рентгенография ОГК в прямой и боковой проекции должна рутинно выполняться всем лицам с подозрением на ВП, независимо от возраста, клинической картины, физического статуса и лабораторных параметров [22]. Острое развитие лихорадки и/или любых респираторных симптомов, особенно сопровождаемое психическими расстройствами, всегда требует исключения у данной категории больных ВП. Низкая чувствительность и специфичность перкуссии и аускультации в представленной ситуации позволяет позиционировать рентгенологическое исследование как наиболее объективный метод, позволяющий верифицировать как само заболевание, так и его осложнения [31]. Однако возможности использования рентгенографии ОГК для диагностики ВП, особенно у лиц старших возрастных групп и на фоне ХСН, имеют определенные ограничения.

Применяемая в стандартном режиме рентгенография ОГК у пациентов с ХСН не всегда достаточно информативна, особенно при выявлении билатеральных инфильтративных изменений в паренхиме легких, что затрудняет дифференциальную диагностику патологических состояний кардиально- и респираторного генеза [46].

**■ Таким образом, трудности верификации ВП у больных с ХСН пожилого и старческого возраста могут быть связаны как с гипердиагностикой вследствие некорректной интерпретации значимости кардиальных и респираторных жалоб, так и с гиподиагностикой, обусловленной атипичной клинической картиной основного заболевания**

Определенные затруднения в рентгенологической диагностике ВП у лиц пожилого и старческого возраста могут быть связаны с потенциальными ошибками в оценке давности представленных изменений паренхимы, корней легких и плевры. Дифференциальный подход к выявлению острых, впервые возникших инфильтративных теней и различных нарушений прозрачности легочных полей и рисунка остаточного характера у данной категории больных наиболее проблематичен вследствие возраст-ассоциированного снижения скорости и выраженности регресса воспалительного процесса [47, 48].

Внедрение в клиническую практику метода мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК, который позволяет дифференцировать изменения паренхимы легких и сосудистого паттерна, способствовало существенному повышению качества рентгенодиагностики ВП, особенно у пациентов с различной сопутствующей патологией, в т. ч. ХСН. Использование МСКТ ОГК с целью диагностики ВП особенно актуально для лиц пожилого и старческого возраста, а также лежачих и обездвиженных пациентов. Как уже упоминалось выше, наличие декомпенсированной ХСН является независимым фактором, затрудняющим интерпретацию

рентгенограмм при дифференциальной диагностике патологических изменений кардиогенного и некардиогенного (респираторного) генеза, и, вероятно, может рассматриваться в качестве показателя для более широкого использования МСКТ ОГК [46].

Лабораторная диагностика ВП у больных с ХСН также представляет определенные трудности. Одним из лабораторных критериев синдрома системного воспалительного ответа является повышение уровня лейкоцитов периферической крови более  $12 \times 10^9/\text{л}$  или выявление в лейкоцитарной формуле более 10% незрелых форм нейтрофилов [49]. Однако типичный для ВП у лиц молодого возраста лейкоцитоз не всегда регистрируется у пожилых пациентов [30, 46, 50]. У лиц старше 80 лет синдром системного воспалительного ответа может вообще отсутствовать [51].

Учитывая низкую информативность общего анализа крови в верификации ВП у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН, особую актуальность приобретает использование в диагностическом алгоритме количественного определения сывороточных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и прокальцитонин.

Изменение уровня сывороточного С-реактивного белка при развитии бактериальной инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) у лиц старших возрастных групп с коморбидной патологией не ассоциировано с какими-либо специфическими особенностями в сравнении с остальной популяцией. Данный биомаркер может использоваться для оптимизации режима системной антибактериальной терапии (АБТ), а также с целью дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН [50, 54].

Прокальцитонин также является высокоинформативным биомаркером воспаления, концентрация которого в крови при развитии бактериальных инфекций, в т. ч. ВП, значительно повышается. При этом уровень прокальцитонина сыворотки не только коррелирует с тяжестью течения заболевания, но и может использоваться в качестве предиктора неблагоприятного прогноза ВП [23, 45, 52, 53, 55]. Одним из основных аспектов практической значимости прокальцитонина как биомаркера воспаления является определение его концентрации в сыворотке крови с целью оценки показаний к назначению системной АБТ при ИНДП и оптимизации сроков ее проведения.

Таким образом, объективные трудности в клинической, микробиологической, рентгенологической и лабораторной диагностике ВП на фоне ХСН обуславливают особую актуальность использования биомаркеров воспаления в окончательной верификации диагноза. Количественное определение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина в сыворотке крови у данной группы больных позволяет дифференцировать ВП и острую декомпенсацию недостаточности кровообращения, бактериальную и вирусную этиологию ИНДП, может позиционироваться в качестве предиктора тяжелого течения заболевания, развития осложнений, высокого риска неблагоприятного исхода, а также позволяет оптимизировать подходы к назначению системной АБТ.

Специально разработанных стандартов лечения ВП у пожилых пациентов с различной сопутствующей патологией не существует. Согласно клиническим рекомендациям, тактика ведения данной категории больных принципиально не отличается от таковой у лиц более молодого возраста. Рациональная фармакотерапия ВП у любой категории пациентов должна быть в первую очередь направлена на применение антимикробных препаратов (АМП), обладающих высокой активностью в отношении возбудителя заболевания.

**■ Специально разработанных стандартов лечения ВП у пожилых пациентов с различной сопутствующей патологией не существует. Согласно клиническим рекомендациям, тактика ведения данной категории больных принципиально не отличается от таковой у лиц более молодого возраста**

Недостаточно высокая чувствительность и специфичность ряда микробиологических методов, рутинное применение которых у пациентов пожилого и старческого возраста ограничено (а иногда невозможно), является причиной того, что в абсолютном большинстве случаев АМП пациентам с ВП на фоне ХСН назначаются эмпирически [28–32, 44].

Ведущим требованием к эмпирической антимикробной терапии является высокая активность АМП в отношении ключевых возбудителей ВП. Наряду с этим клиницист должен оценить факторы риска возможного инфицирования менее распространенными патогенами и микроорганизмами с вторичной антибиотикорезистентностью на основании сведений о возрасте, образе жизни, месте жительства пациента, его социальном статусе и контактах, иммунокомпетентности, наличии сопутствующих заболеваний, а также событиях, предшествовавших или способствовавших развитию данного эпизода ВП. В случае микробиологической идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антимикробным препаратам при необходимости проводится деэскалация эмпирической АБТ [29, 32, 35, 57].

Важным критерием выбора системной АБТ у пожилых пациентов с ВП следует считать соотношение *риск – польза* в аспекте возможного развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). К наиболее частым из них относятся: гастроинтестинальные (тошнота, рвота, диарея) при назначении β-лактамов, макролидов, фторхинолонов; аллергические реакции – β-лактамов; ототоксичность – макролидов и фторхинолонов; фотосенсибилизация – фторхинолонов и доксициклина соответственно [58–61]. К редким, но серьезным НЛР относятся желудочковые аритмии, обусловленные возможным удлинением интервала QT на фоне приема макролидов и фторхинолонов. Следует помнить, что риск развития данной НЛР существенно возрастает у пациентов с

сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (в т. ч. с ХСН), одновременно получающих антиаритмическую терапию [60–62].

Полипрагмазия, типичная для пожилых лиц, как правило страдающих несколькими хроническими заболеваниями, определяет актуальность проблемы лекарственных взаимодействий при назначении системной АБТ больным с ВП. Наиболее значимым из них считается описанная выше комбинация макролидов или фторхинолонов с антиаритмиками. Другим аналогичным примером неблагоприятного фармакологического взаимодействия является сочетание макролидов с препаратами, в метаболизме которых участвует цитохром P450 (CYP) 3A4. Индукторы CYP3A4, такие как карбамазепин, рифампицин, фенитоин, могут снижать концентрацию данных антибиотиков в плазме. Напротив, препараты, блокирующие активность CYP3A4 (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), дигоксин, верапамил, варфарин и др.), при одновременном назначении с макролидами и доксициклином способствуют повышению их концентрации в плазме [60–62].

При выборе системной АБТ следует учитывать состояние антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* (как самого распространенного возбудителя ВП) в стране и регионе [56, 63–65]. В частности, возраст старше 65 лет оценивается как фактор риска устойчивости пневмококка к β-лактамам АМП [43].

Назначение конкретного режима эмпирической АБТ при ВП у лиц пожилого и старческого возраста определяется в первую очередь тяжестью заболевания и тактикой ведения пациента (амбулаторное лечение или госпитализация). У пациентов с нетяжелым течением ВП, не нуждающихся в стационарном лечении, учитывая наличие ХСН как коморбидной патологии, предпочтительно пероральное применение ингибиторозащищенного аминопенициллина (амоксциллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам) ± макролид (азитромицин, кларитромицин) или использование респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин) в качестве монотерапии [22, 32, 44, 66–68]. Длительность АБТ ВП должна составлять не менее 5 сут., за исключением азитромицина, особенности фармакокинетики которого позволяют сократить этот срок до 3 сут. Отмена системной АБТ производится через 2–3 сут. после улучшения состояния пациента (нормализация температуры тела, положительная динамика симптомов и признаков ВП) [22, 28, 32, 57, 69].

У госпитализированных больных вероятность инфицирования энтеробактериями, полирезистентными возбудителями может быть выше, чем в общей популяции. Кроме того, у пациентов данной категории чаще выявляются более тяжелые сопутствующие заболевания и имеет место применение антибиотиков на догоспитальном этапе [70, 71]. Учитывая вышеизложенное, при назначении β-лактамов пациентам с ВП и сопутствующей ХСН предпочтение следует отдавать ингибиторозащищенным аминопенициллинам (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим, цефтриак-

сон) [22, 32, 44, 57, 66–68, 72–74]. Дополнительное назначение макролидов у лиц с нетяжелым течением ВП является необязательным. Монотерапия респираторным фторхинолоном при нетяжелой ВП не уступает, а, по некоторым данным, превосходит по эффективности комбинацию β-лактама ± макролид [75–78].

Использование респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) весьма перспективно при лечении ВП у пожилых пациентов, страдающих ХСН. Данная группа антибиотиков характеризуется высокой активностью в отношении всего спектра этиологически значимых микроорганизмов, хорошим профилем безопасности, возможностью назначения в виде монотерапии [29, 35, 69, 82–85]. Определенных данных о преимуществах и недостатках использования конкретных респираторных фторхинолонов в гериатрической практике в литературе не представлено. Однако А. Anzueto и соавт. в сравнительном проспективном исследовании внутривенной/пероральной терапии моксифлоксацином и левофлоксацином у 394 пациентов с ВП старше 64 лет (с наличием ХСН в анамнезе у 34%) показали, что ранняя клиническая эффективность лечения (3–5 сут.) достоверно выше при применении моксифлоксацина, чем левофлоксацина, при аналогичных исходах, профиле безопасности и переносимости обоих препаратов [86].

Стартовая АБТ ВП пожилым пациентам с ХСН обычно назначается парентерально (учитывая возможные нарушения всасывания) с переходом на пероральный прием АМП через 2–3 сут. парентерального введения при положительной клинической динамике. Продолжительность системной АБТ у данной группы больных при благоприятном исходе ВП должна составлять 5–7 сут. Пролонгация ее до 14 дней и более осуществляется в случае развития осложнений, инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Legionella* spp. [44, 66–68, 79].

**■ Назначение конкретного режима эмпирической АБТ при ВП у лиц пожилого и старческого возраста определяется в первую очередь тяжестью заболевания и тактикой ведения пациента (амбулаторное лечение или госпитализация)**

Спектр возбудителей тяжелой ВП шире, чем нетяжелой, для нее более характерно развитие бактериемии и инфекции, вызванной одновременно несколькими возбудителями. Согласно большинству рекомендаций, парентеральное назначение комбинации двух и более АМП является стратегией выбора при лечении тяжелой ВП. Однако стоит отметить, что в некоторых исследованиях эффективность монотерапии фторхинолоном у пациентов с тяжелой ВП была сравнима с комбинацией цефалоспоринов + фторхинолон [80].

Системная АБТ первой линии при тяжелой ВП без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* должна включать

комбинацию цефалоспоринов (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим, цефтаролин), ингибиторозащищенного ампициллина или эртапенема с макролидом для внутривенного введения (азитромицин, кларитромицин). Терапевтической альтернативой является комбинация цефалоспоринов 3-го поколения без антисинегной активности и респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин).

**■ Спектр возбудителей тяжелой ВП шире, чем нетяжелой, для нее более характерно развитие бактериемии и инфекции, вызванной одновременно несколькими возбудителями**

Пациентам с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* следует назначать пиперациллин/тазобактам, цефепим или карбапенем (имипенем, меропенем) в комбинации с левофлоксацином или ципрофлоксацином [22, 44,

66–68]. Возможно сочетание β-лактамов с антисинегной активностью с аминогликозидами 2–3-го поколения и макролидами либо с респираторными фторхинолонами [87].

Продолжительность системной АБТ при тяжелой ВП у пожилых больных четко не лимитирована, но, как правило, варьирует в пределах 7–14 дней. Лишь в случаях микробиологической идентификации ряда возбудителей, при осложненном течении, наличии «внепочечных» очагов инфекции терапия пролонгируется до 14 сут. и более [29, 68, 81]. Объективным критерием отмены АМП у лиц старших возрастных групп является положительный клинический ответ на проводимую терапию в виде нормализации температуры тела (в течение не менее 72 ч), уменьшения выраженности ключевых проявлений ВП и стабилизации витальных функций (частота сердечных сокращений ≤ 100 в минуту, частота дыхательных движений ≤ 24 в минуту, систолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., сатурация крови кислородом ≥ 90%, адекватный психический статус) [44].



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Trotter CL, Stuart JM, George R et al. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 727-33.
2. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
3. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Torres A, Peetermans WE, Viegi G et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*, 2013, 68(11): 1057-65.
5. Brown JS. Community-acquired pneumonia. *Clin Med*, 2012, 12(6): 538-43.
6. Steel HC, Cockeran R, Anderson R et al. Overview of Community-Acquired Pneumonia and the Role of Inflammatory Mechanisms in the Immunopathogenesis of Severe Pneumococcal Disease. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 490346.
7. Gau J, Acharya U, Khan S et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatrics*, 2010, 10: 45.
8. Sopena N, Pedro-Botet L, Mateu L et al. Community-acquired legionella pneumonia in elderly patients: characteristics and outcome. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(1): 114-9.
9. Thomsen RW, Riis A, Nørgaard M et al. Rising incidence and persistently high mortality of hospitalized pneumonia: a 10-year population-based study in Denmark. *J Intern Med*, 2006, 259: 410-7.
10. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*, 2012, 125(6): 773-81.
11. Kondo A, Morinaga Y, Sasaki E et al. Prognostic and risk factors in patients hospitalized with bacterial pneumonia. *Kansenshogaku Zasshi*, 2007, 81(3): 268-75.
12. Welte T. Community-acquired pneumonia. *Internist (Berl)*, 2009, 50(3): 331-9.
13. Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009, 30(2): 127-35.
14. Fujiki R, Kawayama T, Ueyama T et al. The risk factors for mortality of community-acquired pneumonia in Japan. *J Infect Chemother*, 2007, 13(3): 157-65.
15. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med*, 1997, 336: 243-250.
16. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*, 2003, 58: 377-382.
17. Liu L. Changes in cardiovascular hospitalization and comorbidity of heart failure in the United States: findings from the National Hospital Discharge Surveys 1980-2006. *Int J Cardiol*, 2011, 149(1): 39-45.
18. Dai S, Walsh P, Wielgosz A et al. Comorbidities and mortality associated with hospitalized heart failure in Canada. *Can J Cardiol*, 2012, 28(1): 74-9.
19. Pei ZY, Zhao YS, Li JY et al. Fifteen-year evolving trends of etiology and prognosis in hospitalized patients with heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2011, 39(5): 434-9.
20. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F et al. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect*, 2013, 66(1): 27-33.
21. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS et al. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(2): 158-65.
22. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер*, 2010, 12(3): 186-226.
23. Maisel A, Neath SX, Landsberg J et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(3): 278-86.
24. Dickstein K, CohenSolal A, Filippatos G et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur. Heart J*, 2008, 29: 2388-2442.
25. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 111-117.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.