

Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью

А.А.Бобылев^{1,2}, С.А.Рачина³, С.Н.Авдеев^{4,5}, Р.С.Козлов^{1,2}, М.В.Сухорукова¹, С.Б.Яцышина⁶, М.А.Елькина⁶, Т.А.Юданова⁷

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28;
- 2 – Межрегиональная ассоциация общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии»: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
- 4 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 6 – Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 111123, Москва, ул. Новогиревская, 3а;
- 7 – Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленская областная клиническая больница»: 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27

Информация об авторах

Бобылев Андрей Анатольевич – к. м. н., научный сотрудник Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, координатор проектов Межрегиональной ассоциации общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии»; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: andrey.bobylev@antibiotic.ru

Рачина Светлана Александровна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С.Моисеева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Межрегиональной ассоциации общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению «Клиническая микробиология и антимикробная резистентность»; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Сухорукова Марина Витальевна – к. м. н., научный сотрудник Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: marina.sukhorukova@antibiotic.ru

Яцышина Светлана Борисовна – к. б. н., старший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (495) 974-96-46; e-mail: svetlana.yatsyshina@pcr.ms

Елькина Мария Александровна – младший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (495) 974-96-46; e-mail: melkina@cmd.su

Юданова Татьяна Александровна – врач пульмонологического отделения Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленская областная клиническая больница»; тел.: (4812) 55-65-56; e-mail: yudanovata@gmail.com

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний при внебольничной пневмонии (ВП) у пожилых пациентов. Определение спектра типичных возбудителей ВП у лиц данной категории позволит оптимизировать эмпирическую антибактериальную терапию заболевания. **Целью** исследования явилось изучение структуры возбудителей ВП у больных с ранее выявленной ХСН. **Материалы и методы.** В проспективное наблюдательное клинико-микробиологическое исследование последовательно были включены пациенты ($n = 50$: 27 (54 %) женщин; средний возраст – $72,20 \pm 9,48$ года) с установленным диагнозом ХСН, госпитализированные с рентгенологически подтвержденной ВП. Все образцы мокроты, крови, мочи и орофарингеальные мазки получены до назначения системных антибактериальных препаратов. Для идентификации типичных бактериальных возбудителей (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, энтеробактерий и т. п.) использовалось культуральное исследование мокроты. Детекция *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и респираторных вирусов в мокроте или орофарингеальном образце проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для выявления растворимых антигенов *Legionella pneumophila* серогруппы 1 и *S. pneumoniae* в моче применялся иммунохроматографический тест. **Результаты.** Этиологический диагноз ВП установлен в 23 (46 %) случаях. Отмечено, что наиболее частым возбудителем заболевания оказался *S. pneumoniae* – в 16 (69,7 %) случаев. У 3 (13,1 %) больных идентифицированы респираторные вирусы (вирус парагриппа типа 3, коронавирус и метапневмовирус человека). Частота выявления *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* и *Klebsiella pneumoniae* составила по 1 (4,3 %) случаю соответственно. Коинфекция *S. pneumoniae* и вируса парагриппа также зарегистрирована у 1 (4,3 %) пациента. **Заключение.** Продemonстрировано, что ведущими возбудителями ВП у взрослых госпитализированных пациентов с сопутствующей ХСН являлись *S. pneumoniae* и респираторные вирусы. В связи с ограничениями для культурального исследования мокроты у значительной части пожилых больных необходимо более широкое внедрение в клиническую практику иммунохроматографического теста на пневмококковую антигенурию. Атипичные микроорга-

низмы (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) в данной субпопуляции диагностического значения не имели, поэтому рутинное применение ПЦР-диагностики для их идентификации и анализа на легионеллезную антигенурию может быть неоправданным.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, хроническая сердечная недостаточность, этиология, микробиологическая диагностика.

Для цитирования: Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Яцышина С.Б., Елькина М.А., Юданова Т.А. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 293–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301

Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure

Andrey A. Bobylev^{1,2}, Svetlana A. Rachina³, Sergey N. Avdeev^{4,5}, Roman S. Kozlov^{1,2}, Marina V. Sukhorukova¹, Svetlana B. Yatsyshina⁶, Mariya A. El'kina⁶, Tat'yana A. Yudanova⁷

1 – Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russia;

2 – Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy: ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russia;

3 – The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;

4 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

5 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

6 – Federal Central Institute of Epidemiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Novogireyevskaya 3a, Moscow, 111123, Russia;

7 – Smolensk Regional Teaching Hospital: prospekt Gagarina 27, Smolensk, 214018, Russia

Author information

Andrey A. Bobylev, Candidate of Medicine, Researcher, Research Center, Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Project Coordinator, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (4812) 45-06-02; e-mail: andrey.bobylev@antibiotic.ru

Svetlana A. Rachina, Doctor of Medicine, Professor, V.S.Moisev Department of Internal Medicine with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics, The Peoples' Friendship University of Russia; Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation; tel.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Rector of Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Director of Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Chief Specialist of Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 45-06-02; e-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Marina V. Sukhorukova, Candidate of Medicine, Researcher, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 45-06-02; e-mail: marina.sukhorukova@antibiotic.ru

Svetlana B. Yatsyshina, Candidate of Biology, Senior Researcher, Division of Molecular Diagnosis and Epidemiology, Federal Central Institute of Epidemiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (495) 974-96-46; e-mail: svetlana.yatsyshina@pcr.msk

Mariya A. El'kina, Junior Researcher, Division of Molecular Diagnosis and Epidemiology, Federal Central Institute of Epidemiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (495) 974-96-46; e-mail: melkina@cmd.su

Tat'yana A. Yudanova, physician, Pulmonology Department, Smolensk Regional Teaching Hospital; tel.: (4812) 55-65-56; e-mail: yudanovata@gmail.com

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is one of the most common comorbidities in elderly patients with community-acquired pneumonia (CAP). **The aim** of this study was to investigate etiology of CAP in patients with concomitant CHF. **Methods.** This prospective observational study involved adult hospitalized patients with CAP and concomitant CHF. CAP was confirmed by chest X-ray. Sputum samples or oropharyngeal swabs, blood and urine samples were collected in all eligible patients before starting the therapy with systemic antibiotics. Sputum was cultured for «typical» bacterial pathogens, such as *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriales*, etc., in accordance with standard methods and procedures. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* and respiratory viruses in sputum or oropharyngeal swabs were identified using the real-time polymerase chain reaction (PCR). Urine samples were used to determine serogroup 1 *Legionella pneumophila* and *S. pneumoniae* soluble antigens using bedside immunochromatography. **Results.** Fifty patients were enrolled in the study. The mean age was 72.2 ± 9.5 years, 27 (54%) were females. The etiology of CAP was identified in 23 cases (46%). *S. pneumoniae* was the most common pathogen (16/23; 69.7%) followed by respiratory viruses (3/23; 13.1%), such as type 3 parainfluenza virus, coronavirus, human metapneumovirus; *Haemophilus influenzae* (1/23; 4.3%), *S. aureus* (1/23; 4.3%), and *Klebsiella pneumoniae* (1/23; 4.3%). *S. pneumoniae* and parainfluenza virus co-infection was diagnosed in one of 23 patients (4.3%). **Conclusion.** *S. pneumoniae* and respiratory viruses were predominant causative pathogens of CAP in hospitalized adults with concomitant CHF. Therefore, bedside tests for urine pneumococcal antigens should be used more widely considering difficult sputum expectoration in elderly. Atypical bacterial pathogens (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) were not identified in this study, so the routine PCR-test and urine tests for *L. pneumophila* antigens are thought to be not useful.

Key words: community-acquired pneumonia, chronic heart failure, etiology, microbiological detection.

For citation: Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Yatsyshina S.B., El'kina M.A., Yudanova T.A. Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 293–301 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301

Внебольничная пневмония (ВП) занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания у взрослых в развитых странах, при этом заболеваемость существенно возрастает у лиц старше 60 лет [1]. Влияние фактора

коморбидности на этиологию ВП исследовалось для таких заболеваний и патологических состояний, как хроническая обструктивная болезнь легких, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, иммуносупрессия [2]. В то же время хрони-

ческая сердечная недостаточность (ХСН) считается одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у лиц с ВП, являясь независимым фактором риска (ФР) ее развития и предиктором неблагоприятного прогноза [3–5].

Несмотря на существенный прогресс клинической микробиологии, идентификация возбудителей ВП по-прежнему сопряжена с определенными трудностями. Установить достоверный этиологический диагноз заболевания в общей популяции не удастся в 40–60 % случаев [6–9]. У лиц старших возрастных групп, к которым относится подавляющее большинство больных ХСН, данный показатель может достигать 70 % [10]. Так, в исследованиях, непосредственной целью которых являлась верификация возбудителей инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), даже при использовании всех доступных микробиологических методов определенный или предполагаемый возбудитель был идентифицирован у < 60 % пациентов [2, 11, 12].

Низкая эффективность этиологической диагностики ВП у пожилых больных с ХСН во многом обусловлена возрастными изменениями функционирования дыхательной системы. Угнетение кашлевого рефлекса препятствует экспекторации мокроты, которая может либо полностью отсутствовать, либо отделяться в недостаточном для исследования количестве. Таким образом, проблематичным оказывается своевременное получение репрезентативного респираторного образца, что существенно ограничивает использование культурального метода в этиологической диагностике ВП [9, 13, 14]. При высокой вероятности бактериальной колонизации ротоглотки, характерной для лиц старших возрастных групп, требуется более серьезный подход к интерпретации результатов культурального исследования мокроты, в частности, критической оценки этиологической значимости выделенных микроорганизмов [15].

Актуальность изучения спектра возбудителей ВП, возникшей на фоне сопутствующей ХСН, обусловлена в первую очередь необходимостью оптимизации эмпирической антимикробной терапии (АМТ), т. к. возможности назначения этиотропного лечения у данной больных категории ограничены указанными объективными трудностями.

Целью исследования явилось изучение структуры возбудителей ВП у госпитализированных взрослых больных с ранее выявленной ХСН.

Материалы и методы

В проспективное наблюдательное клинико-микробиологическое исследование последовательно были включены пациенты ($n = 50$) старше 45 лет (средний возраст – $72,20 \pm 9,48$ года) с ХСН II–IV функционального класса (ФК), госпитализированные в лечебно-профилактические учреждения Смоленска с диагнозом ВП в 2013–2018 гг. Исходные демографические, анамнестические и клинические характеристики рассматриваемой популяции представлены в табл. 1.

Таблица 1
Исходная характеристика включенных в исследование больных ($n = 50$) внебольничной пневмонией в сочетании с хронической сердечной недостаточностью

Table 1
Baseline characteristics of patients with comorbidity of community-acquired pneumonia and chronic heart failure ($n = 50$)

Характеристика		Число больных	Удельный вес, %
Пол:			
• женский		27	54
• мужской		23	46
ФК ХСН	II	34	68
	III	12	24
	IV	4	8
	> 1 доли	24	48
Локализация пневмонической инфильтрации	правая верхняя доля	4	8
	средняя доля	3	6
	правая нижняя доля	8	16
	левая верхняя доля	5	10
	левая нижняя доля	6	12
Наличие плеврита / гидроторакса		17	34
Локализация плеврита гидроторакса	правосторонний	8	16
	левосторонний	3	6
	двусторонний	6	12

Примечание: ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Наличие ХСН подтверждалось на основании данных медицинской документации (с длительностью анамнеза заболевания ≥ 3 мес.) и соответствовало критериям, представленным в национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов [16]. Диагностика ВП основывалась на анамнезе, клинических данных, рутинных лабораторных исследованиях, результатах рентгенографии в 1–2 проекциях или мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и соответствовала национальным клиническим рекомендациям [17].

У пациентов до начала системной АМТ осуществлялось получение свободно отделяемой или индуцированной мокроты (при ее наличии) для бактериологического анализа. При тяжелом течении заболевания или по клиническим показаниям дополнительно культуральным методом исследовались ≥ 2 образцов венозной крови из периферических вен. Получение образцов для микробиологического исследования осуществлялось как можно раньше – с момента верификации диагноза ВП и не позднее 24 ч с момента госпитализации.

В рамках микробиологического исследования выполнялись бактериоскопия мазков мокроты, окрашенных по Граму для оценки ее качества, посев клинического материала, выделение и идентификация возбудителей согласно общепринятым методам.

Для получения культур аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов использовались селективные и дифференциально-диагностические среды. Критерием качества респираторного образца считалось выявление при просмотре ≥ 10 полей зрения под малым увеличением микроскопа ≥ 25 полиморфноядерных лейкоцитов и < 10 эпителиальных клеток.

У большинства пациентов проводился иммунохроматографический экспресс-тест на выявление растворимых антигенов *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella pneumophila* серогруппы 1 в моче с использованием коммерческих наборов *BinaxNOW[®] S. pneumoniae* и *BinaxNOW[®] Legionella* (Alere Scarborough, Inc. США).

Выявление атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) и респираторных вирусов осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве образцов для исследования использовалась мокрота, при ее отсутствии — орофарингеальный мазок, а также цельная кровь. Исследование образцов осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени в соответствии с инструкциями к наборам реагентов. Использовались наборы АмплиСенс[®] ОРВИ-скрин-FL, АмплиСенс[®] *Mycoplasma pneumoniae* / *Chlamydia pneumoniae*-FL, АмплиСенс[®] *Influenza virus A/B*-FL, АмплиСенс[®] *Influenza virus A/H1-swine*-FL (АмплиСенс, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), Россия), с помощью которых выявлялись нуклеиновые кислоты основных респираторных вирусов и бактерий. В количественном формате методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации также выявлялась ДНК *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (АмплиСенс[®] Пневмо-квант-FL), *Staphylococcus aureus* (АмплиСенс[®] MRSA-скрин-титр-FL).

Культуральное исследование мокроты и крови, а также иммунохроматографические экспресс-тесты на выявление растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* в моче проводились в микробиологической лаборатории Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (Смоленск). ПЦР-диагностика респираторных образцов и крови выполнялась в ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва).

Этиологический диагноз считался достоверным при выявлении клинически значимых возбудителей культуральным методом в крови и положительных экспресс-тестах на пневмококковую и легионеллезную антигенурию, вероятным — при обнаружении в качественном образце мокроты типичных бактериальных возбудителей при культуральном исследовании, респираторных вирусов и атипичных возбудителей — методом ПЦР. Для оценки перспектив повышения эффективности этиологической диагностики ВП проводилось сопоставление результатов

идентификации типичных бактериальных возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*) различными методами (культуральная диагностика, экспресс-тесты vs ПЦР).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета *Statistica 6.0*. С учетом нормальности распределения сводные статистические данные были представлены количеством единиц наблюдений, средним значением и стандартным отклонением, данные по категориальным переменным — абсолютными и относительными частотами.

Результаты и обсуждение

В группе обследуемых преобладали больные с умеренно выраженными проявлениями ХСН (II ФК). Развитие кардиальной дисфункции преимущественно было связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (96 %), редкими причинами являлись дилатационная кардиомиопатия (2 %) и приобретенный порок сердца (2 %). У 47 (94 %) из 50 пациентов отмечено нетяжелое течение пневмонии. При оценке рентгенологической картины ВП монолобарное поражение паренхимы легких регистрировалось практически с той же частотой, что би- и мультилобарное — в 24 (48 %) и 26 (52 %) случаях соответственно. При локализации воспалительного процесса в 1 доле правосторонняя инфильтрация выявлялась в 15 (30 %) случаев, левосторонняя — в 11 (22 %). Альвеолярный тип пневмонической инфильтрации отмечен у 30 (60 %) пациентов, интерстициальный — у 16 (32 %), инфильтративные изменения обоих типов — у 4 (8 %). Скопление жидкости в плевральной полости определялось у 1/3 больных. При этом односторонний экссудативный плеврит / гидроторакс выявлялся чаще, чем двусторонний — 11 (22 %) и 6 (12 %) случаев соответственно.

Частота применения и эффективность различных методов микробиологической диагностики ВП представлена в табл. 2.

Самым распространенным микробиологическим методом в представленной работе оказалось определение растворимого антигена *S. pneumoniae* в моче (выполнено у 94 % больных), а наиболее результативным — ПЦР-исследование мокроты (положительный результат получен в 75 % случаев).

Следует подчеркнуть, что при интерпретации этиологической структуры ВП учитывались только результаты ПЦР-диагностики на наличие атипичных бактериальных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) и респираторных вирусов в мокроте. При выявлении данных возбудителей в орофарингеальном мазке они рассматривались как коинфекция и в общую этиологическую структуру ВП не включались.

Этиологический диагноз ВП (достоверный и вероятный) был верифицирован в 23 (46 %) из 50 случаев. Структура возбудителей пневмонии у больных данной категории представлена на рисунке.

Таблица 2
Частота применения и эффективность различных методов микробиологической диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности; n (%)

Table 2
Frequency of use and efficacy of different methods of microbiological diagnosis of community-acquires pneumonia in patients with chronic heart failure; n (%)

Метод	Частота применения	Положительный результат	Отрицательный результат
Бактериоскопия и культуральное исследование мокроты	23 (46)	9 (39,1)	14 (60,8)
Культуральное исследование крови	8 (16)	0	8 (100)
Исследование мокроты методом ПЦР	16 (32)	12 (75)	4 (26,7)
Исследование орофарингеального образца методом ПЦР	11 (22)	7 (63,6)	4 (36,4)
Исследование крови методом ПЦР	26 (52)	0	26 (100)
Определение антигена <i>S. pneumoniae</i> в моче	47 (94)	14 (29,8)	33 (70,2)
Определение антигена <i>L. pneumophila</i> в моче	30 (60)	0	30 (100)

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Наиболее частыми возбудителями ВП у пациентов с ХСН оказались *S. pneumoniae* и респираторные вирусы, среди которых в мокроте были идентифицированы метапневмовирус ($n = 1$), коронавирус в сочетании с 7 lg ДНК *S. pneumoniae* и 8 lg ДНК *H. influenzae* ($n = 1$) и вирус парагриппа человека 3-го типа в ассоциации с 7 lg ДНК *S. pneumoniae* ($n = 1$).

Таким образом, на долю пневмококка и респираторных вирусов (в виде моноинфекции и ассоциаций) приходилось 87,1 % случаев пневмонии установленной этиологии. *H. influenzae*, *S. aureus*, энтеробактерии (*Klebsiella pneumoniae*) идентифицировались в единичных случаях.

Результаты выявления различных микроорганизмов в респираторных образцах методом ПЦР представлены в табл. 3.

Дополнительно при исследовании мазков из ротоглотки у 3 пациентов выявлены риновирусы (в 1 случае – в сочетании с 4 lg ДНК *S. pneumoniae* и 5 lg *H. influenzae*) и вирус парагриппа человека 3-го типа (в 1 случае – в ассоциации с 8 lg ДНК *S. pneumoniae*).

Данные табл. 3 свидетельствуют о высокой частоте выявления в респираторных образцах ДНК *S. pneumoniae* и респираторных вирусов, которые выделялись в виде моноинфекции или ассоциаций с различными микроорганизмами в 14 (73,6 %) из 19 случаев.

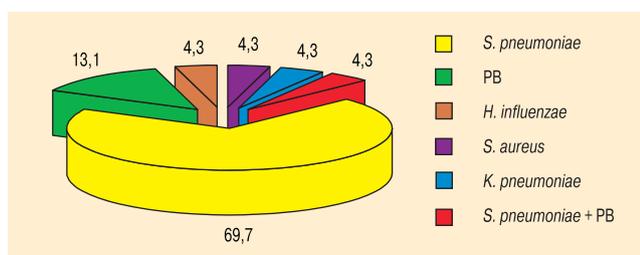


Рисунок. Структура возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ($n = 23$); % случаев

Примечание: PB – респираторные вирусы.

Figure. Prevalence of different causative pathogens of community-acquires pneumonia in patients with chronic heart failure ($n = 23$), %

В табл. 4 представлен анализ соответствия результатов различных методов при выявлении типичных бактериальных возбудителей ВП – *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*.

ДНК *S. pneumoniae* выявлялась с положительным результатом культурального исследования ($n = 3$) и пневмококковой антигенурией ($n = 2$). В случае отрицательных результатов исследований (*S. pneumoniae* не выявлен при культуральном исследовании и выполнении экспресс-теста) ДНК методом ПЦР выявлялась дополнительно у 4 и 5 пациентов соответственно.

Объективные трудности верификации этиологии ВП у пациентов с ХСН во многом обусловлены физиологическими причинами, ассоциированными с возрастом. Это связано как со сложностями получения качественных респираторных образцов, так и с возможными ограничениями к применению инвазивных методов исследования (бронхоскопия с защищенной браш-биопсией или получение бронхо-

Таблица 3
Частота выявления различных микроорганизмов при исследовании респираторных образцов методом полимеразной цепной реакции ($n = 19$)

Table 3
Prevalence of different pathogens in respiratory samples using polymerase chain reaction ($n = 19$)

Наименование микроорганизма	Частота выявления	Исследуемый субстрат	
		мокрота	орофарингеальный образец
<i>S. pneumoniae</i>	4 (21,1)	3 (75)	1 (25)
<i>H. influenzae</i>	2 (10,5)	2 (100)	0
<i>S. aureus</i>	3 (15,8)	2 (66,7)	1 (33,3)
PB	3 (15,8)	1 (33,3)	2 (66,7)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1 (5,3)	0	1 (100)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	2 (10,5)	2 (100)	0
<i>S. pneumoniae</i> + PB	2 (10,5)	1 (50)	1 (50)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + PB	2 (10,5)	1 (50)	1 (50)

Примечание: PB – респираторные вирусы.

Таблица 4

Соответствие результатов различных микробиологических методов при выявлении типичных бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии

Table 4

Results of different diagnostic methods identifying typical bacterial pathogens in community-acquired pneumonia

Возбудитель	Метод											
	КИ + ЭМ (n = 18)				КИ + ПЦР мокроты (n = 16)				ЭМ + ПЦР мокроты (n = 16)			
	КИ (+) / ЭМ (+)	КИ (-) / ЭМ (-)	КИ (+) / ЭМ (-)	КИ (-) / ЭМ (+)	КИ (+) / ПЦР (+)	КИ (-) / ПЦР (-)	КИ (+) / ПЦР (-)	КИ (-) / ПЦР (+)	ЭМ (+) / ПЦР (+)	ЭМ (-) / ПЦР (-)	ЭМ (+) / ПЦР (-)	ЭМ (-) / ПЦР (+)
<i>S. pneumoniae</i>	3	14	1	0	3	9	0	4	2	9	0	5
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	1	12	0	3	-	-	-	-
<i>H. influenzae</i>	-	-	-	-	0	13	0	3	-	-	-	-

Примечание: КИ – культуральное исследование; ЭМ – экспресс-метод (выявление растворимого антигена *S. pneumoniae* в моче); ПЦР – полимеразная цепная реакция.

альвеолярного лаважа). В то же время своевременная идентификация возбудителей ВП в рассматриваемой популяции является чрезвычайно актуальной. При сопутствующей ХСН у пациентов с ВП прогноз ухудшается [5]. Часто используемые при лечении ВП антибактериальные препараты (АБП) – макролиды, респираторные хинолоны обладают потенциальной кардиотоксичностью, вероятность реализации которой у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы повышается [18, 19].

В представленной работе применялись все рекомендованные методы идентификации возбудителей ВП у взрослых, кроме серологического, – культуральное исследование мокроты, крови; исследования мокроты, орофарингеального образца, крови методом ПЦР; экспресс-тесты на выявление растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче. Варибельная частота применения отдельных методик была связана как с неодинаковой их доступностью в течение всего периода набора больных, так и с проблемами получения отдельных биологических субстратов (например, свободно отделяемой мокроты).

Эффективность микробиологической диагностики ВП у лиц с сопутствующей ХСН в представленной работе составила 46 %, что соответствовало результатам, полученным зарубежными авторами. Так, *A.Vila-Corcoles et al.* в эпидемиологическом исследовании ВП у пожилых лиц ($n = 358$) не моложе 65 лет, среди которых ХСН регистрировалась в 20,9 % случаев, этиологический диагноз был подтвержден у 36,6 % больных [12]. В работе, посвященной непосредственно микробиологической верификации тяжелой пневмонии у пациентов ($n = 104$) старческого возраста (не моложе 75 лет), 37,5 % из которых страдали ИБС и ХСН, возбудитель заболевания был идентифицирован в 53 % случаев [2]. Наконец, *G.L.Woods et al.* при сравнительной оценке эффективности эртапенема и цефтриаксона для лечения ВП у пожилых лиц ($n = 273$; средний возраст – 75 (65–96) лет, 22,3 % – с ХСН) определенный этиологический диагноз выявлен у 57,5 % больных, включенных в исследование [11].

Самым распространенным возбудителем ВП в изучаемой популяции оказался *S. pneumoniae*, частота идентификации которого в виде моно- и коинфек-

ции составила 73,9 %. При сравнительном анализе результатов, полученных другими авторами у пожилых пациентов (не моложе 65 лет), *S. pneumoniae* также являлся ведущим возбудителем ВП, однако его удельный оказался варибельным – 28,1 % (*A.Saito et al.*, госпитализированные и амбулаторные пациенты с ВП ($n = 114$); 38,4 % (*G.L.Woods et al.*, госпитализированные пациенты ($n = 351$), 23,9 % – с ХСН); 41,7 % (*M.A.García-Ordóñez et al.*, госпитализированные пациенты ($n = 368$), из них 28,6 % – с ХСН); 49,2 % (*R.Zalacain et al.*, госпитализированные пациенты ($n = 503$), 44 % – с заболеваниями сердечно-сосудистой системы); 49,3 % (*A.Vila-Corcoles et al.*, госпитализированные и амбулаторные пациенты ($n = 358$), 20,9 % – с ХСН); 52,6 % (*N.Fernández-Sabé et al.*, госпитализированные пациенты ($n = 305$), возраст – не моложе 80 лет, 31 % – с ИБС и ХСН) [11, 12, 20–23].

Вероятно, высокая доля пневмококковых ВП, продемонстрированная в настоящем исследовании, обусловлена расширенными возможностями идентификации возбудителя, т. к. использовался не только культуральный метод, но и иммунохроматографический экспресс-тест по определению растворимого антигена в моче, по данным которого выявлена значительная часть пневмококковых пневмоний. Данная методика не применялась в большинстве упомянутых исследований.

Распространенность других типичных бактериальных патогенов в спектре возбудителей пневмонии в представленной работе оказалась низкой (по 1 случаю для *H. influenzae*, *S. aureus* и *K. pneumoniae* соответственно). Частота выявления указанных микроорганизмов при ВП в субпопуляции пожилых лиц по данным разных авторов чрезвычайно варибельна [2, 6, 10, 12, 20–23]. Следует отметить, что более высокая вероятность выявления *S. aureus* (особенно метициллинорезистентных изолятов) характерна для тяжелого течения заболевания, наличия предшествующего эпизода гриппа, внутривенной АМТ, пребывания в учреждениях сестринского ухода. Все эти ФР отсутствовали в изучаемой в представленной работе популяции, что могло объяснять низкий удельный вес данного возбудителя [15].

Аналогичным образом объясняется низкая частота встречаемости представителей порядка *Enterococ-*

bacterales. Инфицирование данной группой микроорганизмов более характерно для пациентов с тяжелой ВП, резидентов учреждений сестринского ухода, лиц с сахарным диабетом, тяжелой почечной недостаточностью и высокой вероятностью аспирации содержимого ротоглотки (энтеральное питание, тяжелые цереброваскулярные нарушения и другие неврологические расстройства) [24]. Среди больных, включенных в исследование, указанные ФР практически не встречались.

Среди интересных «находок» данного исследования можно отметить полное отсутствие в рассматриваемой когорте ВП, вызванных атипичными бактериальными возбудителями (см. рисунок). В целом следует отметить более низкую распространенность *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в субпопуляции пожилых пациентов по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Так, по данным разных авторов, удельный вес *S. pneumoniae* в этиологическом спектре ВП у лиц старших возрастных групп различался от 2 до 10 %, *M. pneumoniae* — от 0,7 до 5 % [2, 6, 12, 20–22]. В некоторых аналогичных представленной работе исследованиях также продемонстрировано либо полное отсутствие данных микроорганизмов в спектре возбудителей ВП, либо их чрезвычайно низкая выявляемость ($\leq 1\%$) [2, 6, 12].

Другим значимым фактом являлся высокий удельный вес респираторных вирусов в изучаемой когорте больных. Следует отметить, что в последние годы распространенность данных возбудителей в этиологическом спектре ВП и других ИНДП для общей популяции существенно увеличилась [25, 26]. Указанный феномен может иметь несколько объяснений. Во-первых, включение в проводимое исследование большей части пациентов осуществлялось в период сезонного подъема заболеваемости вирусными ИНДП, что повышало вероятность их идентификации. Кроме того, в представленной работе использовалась мультиплексная ПЦР-диагностика, при которой предполагалась целенаправленная детекция широкого спектра респираторных вирусов, которые могут вызывать ВП. Наряду с этим при отсутствии у большинства больных экспекторации мокроты установлены относительно низкие уровни частоты и результативности культурального исследования, таким образом, повышался относительный удельный вес микроорганизмов, идентифицируемых другими методами, в частности ПЦР.

Следует отметить, что однозначный ответ на вопрос о влиянии сопутствующей ХСН на этиологию ВП к настоящему времени не получен. В частности, в исследовании *A.A.El-Solh et al.* не выявлено более высокого риска инфицирования *S. pneumoniae* (отношение шансов (ОШ) — 2,1 (0,61–7,45); $p = 0,5$) и *S. aureus* (ОШ — 1,6 (0,53–4,96); $p = 0,7$) у больных старческого возраста с пневмонией и сопутствующей недостаточностью кровообращения по сравнению с остальной популяцией [2]. В то же время указывается на более высокую частоту встречаемости

энтеробактерий у пожилых лиц с ВП на фоне ХСН и / или других сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Вероятно, значимыми факторами, определяющими вклад различных возбудителей в этиологию ВП, являются не только наличие сопутствующей ХСН, но и возраст пациентов, тяжесть течения заболевания, предшествующие госпитализации / пребывание в домах престарелых, недавний прием системных АБП. Для того чтобы учесть все эти факторы, безусловно, требуется намного больше масштабных исследований.

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что для эмпирической антибактериальной терапии ВП в данной подгруппе больных необходимо отдавать предпочтение АБП с высокой антипневмококковой активностью. Доступные российские данные за 2014–2018 гг. (онлайн платформа AMRmap) свидетельствуют о значимом росте устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллинам, цефтриаксону и макролидам а также появлению клинических изолятов пневмококков, резистентных к фторхинолонам*. Наиболее высокой активностью против *S. pneumoniae* среди β -лактамов АБП обладает цефтаролин; не выявлено изолятов, устойчивых к линезолиду и ванкомицину.

Заключение

В заключение следует остановиться на перспективах использования ПЦР для выявления типичных бактериальных возбудителей в респираторных образцах. При сопоставлении разных методов выявлена высокая частота совпадений результатов идентификации *S. pneumoniae* с помощью ПЦР, культурального исследования и экспресс-теста на пневмококковую антигенурию. Данный факт может свидетельствовать о потенциальных перспективах использования ПЦР не только для идентификации труднокультивируемых / некультивируемых микроорганизмов, но и типичных бактериальных возбудителей ВП.

К ограничениям настоящей работы можно отнести небольшой объем выборки и дизайн исследования, выполненного на базе многопрофильных стационаров одного города Российской Федерации. При интерпретации полученных результатов следует также учитывать, что в исследование были включены пациенты с ВП, не получавшие системную АМТ. При использовании в рутинной практике эффективность применявшихся в работе микробиологических тестов может быть менее высокой.

Таким образом, наиболее часто встречающимися возбудителями ВП у взрослых госпитализированных пациентов с сопутствующей ХСН являлись *S. pneumoniae* и респираторные вирусы. Атипичные микроорганизмы (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) в данной субпопуляции диагностического значения не имели, поэтому рутинное применение ПЦР-диагностики для их идентификации и использование экспресс-теста на легионеллезную

* Интернет-ресурс AMRmap. Доступно на сайте: <http://www.map.antibiotic.ru>

антигенурию может быть неоправданным. В связи с высокой частотой пневмококковых пневмоний и ограничениями для культурального исследования (невозможность получить до начала АМТ качественный респираторный образец у значительной части больных) при ВП с сопутствующей ХСН актуальным является более широкое внедрение в клиническую практику иммунохроматографического теста на пневмококковую антигенурию. При отсутствии возможностей для культурального исследования мокроты, а также недоступности экспресс-теста в качестве скрининга в перспективе можно рассматривать выявление *S. pneumoniae* в мокроте методом количественной ПЦР в реальном времени.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». ООО «Пфайзер Инновации» не несет ответственности за содержание статьи. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Пфайзер Инновации».

Acknowledgments

This publication is supported by Pfizer Innovations LLC. Pfizer Innovations LLC is not responsible for its content. The publication reflects the author's opinion that could differ from the official position of Pfizer Innovations LLC.

Литература

- Feldman C., Shaddock E. Epidemiology of lower respiratory tract infections in adults. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (1): 63–77. DOI: 10.1080/17476348.2019.1555040.
- El-Solh A.A., Sikka P., Ramadan F., Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (3, Pt 1): 645–651. DOI: 10.1164/ajrccm.163.3.2005075.
- Gau J.T., Acharya U., Khan S. et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr.* 2010; 10: 45. DOI: 10.1186/1471-2318-10-45.
- Jackson M.L., Neuzil K.M., Thompson W.W. et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (11): 1642–1650. DOI: 10.1086/425615.
- Welte T. Community-acquired pneumonia. *Internist (Berl.)*. 2009; 50 (3): 331–339. DOI: 10.1007/s00108-008-2294-6.
- Fung H.B., Monteagudo-Chu M.O. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2010; 8 (1): 47–62. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2010.01.003.
- Kaplan V., Angus D.C. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit. Care Clin.* 2003; 19 (4): 729–748.
- Gutiérrez F., Masiá M. Improving outcomes of elderly patients with community-acquired pneumonia. *Drugs Aging.* 2008; 25 (7): 585–610. DOI: 10.2165/00002512-200825070-00005.
- Gutiérrez F., Masiá M., Rodríguez J.C. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11 (10): 788–800. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01226.x.
- Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.F. et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 766–772. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2103038.
- Woods G.L., Isaacs R.D., McCarroll K.A., Friedland I.R. Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51 (11): 1526–1532. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51507.x.
- Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Rodriguez-Blanco T. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir. Med.* 2009; 103 (2): 309–316. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.08.006.
- Lieberman D., Lieberman D. Community-acquired pneumonia in the elderly: a practical guide to treatment. *Drugs Aging.* 2000; 17 (2): 93–105. DOI: 10.2165/00002512-200017020-00002.
- Garcia-Vazquez E., Marcos M.A., Mensa J. et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (16): 1807–1811. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1807.
- González-Castillo J., Martín-Sánchez F.J., Llinares P. et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev. Esp. Quimioter.* 2014; 27 (1): 69–86.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013; 14 (7): 379–472.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010; 12 (3): 186–225.
- Gorelik E., Masarwa R., Perlman A. et al. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2018; 62 (6): e00438-18. DOI: 10.1128/AAC.00438-18.
- Cornett E., Novitch M.B., Kaye A.D. et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad. Med.* 2017; 129 (7): 715–724. DOI: 10.1080/00325481.2017.1362938.
- Zalacain R., Torres A., Celis R. et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (2): 294–302. DOI: 10.1183/09031936.03.00064102.
- Saito A., Kohno S., Matsushima T. et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2006; 12 (2): 63–69. DOI: 10.1007/s10156-005-0425-8.
- García-Ordóñez M.A., García-Jiménez J.M., Páez F. et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20 (1): 14–19.
- Fernández-Sabé N., Carratalà J., Rosón B. et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82 (3): 159–169. DOI: 10.1097/01.md.0000076005.64510.87.
- von Baum H., Welte T., Marre R. et al. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (3): 598–605. DOI: 10.1183/09031936.00091809.
- Quah J., Jiang B., Tan P.C. et al. Impact of microbial aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18: 451. DOI: 10.1186/s12879-018-3366-4.
- Holter J.C., Müller F., Bjørang O. et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of micro-

biological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 64. DOI: 10.1186/s12879-015-0803-5.

Поступила 15.05.19

References

- Feldman C., Shaddock E. Epidemiology of lower respiratory tract infections in adults. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (1): 63–77. DOI: 10.1080/17476348.2019.1555040.
- El-Solh A.A., Sikka P., Ramadan F., Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (3, Pt 1): 645–651. DOI: 10.1164/ajrcm.163.3.2005075.
- Gau J.T., Acharya U., Khan S. et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr.* 2010; 10: 45. DOI: 10.1186/1471-2318-10-45.
- Jackson M.L., Neuzil K.M., Thompson W.W. et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (11): 1642–1650. DOI: 10.1086/425615.
- Welte T. Community-acquired pneumonia. *Internist (Berl.)*. 2009; 50 (3): 331–339. DOI: 10.1007/s00108-008-2294-6.
- Fung H.B., Monteagudo-Chu M.O. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2010; 8 (1): 47–62. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2010.01.003.
- Kaplan V., Angus D.C. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit. Care Clin.* 2003; 19 (4): 729–748.
- Gutiérrez F., Masiá M. Improving outcomes of elderly patients with community-acquired pneumonia. *Drugs Aging.* 2008; 25 (7): 585–610. DOI: 10.2165/00002512-200825070-00005.
- Gutiérrez F., Masiá M., Rodríguez J.C. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11 (10): 788–800. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01226.x.
- Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.F. et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 766–772. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2103038.
- Woods G.L., Isaacs R.D., McCarroll K.A., Friedland I.R. Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51 (11): 1526–1532. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51507.x.
- Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Rodriguez-Blanco T. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir. Med.* 2009; 103 (2): 309–316. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.08.006.
- Lieberman D., Lieberman D. Community-acquired pneumonia in the elderly: a practical guide to treatment. *Drugs Aging.* 2000; 17 (2): 93–105. DOI: 10.2165/00002512-200017020-00002.
- Garcia-Vazquez E., Marcos M.A., Mensa J. et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (16): 1807–1811. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1807.
- González-Castillo J., Martín-Sánchez F.J., Llinares P. et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev. Esp. Quimioter.* 2014; 27 (1): 69–86.
- Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. [National Guidelines of Russian Society of Heart Failure Specialists, Russian Society of Cardiology, and Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine of Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (The 4th Revised Edition)]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2013; 14 (7): 379–472 (in Russian).
- Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Community-Acquired Pneumonia in Adults: Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2010; 12 (3): 186–225 (in Russian).
- Gorelik E., Masarwa R., Perlman A. et al. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2018; 62 (6): e00438-18. DOI: 10.1128/AAC.00438-18.
- Cornett E., Novitch M.B., Kaye A.D. et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad. Med.* 2017; 129 (7): 715–724. DOI: 10.1080/00325481.2017.1362938.
- Zalacain R., Torres A., Celis R. et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (2): 294–302. DOI: 10.1183/09031936.03.00064102.
- Saito A., Kohno S., Matsushima T. et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2006; 12 (2): 63–69. DOI: 10.1007/s10156-005-0425-8.
- García-Ordóñez M.A., García-Jiménez J.M., Páez F. et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20 (1): 14–19.
- Fernández-Sabé N., Carratalà J., Rosón B. et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82 (3): 159–169. DOI: 10.1097/01.md.0000076005.64510.87.
- von Baum H., Welte T., Marre R. et al. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (3): 598–605. DOI: 10.1183/09031936.00091809.
- Quah J., Jiang B., Tan P.C. et al. Impact of microbial aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18: 451. DOI: 10.1186/s12879-018-3366-4.
- Holter J.C., Müller F., Bjørang O. et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 64. DOI: 10.1186/s12879-015-0803-5.

Received May 15, 2019