

Внебольничная пневмония у лиц с хронической сердечной недостаточностью: особенности клинических проявлений и роль сывороточных биомаркеров в диагностике

А.А.Бобылев^{1,2}, С.А.Рачина³, С.Н.Авдеев^{4,5}, Р.С.Козлов^{1,2}

- 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

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.rachina@antibiotic.ru

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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

Резюме

Целью исследования явилось рассмотрение особенностей течения внебольничной пневмонии (ВП) на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН) и оценка в динамике (до и после лечения) сывороточных концентраций биомаркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и мозгового натрийуретического пептида (МНУП) у пациентов с ВП в сочетании с ХСН. **Материалы и методы.** В проспективное наблюдательное исследование включены госпитализированные взрослые пациенты ($n = 70$) с доказанной ХСН и предварительным клиническим диагнозом ВП. Окончательная верификация ВП проводилась с помощью мультиспиральной компьютерной томографии легких, на основании результатов которой больные были распределены в 2 группы: 1-я ($n = 35$) — с доказанной ВП, 2-я ($n = 35$) — с неподтвержденной ВП (лица с другими инфекциями дыхательных путей — ИДП). При включении в исследование и на визите последующего наблюдения всем пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) для оценки степени кардиальной дисфункции. Дополнительно к рутинным методам диагностики при поступлении (1-й визит), на 10–14-й день (2-й визит) и 28–42-й день (3-й визит) определялись сывороточные концентрации биомаркеров. Для обработки полученных результатов использовались стандартные статистические подходы. **Результаты.** По большинству демографических, анамнестических, клинических характеристик, а также по результатам лабораторной, инструментальной и рентгенологической диагностики рассматриваемые когорты оказались сопоставимыми. При отсутствии в группах достоверных различий по параметрам ЭхоКГ существенного влияния ВП на течение ХСН не подтверждено. После лечения у подавляющего большинства больных отмечено улучшение или исчезновение всех основных симптомов с благоприятным исходом обоих заболеваний. Кроме того, в обеих группах регистрировалась положительная динамика параметров ЭхоКГ, свидетельствующая об уменьшении кардиальной дисфункции на фоне проводимой терапии. При повизитном определении биомаркеров наиболее значимые различия отмечались при анализе СРБ. Так, его исходный уровень при ВП был существенно выше, чем при других ИДП, а после лечения снижался по результатам 2-го (для обеих групп) и 3-го (для 1-й группы) визитов. Наряду с этим регистрировались значимые межгрупповые различия по данному показателю как на 1-м, так и на 2-м визите. При оценке других биомаркеров (ПКТ, IL-6, МНУП) их сывороточные концентрации были, как правило, достоверно выше лишь на 1-м визите по сравнению с 2-м. Динамика уровня TNF- α оказалась статистически не значимой для всех категорий сравнения. **Заключение.** Развитие ВП при ХСН не оказывает существенного влияния на степень ее декомпенсации. Биомаркеры воспаления (СРБ, ПКТ, IL-6) могут использоваться для дифференциальной диагностики ВП и других ИДП при ХСН дополнительно к рутинному алгоритму, при этом наиболее перспективным из них является СРБ. На фоне стандартного лечения ВП и ХСН в стационаре отмечается достоверное снижение уровня клинически значимых биомаркеров (СРБ, ПКТ, IL-6, МНУП), что, вероятно, может учитываться при оценке эффективности терапии и прогноза.

Ключевые слова: сывороточные биомаркеры, воспаление, внебольничная пневмония, хроническая сердечная недостаточность, диагностика.

Для цитирования: Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у лиц с хронической сердечной недостаточностью: особенности клинических проявлений и роль сывороточных биомаркеров в диагностике. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 391–402. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-391-402

Community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure: clinical manifestation and a diagnostic role of biomarkers

Andrey A. Bobylev^{1,2}, Svetlana A. Rachina³, Sergey N. Avdeev⁴, Roman S. Kozlov^{1,2}

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

Author information

Andrey A. Bobylev, Candidate of Medicine, Researcher, Research Center of 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. Moiseev 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); 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

Summary

The aims of this study were to evaluate clinical course of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with chronic heart failure (CHF) and to assess the time course of serum biomarkers, such as C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), and brain natriuretic peptide (BNP), at baseline and after treatment in patients with CAP and CHF. **Methods.** This was a prospective observational study. Adult patients with CHF admitted to a hospital due to suspected CAP were recruited in the study. The diagnosis of CAP was confirmed by chest computed tomography (CT). Subsequently, patients were assigned to the group 1 (with confirmed CAP) or the group 2 (with respiratory infections other than CAP). Echocardiography was performed in all patients at baseline and in follow-up visits. In addition to the routine clinical examination and laboratory tests, serum biomarkers were measured in all patients at admission (Visit 1), at days 10 to 14 (Visit 2), and at days 28 to 42 (Visit 3). Standard statistical methods were used for data analysis. **Results.** Seventy patients who met the inclusion criteria were enrolled in this study; of them, 35 patients had confirmed CAP and 35 patients had respiratory infections other than CAP. Both groups were similar for demographic and clinical characteristics, as well as for laboratory, echocardiographic and radiological findings. CAP did not affect the clinical course of CHF and echocardiographic parameters did not differ significantly between the groups. Clinical signs of both diseases improved after the treatment in majority of patients. Echocardiographic parameters also improved in both groups that indicates the improvement in cardiac dysfunction under the treatment. During the follow-up, the most prominent changes were seen in CRP level which was significantly higher at baseline in CAP patients compared to patients with other respiratory infections. CRP level decreased at Visit 2 in both groups and in Visit 3 in CAP group. CRP levels differed significantly between the groups both at Visits 1 and 2. Other biomarkers, such as PCT, IL-6, and BNP, were significantly higher at Visit 1 compared to Visit 2. TNF- α level did not change significantly neither in any group during the study nor between the groups at any study time. **Conclusion.** CAP did not affect the clinical course of CHF. Inflammatory biomarkers, such as CRP, PCT, and IL-6, could be used additionally to the routine diagnostic procedures to differentiate between CAP and other respiratory infections in patients with CHF. CRP is the most promising biomarker. Serum levels of the biomarkers decreased significantly under the standard hospital treatment of CAP and CHF; this could be considered to evaluate treatment success and prognosis.

Key words: serum biomarkers, inflammation, community-acquired pneumonia, chronic heart failure, diagnostics.

For citation: Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Kozlov R.S. Community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure: clinical manifestation and a diagnostic role of biomarkers. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 391–402 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-391-402

Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внебольничной пневмонии (ВП) является крайне неблагоприятным фактором, взаимно отягощающим течение обоих заболеваний, особенно у пациентов старших возрастных групп. В ряде случаев ВП позиционируется в качестве патологического состояния, коморбидного синдрому ХСН, повышающего вероятность госпитализации и увеличивающего риск летальности. С другой стороны, течение ВП может быть ассоциировано с развитием различных кардиальных осложнений, что наиболее характерно для лиц пожилого и старческого возраста [1].

Современные подходы к диагностике большинства респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. ВП и ХСН, включают определение раз-

личных сывороточных биомаркеров, выступающих в роли индикаторов патологического процесса и фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство. Использование данных методик перспективно не только для оптимизации алгоритмов верификации диагноза, но и для оценки динамики заболевания и предикции ближайшего и отдаленного прогноза.

Бесспорно, интересными в аспекте изучения патогенеза ВП являются биомаркеры воспаления. К наиболее исследованным из них относятся С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкины (IL), в частности IL-6. В работах [1–7] показано достоверное повышение сывороточных концентраций данных биомаркеров у лиц с ВП бактериальной

этиологии. При рассмотрении механизмов ХСН наиболее перспективными для изучения оказались натрийуретические пептиды — предсердный и мозговой (МНУП). Повышение их уровня в сыворотке крови, как правило, сопровождается развитием и прогрессированием недостаточности кровообращения [8–11].

В литературе представлены данные о непосредственном влиянии ХСН на сывороточные концентрации острофазовых белков (в частности, СРБ, IL-6, TNF- α) у лиц без инфекционно-воспалительных заболеваний [12–15]. В свою очередь, у больных ВП описаны изменения содержания в крови «кардиальных» биомаркеров [5, 10].

Целью исследования явились рассмотрение особенностей течения и диагностики ВП на фоне ХСН, а также оценка сывороточной концентрации биомаркеров воспаления (СРБ, ПКТ, IL-6, TNF- α) и МНУП, в т. ч. динамике (до и после лечения), у пациентов с ВП в сочетании с ХСН.

Материалы и методы

Проспективное наблюдательное исследование проводилось на базе 2 многопрофильных лечебно-профилактических учреждений Смоленска в период с сентября 2013 г. по сентябрь 2014 г.

В исследование последовательно были включены пациенты ($n = 70$: 46 (65,7 %) женщин и 24 (34,3 %) мужчины) в возрасте от 50 до 90 лет с ранее верифицированной ХСН, госпитализированные в стационар с предварительным клиническим диагнозом ВП. Всем больным рутинно выполнялось рентгенографическое (РГ) исследование органов грудной клетки (ОГК) в 1 или 2 проекциях.

Окончательная верификация наличия воспалительной инфильтрации в легких и диагноза ВП проводилась методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК, на основании результатов которой пациенты распределялись в 2 клинические группы: 1-я — лица с верифицированной ВП, 2-я — без ВП, но с симптомами и признаками других инфекций дыхательных путей (ИДП) — острый бронхит или недифференцированное острое респираторное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей.

Обоснованность диагноза ХСН определялась путем анализа имеющейся медицинской документации, анамнеза, выполненных ранее лабораторных (определение уровня натрийуретических пептидов) и инструментальных (эхокардиография — ЭхоКГ) исследований. При включении в исследование (в т. ч. с целью подтверждения недостаточности кровообращения), а также на визите дальнейшего наблюдения проводилась ЭхоКГ с определением следующих количественных параметров: фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по методу *Simpson* (оценка систолической функции ЛЖ), систолического давления в легочной артерии (СДЛА), объема перикардального выпота (ОПВ). Для подтверждения диастолической дисфункции ЛЖ использовались следующие показатели: соотно-

шение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E / e'), объем левого предсердия и индекс объема левого предсердия.

При анализе параметров ЭхоКГ пациенты каждой группы были традиционно разделены на 2 подгруппы в зависимости от результатов определения ФВ ЛЖ — с наличием систолической дисфункции (СДЛЖ) при ФВ ЛЖ по *Simpson* 50 % или с сохраненной систолической функцией (ССФ_{ЛЖ}) при ФВ ЛЖ по *Simpson* ≥ 50 % и подтверждении диастолической дисфункции ЛЖ. Для оценки выраженности симптомов ХСН использовалась классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации ((*New York Heart Association* — NYHA) с градацией по функциональным классам (ФК) — в исследование включались пациенты с II–IV ФК. Диагноз недостаточности кровообращения соответствовал критериям, представленным в национальных рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов (IV пересмотр) по диагностике и лечению ХСН [8].

У всех пациентов при поступлении (1-й визит), на 10–14-й день (2-й визит) и 28–42-й день (3-й визит) определялись уровни СРБ, ПКТ, IL-6, TNF- α , МНУП в сыворотке крови. Остальные диагностические процедуры, а также лечение ХСН и ВП осуществлялись в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и по стандартам рутинной клинической практики, принятым в данном лечебно-профилактическом учреждении [1, 8].

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, от каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение СРБ проводилось в лаборатории Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации методом фотометрической иммунотурбодиметрии на полуавтоматическом анализаторе *Humalyzer 2000* (*Human*, GmbH, Германия) с использованием диагностических наборов *Human* (Германия). Референсные значения СРБ составили 0–8 мг / л.

Исследование остальных биомаркеров выполнялось на базе Муниципального автономного учреждения «Клинико-диагностический центр» (Екатеринбург). Определение уровня ПКТ проводилось методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе *mini-VIDAS* (*BioMerieux*, Франция) с использованием диагностических наборов *BioMerieux* (*Vidas Brahms*, Франция). Стандартизация исследований осуществлялась для каждого набора с применением контрольных образцов и калибровочной карты (*Vidas Brahms*, Франция). Референсные значения биомаркера составили $< 0,1$ нг / мл.

Определение концентрации в сыворотке крови цитокинов (IL-6 и TNF- α) проводилось методом твердофазного сэндвич-варианта иммуноферментного анализа с использованием наборов «Интерлейкин-6-ИФА-Бест» и « α -TNF-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на ИФА-ридере *Multiscan EX* (Thermo Labsystems, Китай). Референсные значения биомаркеров составили для IL-6 — 0–10 пг / мл, для TNF- α — 0–6 пг / мл.

Анализ МНУП выполнялся методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе *ADVIA Centaur XP* (Siemens, США) с использованием диагностических наборов *Siemens* (закрытая система) и аттестованных контрольных материалов BIO-RAD (США). Референсные значения биомаркера составили 0–80 пг / мл для лиц в возрасте до 60 лет и 0–100 пг / мл — старше 60 лет.

Для каждого пациента, включенного в исследование, регистрировались демографические характеристики, анамнез, вредные привычки, клинико-инструментальная и лабораторная характеристика течения заболеваний, эффективность проводимой терапии.

Статистическая обработка данных проводилась отделом информационных технологий Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с использованием свободной программной среды для статистических расчетов и графики R v.3.3.2 (*The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*). Сводные статистические данные представлены количеством единиц наблюдений, средним значением, стандартным отклонением, медианой и интерквартильным размахом (1-м и 3-м квартилями), сравнительный анализ проводился непараметрическими методами.

При внутригрупповых сравнениях использовался критерий Уилкоксона для связанных выборок с поправкой по методу Холма при множественных сравнениях. Для межгрупповых сравнений применялся критерий Манна–Уитни. Сводные статистические данные по категориальным переменным были представлены абсолютными и относительными частотами. Сравнение частот проводилось с использованием точного критерия Фишера.

Все статистические исследования проводились для двусторонней гипотезы на уровне значимости 0,05 (различия считались достоверными при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

По данным МСКТ ОГК диагноз ВП подтвердился в 35 случаях; остальные пациенты составили группу контроля. Исходные демографические и анамnestические характеристики больных обеих групп представлены в табл. 1. В подавляющем большинстве случаев (32 (91,4 %) из 35) у пациентов 1-й группы регистрировалось нетяжелое течение ВП.

Таблица 1
Исходная демографическая и анамнестическая характеристика пациентов с внебольничной пневмонией на фоне хронической сердечной недостаточности, включенных в исследование
Table 1
Baseline demographic and historical characteristics of patients included in the study

Характеристика	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 35)	p
Возраст, годы	73,89 $\pm$ 11,36	75,14 $\pm$ 8,66	> 0,05
Доля женщин, n (%)	24 (68,6)	22 (62,9)	–
Длительность анамнеза ХСН, мес.	91,54 $\pm$ 65,97	86,46 $\pm$ 58,01	> 0,05
Количество эпизодов декомпенсации ХСН в течение последнего года	1,62 $\pm$ 1,07	1,58 $\pm$ 1,06	
ФК ХСН, n (%):			
• II	21 (60,0)	17 (48,6)	> 0,05
• III	12 (34,3)	17 (48,6)	
• IV	2 (5,7)	1 (2,8)	
Наличие других эпизодов ВП в течение последнего года, n (%):			
• да	6 (17,1)	9 (25,7)	> 0,05
• нет	26 (74,3)	26 (74,3)	
• нет данных	3 (8,6)	0 (0)	
Продолжительность госпитализации, сутки	12,37 $\pm$ 4,37	11,49 $\pm$ 5,05	

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

В табл. 2 представлены исходные клинические показатели в рассматриваемых когортах. По большинству указанных характеристик статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено, за исключением температуры тела, которая была незначительно повышена у больных 1-й группы (табл. 2). Таким образом, продемонстрировано, что у большей части больных наряду с респираторными жалобами присутствовали симптомы и признаки декомпенсации ХСН.

При РГ ОГК на 1-м визите инфильтративные изменения в легких выявлены у 80 % пациентов 1-й группы и у 91,4 % – 2-й. У остальных больных результат исследования оказался негативным, при этом предварительный диагноз ВП основывался на клинико-лабораторных данных. В 1-й группе доказанная пневмония рентгенологически характеризовалась наличием альвеолярной инфильтрации в 31 (88,6 %) случае, интерстициальной инфильтрации – в 3 (8,6 %), выявлением инфильтрации обеих типов – в 1 (2,8 %). Локализация пневмонических изменений согласно топографической анатомии легких в рассматриваемой группе представлена на рис. 1. Экссудативный плеврит / гидроторакс при рутинной РГ ОГК в 1-й группе выявлен у 22 (62,9 %) из 35 больных, в 50 % случаев – двусторонний.

Динамика клинических проявлений у лиц с подтвержденной ВП отражена на рис. 2, что свидетельствует об улучшении или исчезновении основных симптомов и признаков как ВП, так и ХСН у большей части больных. Динамика клинических параметров в группе контроля представлена на рис. 3.

Таблица 2

Исходная клиническая характеристика пациентов с внебольничной пневмонией на фоне хронической сердечной недостаточности, включенных в исследование

Table 2
Baseline clinical characteristics of patients included in the study

Характеристика	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 35)	p
Кашель, n (%)	33 (94,3)	31 (88,6)	> 0,05
Наличие мокроты, n (%)	14 (40)	12 (34,3)	
Одышка, n (%)	35 (100)	35 (100)	
Наличие отеков, n (%)	29 (82,9)	28 (80)	
Распространенность отеков, n (%):			
• только стопы	4 (13,8)	8 (28,6)	–
• стопы и голени	25 (86,2)	19 (67,9)	–
• анасарка	0	1 (3,5)	–
Доля лиц с повышением температуры тела, n (%)	22 (62,9)	9 (25,7)	0,0005
Температура тела, °C	37,0 ± 0,6	36,6 ± 0,5	
Частота дыхательных движений в минуту	22,7 ± 3,6	22,1 ± 2,6	> 0,05
Частота сердечных сокращений в минуту	97,1 ± 20,0	94,0 ± 20,1	
Крепитация / влажные хрипы при аускультации, n (%)	33 (94,3)	30 (85,7)	
Инфильтрация при РГ ОГК, n (%)	28 (80)	33 (91,4)	
Плевральный выпот при РГ ОГК, n (%)	22 (62,9)	15 (42,9)	
Лейкоциты периферической крови (× 10 ⁹ / л)	10,0 ± 5,6	8,2 ± 1,9	

Примечание: РГ – рентгенография; ОГК – органы грудной клетки.

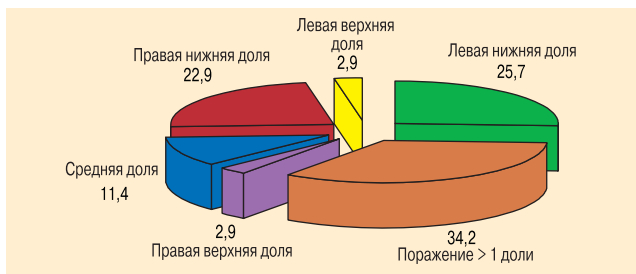


Рис. 1. Локализация пневмонической инфильтрации при рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (n = 35); % случаев

Figure 1. Pulmonary infiltration in chest X-ray of patients with community-acquired pneumonia and chronic heart failure (n = 35); % of cases

Полученные результаты оказались аналогичными описанным для исследуемой когорты пациентов.

В табл. 3 представлены результаты исходной ЭхоКГ с учетом параметров ФВ ЛЖ – наличия систолической дисфункции ЛЖ (СД_{ЛЖ}) или сохраненной систолической функции ЛЖ. Согласно полученным данным, средние значения рассчитанных показателей были умеренно повышены и достоверно не различались вне зависимости от наличия СД_{ЛЖ}. У пациентов с исходной СД_{ЛЖ} средние величины ФВ ЛЖ превышали 40 %, что также соответствует умеренной степени нарушения систолической функции миокарда. Результаты ЭхоКГ, выполненной на 3-м визите в динамике, отражены в табл. 4.

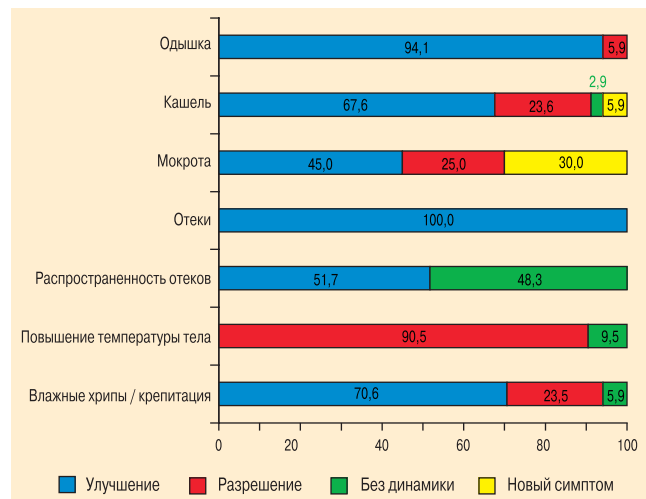


Рис. 2. Динамика клинических симптомов у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (n = 34); % случаев

Figure 2. The time-course of clinical signs and symptoms in patients with confirmed community-acquired pneumonia and chronic heart failure (n = 34); % of cases

При оценке эффективности терапии по ранним исходам заболеваний получены следующие результаты: клинический успех – 34 (97,1 %) случая в 1-й группе и 32 (94,1 %) – во 2-й; ухудшение – 0 случаев 1-й группе и 2 (5,7 %) – во 2-й; смерть – 1 (2,9 %) случаев в 1-й группе и 1 (2,9 %) – во 2-й. Достоверных различий по ранним исходам в группах не наблюдалось.

Результаты повизитного определения биомаркеров в сыворотке крови в обеих группах представлены на рис. 4–8. Определение уровня биомаркеров в сыворотке крови выполнялось всем больным при включении в исследование, однако на 2-м визите у 4 пациентов данный анализ в динамике не проводился вследствие летального исхода (n = 2) и развития в стационаре интеркуррентных бактериальных инфекций – острого энтероколита (n = 1) и острого синусита (n = 1). На финальном этапе были исключены еще 3 больных в связи с неявкой на 3-й визит.

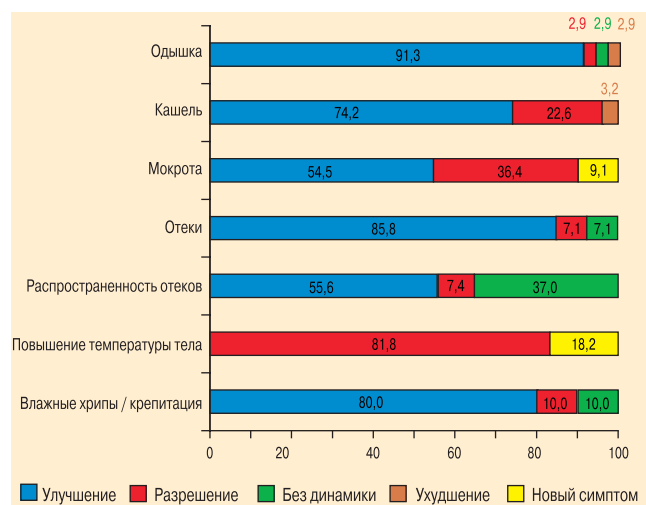


Рис. 3. Динамика клинических симптомов у пациентов (n = 34) с инфекцией дыхательных путей в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (n = 34); % случаев

Figure 3. The time-course of clinical signs and symptoms in patients with respiratory infections other than community-acquired pneumonia and concomitant chronic heart failure (n = 34); % of cases

Таблица 3
Результаты эхокардиографического исследования у пациентов обеих групп на 1-м визите
в зависимости от характеристики систолической функции левого желудочка
Table
Echocardiography data of all patients at Visit 1 according to the left ventricle systolic function

Параметр ЭхоКГ	ФВ ЛЖ, %		СДЛА, мм рт. ст.		ОПВ, мл	
	СД _{лж}	ССФ _{лж}	СД _{лж}	ССФ _{лж}	СД _{лж}	ССФ _{лж}
1-я группа (n = 35)	40,8 ± 7,0 n = 23	55,0 ± 4,0 n = 12	55,9 ± 15,3 n = 23	43,3 ± 9,5 n = 12	66,1 ± 74,2 n = 23	94,6 ± 63,7 n = 12
2-я группа (n = 35)	42,7 ± 6,2 n = 31	59,0 ± 5,7 n = 4	54,8 ± 17,9 n = 31	53,3 ± 18,8 n = 4	78,4 ± 86,8 n = 31	32,5 ± 39,5 n = 4

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ОПВ – объем перикардиального выпота; СД_{лж} – систолическая дисфункция левого желудочка; ССФ – сохраненная систолическая функция; $p > 0,05$ – достоверность различий параметров между группами с учетом оценки систолической функции левого желудочка.

Note. $p > 0,05$ for between-group comparisons according to the left ventricle systolic function.

Таблица 4
Результаты эхокардиографического исследования у пациентов обеих групп на 3-м визите с динамикой
показателей в зависимости от характеристики систолической функции левого желудочка
Table 4
Change in echocardiography data of all patients to Visit 3 according to the left ventricle systolic function

Параметр ЭхоКГ	ФВ ЛЖ, %		СДЛА, мм рт. ст.		ОПВ, мл	
	СД _{лж}	ССФ _{лж}	СД _{лж}	ССФ _{лж}	СД _{лж}	ССФ _{лж}
1-я группа (n = 31)	45,7 ± 7,6 n = 19	58,4 ± 5,1 n = 12	47,3 ± 14,5 n = 19	35,3 ± 13,6 n = 12	20,0 ± 41,4 n = 19	18,0 ± 33,6 n = 12
Δ	+4,4 ± 3,7	+3,4 ± 4,3	-8,7 ± 8,3	-7,9 ± 10,3	-42,1 ± 59,9	-84,0 ± 43,3
p	0,0008	0,02	0,0007	0,008	0,014	0,009
2-я группа (n = 32)	45,9 ± 6,2 n = 28	58,5 ± 1,9 n = 4	46,0 ± 12,4 n = 28	45,8 ± 17,9 n = 4	30,7 ± 48,0 n = 28	0,0 ± 0,0 n = 4
Δ	+3,4 ± 4,4	-0,5 ± 5,1	-7,1 ± 8,0	-7,5 ± 5,6	-44,3 ± 66,0	-32,5 ± 39,5
p	0,0002	> 0,05	0,0001	> 0,05	0,003	> 0,05

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ОПВ – объем перикардиального выпота; СД_{лж} – систолическая дисфункция левого желудочка; ССФ – сохраненная систолическая функция; Δ – динамика параметра эхокардиографии по сравнению с 1-м визитом; p – достоверность динамики параметров эхокардиографии между 1-м и 3-м визитами.

Note. Δ, change in echocardiography data compared to Visit 1; p , statistical significance for comparison of echocardiography data between Visit 1 and Visit 3.

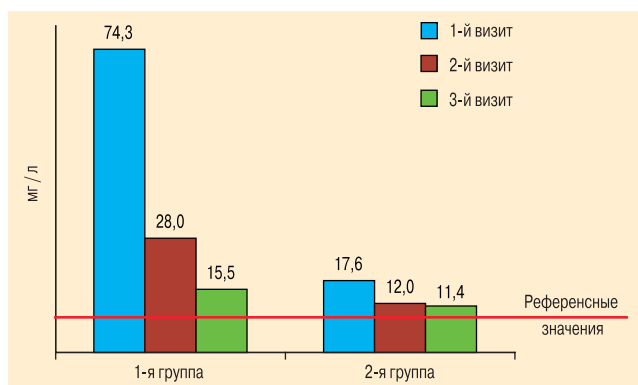


Рис. 4. Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови в динамике у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией (1-я группа) и другими инфекциями дыхательных путей (2-я группа) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (группа 2).
 Примечание: достоверность различий: в 1-й группе – $p = 0,0007$ (1-й и 2-й визиты), $p < 0,0001$ (1-й и 3-й визиты), $p = 0,027$ (2-й и 3-й визиты); во 2-й группе – $p = 0,032$ (1-й и 2-й визиты), $p = 0,007$ (1-й и 3-й визиты), $p > 0,05$ (2-й и 3-й визиты); достоверность межгрупповых различий – $p < 0,0001$ (1-й визит), $p = 0,007$ (2-й визит), $p > 0,05$ (3-й визит).

Figure 4. Change of C-reactive protein serum level in patients with chronic heart failure and confirmed community-acquired pneumonia (group 1) or with chronic heart failure and other respiratory infections (group 2).
 Notes. For group 1: $p = 0,0007$ for the difference between Visit 1 and Visit 2; $p < 0,0001$ for the difference between Visit 1 and Visit 3; $p = 0,027$ for the difference between Visit 2 and Visit 3. For group 2: $p = 0,032$ for the difference between Visit 1 and Visit 2; $p = 0,007$ for the difference between Visit 1 and Visit 3; $p > 0,05$ for the difference between Visit 2 and Visit 3. For between-group difference, $p < 0,0001$ at Visit 1; $p = 0,007$ at Visit 2; $p > 0,05$ at Visit 3.

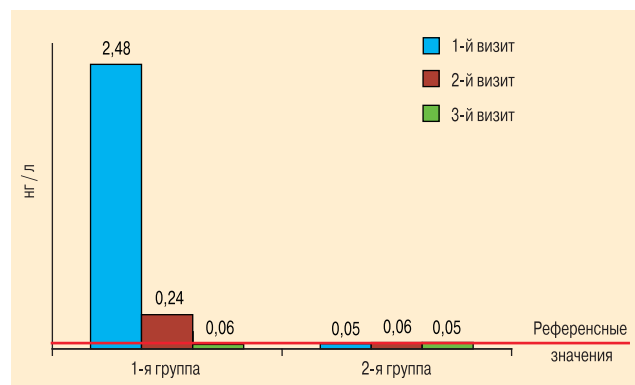


Рис. 5. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови в динамике у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией (1-я группа) и другими инфекциями дыхательных путей (2-я группа) в сочетании с внебольничной пневмонией (группа 1) и другими инфекциями дыхательных путей (группа 2).
 Примечание: достоверность различий: в 1-й группе – $p = 0,006$ (1-й и 2-й визиты), $p = 0,0001$ (1-й и 3-й визиты), $p > 0,05$ (2-й и 3-й визиты); во 2-й группе – $p > 0,05$ (1-й и 2-й визиты), $p > 0,05$ (1-й и 3-й визиты), $p > 0,05$ (2-й и 3-й визиты); достоверность межгрупповых различий – $p < 0,0001$ (1-й визит), $p > 0,05$ (2-й визит), $p > 0,05$ (3-й визит).

Figure 5. Serum procalcitonin levels in patients with chronic heart failure and confirmed community-acquired pneumonia (group 1) or with chronic heart failure and other respiratory infections (group 2).
 Notes. For group 1: $p = 0,006$ for the difference between Visit 1 and Visit 2; $p = 0,0001$ for the difference between Visit 1 and Visit 3; $p > 0,05$ for the difference between Visit 2 and Visit 3. For group 2: $p > 0,05$ for the differences between Visit 1 and Visit 2, Visit 1 and Visit 3; Visit 2 and Visit 3. For between-group difference, $p < 0,0001$ at Visit 1; $p > 0,05$ at Visits 2 and 3.

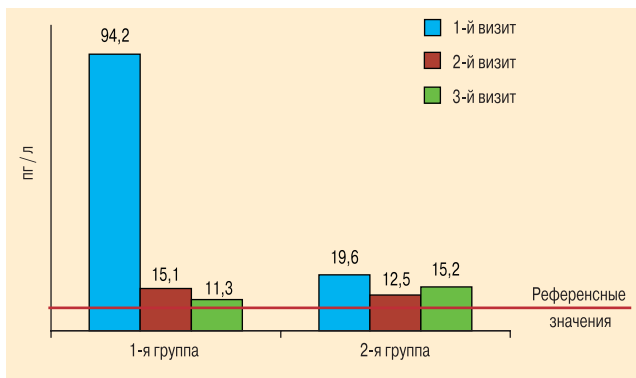


Рис. 6. Уровень IL-6 в сыворотке крови в динамике у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией (1-я группа) и другими инфекциями дыхательных путей (2-я группа) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью
Примечание: достоверность различий: в 1-й группе – $p < 0,0001$ (1-й и 2-й визиты), $p < 0,0001$ (1-й и 3-й визиты), $p > 0,05$ (2-й и 3-й визиты); во 2-й группе: $p = 0,009$ (1-й и 2-й визиты), $p > 0,05$ (1-й и 3-й визиты), $p > 0,05$ (2-й и 3-й визиты); достоверность межгрупповых различий: $p < 0,0001$ (1-й визит), $p > 0,05$ (2-й визит), $p > 0,05$ (3-й визит).

Figure 6. Serum IL-6 levels in patients with chronic heart failure and confirmed community-acquired pneumonia (group 1) or with chronic heart failure and other respiratory infections (group 2)
Notes. For group 1: $p < 0,0001$ for the difference between Visit 1 and Visit 2; $p < 0,0001$ for the difference between Visit 1 and Visit 3; $p > 0,05$ for the difference between Visit 2 and Visit 3. For group 2: $p = 0,009$ for the difference between Visit 1 and Visit 2, $p > 0,05$ for the differences between Visit 1 and Visit 3, and between Visit 2 and Visit 3. For between-group difference, $p < 0,0001$ at Visit 1; $p > 0,05$ at Visits 2 and 3.

Наиболее значимые внутригрупповые и межгрупповые различия отмечались при анализе СРБ. При определении других биомаркеров (ПКТ, IL-6, МНУП), как правило, достоверно более высокие их концентрации отмечались лишь на 1-м визите. Динамика уровня TNF- α оказалась статистически незначимой для всех категорий сравнения (см. рис. 7).

Проблема диагностики ВП у пациентов с синдромом ХСН во многом объясняется общностью типичных симптомов и признаков обоих заболеваний, трудностями дифференцированной оценки их генеза, что и обуславливает ошибки рутинного клинического алгоритма [1, 8]. Так, в данном исследовании при сравнительном анализе наиболее распространенных жалоб (кашель, одышка, продукция мокроты) у лиц с подтвержденной ВП и без таковой статистически значимых различий не получено. Повышение температуры тела выявлялось только в 63 % случаев подтвержденной ВП и обычно не превышало субфебрильных цифр.

При аускультации легких статистически значимых различий также не отмечено: влажные хрипы / крепитация регистрировались в подавляющем большинстве случаев (33 и 30 пациентов 1-й и 2-й групп соответственно), что объясняется пропотеванием в просвет альвеол / бронхиол трансудата (при ХСН) и экссудата (при ВП).

На фоне лечения отмечалась положительная динамика всех типичных симптомов у большинства больных, подтвержденная результатами анализа исходов заболеваний, которые достоверно не различались в обеих группах. Относительно низкий удельный вес неблагоприятных исходов в данном исследовании при краткосрочном наблюдении (28–42 дня), вероятно, обусловлен отсутствием в рас-

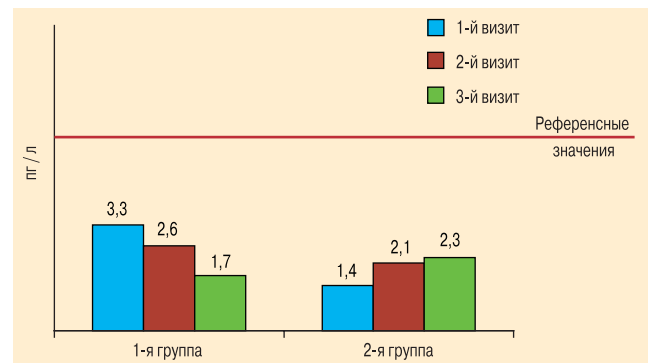


Рис. 7. Уровень TNF- α в сыворотке крови в динамике у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией (1-я группа) и другими инфекциями дыхательных путей (2-я группа) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью
Примечание: все внутригрупповые и межгрупповые различия недостоверны ($p > 0,05$).

Figure 7. Serum TNF- α levels in patients with chronic heart failure and confirmed community-acquired pneumonia (group 1) or with chronic heart failure and other respiratory infections (group 2)
Note. All intra- and between-group comparisons were nonsignificant ($p > 0,05$).

сматриваемой выборке лиц в критическом / тяжелом состоянии на момент исходной оценки.

РГ ОГК по-прежнему является стандартным методом обследования при ВП, однако увеличивающийся с возрастом пациента удельный вес диагностических ошибок предполагает выполнение МСКТ ОГК в случаях сомнительного диагноза [1]. В данном исследовании патологические изменения, полученные при РГ ОГК, были расценены как пневмоническая инфильтрация у 86 % пациентов, при этом частота выявления изменений была сопоставима в обеих группах.

Представленные данные согласовывались с результатами, полученными Y.J.Lee *et al.*; показано, что

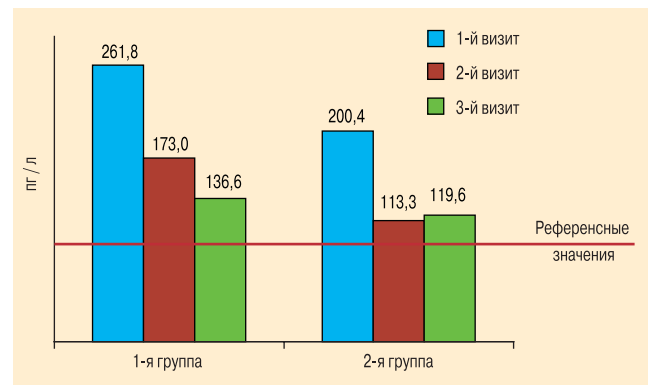


Рис. 8. Уровень мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови в динамике у пациентов с подтвержденной внебольничной пневмонией (1-я группа) и другими инфекциями дыхательных путей (2-я группа) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью

Примечание: достоверность различий: в 1-й группе – $p = 0,0005$ (1-й и 2-й визиты), $p = 0,003$ (1-й и 3-й визиты), $p > 0,05$ (2-й и 3-й визиты); во 2-й группе – $p = 0,048$ (1-й и 2-й визиты), $p = 0,042$ (1-й и 3-й визиты), $p > 0,05$ (2-й и 3-й визиты); межгрупповые различия недостоверны ($p > 0,05$).

Figure 8. Serum BNP levels in patients with chronic heart failure and confirmed community-acquired pneumonia (group 1) or with chronic heart failure and other respiratory infections (group 2)

Notes. For group 1: $p = 0,0005$ for the difference between Visit 1 and Visit 2; $p = 0,003$ for the difference between Visit 1 and Visit 3; $p > 0,05$ for the difference between Visit 2 and Visit 3. For group 2: $p = 0,048$ for the difference between Visit 1 and Visit 2, $p = 0,042$ for the difference between Visit 1 and Visit 3; $p > 0,05$ for the difference between Visit 2 and Visit 3. All between-group comparisons were nonsignificant ($p > 0,05$).

у 54,5 % пациентов впервые выявленные двусторонние инфильтративные изменения в легких обусловлены венозным застоем вследствие ХСН, а у 45,5 % — некардиогенными (респираторными) причинами, в т. ч. ВП [2].

При сопоставлении данных РГ и МСКТ ОГК совпадение их результатов получено в 44,3 % случаев: ВП подтверждена в 40 %, исключена — в 4,3 % случаев. Расхождение рентгенологического диагноза отмечено у 55,7 % больных: гипердиагностика пневмонии отмечалась в 45,7 % случаев, гиподиагностика — в 10 %. В группе больных с верифицированной ВП совпадение 2 методов по локализации пневмочической инфильтрации регистрировалось в 46,4 %, по наличию плеврального выпота — в 74,3 %, по его локализации — в 84,6 % случаев соответственно. Таким образом, рутинное использование РГ ОГК для выявления ВП при сопутствующей ХСН как основного метода имидж-диагностики может быть недостаточно информативно.

Рутинная лабораторная диагностика ВП на фоне ХСН также сопряжена с определенными сложностями вследствие вариабельности показателей системного воспалительного ответа (СВО) у пациентов старших возрастных групп [1, 16].

В проведенном исследовании достоверных различий по выраженности лейкоцитоза периферической крови и доли юных форм лейкоцитов в обеих группах не получено. При этом у пациентов с верифицированной ВП уровень лейкоцитов крови составил в среднем $10,0 \pm 5,6 \times 10^9 / \text{л}$ и не достигал порогового значения СВО ($12 \times 10^9 / \text{л}$). Полученные данные согласуются с результатами исследования *T. Maruyama et al.*, по результатам которого показано, что у больных ВП старческого возраста ($n = 47$; средний возраст — $88,7 \pm 2,7$ года) также наблюдалось относительно низкое содержание лейкоцитов в лейкограмме ($10,59 \pm 5,48 \times 10^9 / \text{л}$) [16].

Результаты анализа показателей ЭхоКГ, выполненной на 1-м визите, свидетельствовали об отсутствии существенного влияния собственно ВП на выраженность кардиальной дисфункции. Данный факт, вероятно, также исключает использование этого рутинного метода в алгоритме дифференциальной диагностики ВП и других ИДП у лиц с синдромом ХСН. Статистически значимая положительная динамика основных параметров ЭхоКГ на фоне адекватной терапии в условиях стационара, полученная на 3-м визите, свидетельствовала о наличии исходной декомпенсации ХСН у большинства лиц, включенных в исследование.

Описанные трудности клинической, инструментальной и лабораторной верификации ВП у лиц с сопутствующей ХСН предполагают использование дополнительных к рутинному алгоритму методов обследования, одним из которых может стать определение уровня сывороточных биомаркеров.

СРБ относится к наиболее изученным биомаркерам воспаления. Вероятно, по этой причине определение данного белка полностью валидировано и широкодоступно в клинической практике, в т. ч.

в нашей стране. СРБ является неспецифическим, но чувствительным белком острой фазы воспаления, активация синтеза которого характерна для манифестации пневмонии как типичного инфекционного процесса [3].

В данном исследовании у 34 (97 %) из 35 пациентов с подтвержденной ВП на 1-м визите регистрировалось не менее чем 2-кратное повышение уровня СРБ (в среднем — $74,3 \pm 55,9 \text{ мг / л}$), которое, однако, являлось весьма умеренным: как правило, его концентрация при системной бактериальной инфекции составляет $> 100 \text{ мг / л}$ [3]. Возможно, данный факт был обусловлен характерной для пожилых лиц дисрегуляцией про- и противовоспалительных медиаторов и, как следствие, нарушением синтеза белка в гепатоцитах. Альтернативным объяснением этого феномена может служить результат стимулирующего влияния ХСН на базальную продукцию СРБ в здоровом организме с последующим истощением его индуцибельной секреции в ответ на воздействие инфекционного агента при развитии ВП.

При оценке СРБ в динамике на 2-м визите уровень его достоверно снижался по сравнению с 1-м визитом. Полученные результаты соответствовали описанным в литературе патофизиологическим свойствам искомого белка. На 3-м визите снижение сывороточных концентраций СРБ сохранялось. Однако у 71 % пациентов его уровень оставался повышенным (в среднем — $15,5 \pm 10,6 \text{ мг / л}$). Данный феномен мог быть связан как с неполным восстановлением профиля секреции белков острой фазы воспаления после ВП, так и с влиянием недостаточности кровообращения.

Содержание СРБ в сыворотке для различных субпопуляций больных ХСН различалось, составляя значения от 1 до $28,5 \text{ мг / л}$, однако в настоящем исследовании получен показатель $17,6 \pm 11,8 \text{ мг / л}$ [12, 17]. Возможно, повышение уровня данного белка являлось вторичным и было опосредовано стимулирующим влиянием на его синтез цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), гиперсекреция которых рассматривается как звено патогенеза недостаточности кровообращения [3].

На 2-м визите концентрация СРБ в контрольной группе на фоне лечения достоверно снижалась, однако оставалась незначительно повышенной ($12,0 \pm 9,3 \text{ мг / л}$). Уровень биомаркера на 3-м визите, вероятно, следует расценивать как базальный для относительной компенсации ХСН (см. рис. 4). Незначительное его повышение соответствовало представлениям других исследователей о влиянии данного синдрома на секрецию СРБ [18].

ПКТ, наряду с СРБ, традиционно рассматривается в качестве эталонного биомаркера бактериального воспаления [3]. В проведенном исследовании в группе пациентов с ХСН и ВП его уровень в сыворотке крови на 1-м визите составлял $2,48 \pm 6,97 \text{ нг / мл}$ и значимо превосходил референсные значения, что соответствовало высокому риску системной инфекции ($\geq 2 \text{ нг / мл}$). Гиперпродукция ПКТ при пневмонии регистрировалась во многих

случаях [4, 19], однако полученные результаты колебались от 0,2 до 4,8 нг / мл, т. е. уровень биомаркера, выявленный в данной работе, мог расцениваться как высокий для рассматриваемого заболевания. Однако он оказался чрезвычайно вариабельным и лишь в 17 % случаев превышал 2 нг / мл, что, вероятно, обусловлено явным преобладанием (> 90 %) в изучаемой выборке лиц с нетяжелой ВП.

При определении ПКТ на 2-м визите отмечалось многократное уменьшение его концентраций, что соответствовало более быстрой (по сравнению с СРБ) динамике на фоне терапии ВП. На 3-м визите после разрешения пневмонии регистрировалось дальнейшее снижение уровня ПКТ, который достигал референсных значений у подавляющего большинства пациентов (97 %).

По данным литературы, сывороточные концентрации ПКТ при ХСН различались от повышенных (1,3 (0,89–1,8) нг / мл) до нормальных (0,09 (0,06–0,16) нг / мл) [13, 20]. В данной работе исходный уровень биомаркера в группе контроля составил $0,05 \pm 0,01$ нг / мл. Гиперсекреция ПКТ, выявленная по результатам других исследований, могла объясняться преобладанием в изучаемых выборках лиц с выраженной СД_{лж} [13], тогда как в настоящем исследовании у 11 % больных отмечалась сохраненная систолическая функция ЛЖ, а у пациентов с СД_{лж} среднее значение ФВ ЛЖ соответствовало умеренному снижению данного показателя [8].

При повторном определении ПКТ в сыворотке крови на 2-м и 3-м визитах в контрольной группе его уровень практически не менялся. Отсутствие достоверной динамики концентраций биомаркера у лиц с ХСН при серийных измерениях на фоне специфического лечения соответствовало результатам, полученным другими авторами, и могло объясняться низкой чувствительностью ПКТ к изменению объемов внутрисосудистой циркуляции, несмотря на эффективность проводимой терапии [21].

IL-6 — типичный провоспалительный интерлейкин, увеличение уровня которого при ВП соответствовало, по данным литературы, интервалу 48–3 569 пг / мл [5, 6]. Средняя величина его исходной концентрации в данной работе также оказалось повышенной ($94,2 \pm 97,4$ пг / мл), однако характеризовалась выраженной вариабельностью.

При повторной оценке на 2-м визите отмечалось многократное снижение содержания IL-6 в сыворотке (до $15,1 \pm 9,8$ пг / мл) в группе лиц с ВП, что подтверждало результаты других исследований, по результатам которых продемонстрирована аналогичная динамика биомаркера на фоне лечения, прямо пропорциональная степени клинической стабилизации [22]. На 3-м визите уровень IL-6 изменился незначительно и составил $11,3 \pm 7$ пг / мл. Сохранение повышенных концентраций биомаркера на 2-м визите и 3-м визите — при разрешении ВП, возможно, ассоциировано с влиянием коморбидного синдрома ХСН.

Роль цитокинов (в т. ч. IL-6) в реализации молекулярных механизмов кардиальной дисфункции

описана > 25 лет назад. При этом уровень искомого биомаркера при ХСН, по разным данным, колебался от $2,4 \pm 2,4$ до 51 (9–219) пг / мл, однако в большинстве исследований достигал лишь 10–15 пг / мл [14, 23]. Исходная концентрация IL-6 в контрольной группе ($19,6 \pm 14,8$ пг / мл) превышала это порог, что могло быть обусловлено влиянием на продукцию цитокина других ИДП.

На 2-м визите отмечалось умеренное, но достоверное снижение уровня IL-6 (до $12,5 \pm 9,2$ пг / мл). Аналогичные результаты получены в исследовании *Y.Sato et al.*, однако представленная динамика показателя через 10 суток достигала порога референсных значений ($17,1 \pm 5,1$ пг / мл vs $2,3 \pm 0,1$ пг / мл; $p < 0,05$) [24]. Данное несоответствие могло быть объяснено различиями в подходах к лечению ХСН. На 3-м визите уровень IL-6 существенно не изменился ($15,2 \pm 12,1$ пг / мл), что, возможно, обусловлено завершением стационарного лечения и переходом на базисную терапию ХСН. Полученные данные соответствовали результатам исследования *T.Peschel et al.* [15]. Вероятно, выявленный на 3-м визите уровень IL-6 может рассматриваться в качестве базального для больных с ХСН в фазе ее субкомпенсации.

TNF- α — провоспалительный цитокин, нарушение регуляции которого характерно для многих заболеваний. Результаты его определения при ВП в отдельных работах различались в 7–8 раз. При сравнении с референсными значениями (0–6 пг / мл) зарегистрированные показатели колебались от близких к нормальным (7,6 (5,8–14,4) пг / мл) до многократно повышенных ($56,10 \pm 80,44$ пг / мл) [7, 25]. В данном исследовании на всех этапах определения TNF- α у пациентов с подтвержденной ВП его сывороточные концентрации, несмотря на выраженную их вариабельность, оставались в пределах референсных значений. Динамика уровня биомаркера за весь период последующего наблюдения оказалась недостоверной. Таким образом, полученные результаты не подтвердили диагностическую ценность TNF- α в рассматриваемой субпопуляции больных ВП. Возможным объяснением невысокого уровня биомаркера могло служить преобладание случаев нетяжелого течения заболевания, о чем уже упоминалось. В пользу последнего заключения свидетельствует выявление положительной корреляции между степенью тяжести пневмонии и сывороточными концентрациями TNF- α [26].

Роль TNF- α в патогенезе ХСН считается доказанной, однако нормальный и повышенный его уровень у больных данной категории регистрировался с одинаковой частотой, однако эти значения различались — от $1,3 \pm 0,3$ до $29,6 \pm 0,6$ пг / мл [15, 27]. При определении данного цитокина в когорте больных с ХСН без ВП его средние сывороточные концентрации соответствовали референсному интервалу независимо от этапа лечения (см. рис. 7). Динамика показателя на фоне стандартной терапии оказалась недостоверной, что подтверждается результатами аналогичных исследований [15].

Полученные в представленной работе низкие уровни TNF- α у лиц с ХСН соответствовали другим данным. В то же время исследования, по данным которых выявлена гиперсекреция биомаркера, проводились на специально отобранных выборках пациентов, у которых, в отличие от рассматриваемой субпопуляции, регистрировалась выраженная СД_{лж} (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) [28].

МНУП считается эталонным биомаркером развития и прогрессирования ХСН. Однако его концентрации в сыворотке могут повышаться и при других заболеваниях. Так, при ВП средний уровень МНУП колебался от $26 \pm 14,6$ до 273 ± 360 пг / мл [5, 10, 29]. Вариабельность результатов различных исследований, возможно, связана с наличием у определенной части больных сопутствующей недостаточности кровообращения.

Дизайн настоящего исследования предполагал обязательное включение только пациентов с доказанной ХСН, поэтому средние значения сывороточных концентраций МНУП 1-й группе оказались повышенными на всех этапах наблюдения — $261,8 \pm 306,8$ (1-й визит), $173 \pm 254,9$ (2-й визит), $136,6 \pm 135,9$ (3-й визит) пг / мл. На фоне лечения отмечалась достоверное снижение показателя по сравнению с 1-м визитом, связанное, вероятно, со стабилизацией течения ХСН на фоне интенсивной кардиотропной терапии.

Аналогичные результаты получены и в группе контроля. В течение всего периода наблюдения также регистрировался повышенный средний уровень МНУП — $200,4 \pm 221,9$ (1-й визит), $113,3 \pm 117,8$ (2-й визит) и $119,6 \pm 121,4$ (3-й визит) пг / мл. По данным литературы, сывороточные концентрации биомаркера при ХСН колебались в широких пределах (от $140,5 \pm 125,1$ до $1\,394 \pm 934$ пг / мл) [9, 10]. Это явление обусловлено межиндивидуальной вариабельностью его секреции, которая определяется типом, тяжестью течения и степенью компенсации заболевания, возможным влиянием циркадных ритмов, экстракардиальных факторов и других заболеваний [11].

Полученные в данном исследовании исходные уровни МНУП у лиц с ХСН (как с ВП, так и без таковой) не выходили за рамки представленного интервала средних значений. В отсутствие статистически достоверных различий в группах подтвердилось предположение об отсутствии влияния ВП на секрецию данного пептида. Относительно невысокие значения средних концентраций биомаркера в обеих когортах, вероятно, обусловлены преобладанием в них больных с нетяжелой СД_{лж}.

В период последующего наблюдения динамика МНУП в группе контроля в целом была аналогична зафиксированной в группе лиц с ВП (см. рис. 8). Снижение уровня МНУП на фоне адекватного лечения ХСН является настолько типичным, что серийное его определение рекомендовалось некоторыми авторами для контроля эффективности самой терапии [30]. Данный факт также подтвержден и по результатам настоящего исследования.

Заключение

В заключение необходимо обозначить перспективы использования рассматриваемых биомаркеров в алгоритме дифференциальной диагностики ВП и других ИДП у лиц с ХСН. С учетом достоверности различий по исходному уровню показателей в обеих группах пригодными для дальнейшего изучения в данном аспекте следует считать СРБ, ПКТ и IL-6. Однако лимитировать их диагностическую ценность, вероятно, будет высокая вариабельность значений ПКТ и IL-6.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- особенности течения ВП у пациентов с ХСН объективно затрудняют ее диагностику, что предполагает поиск новых доступных, эффективных и безопасных методов верификации заболевания, одним из которых является определение биомаркеров в сыворотке крови;
- биомаркеры воспаления (СРБ, ПКТ, IL-6) могут использоваться для дифференциальной диагностики ВП с другими ИДП и декомпенсацией ХСН дополнительно к рутинному алгоритму, при этом наиболее перспективным из них является СРБ;
- развитие ВП у пациентов с ХСН не оказывает существенного влияния на степень декомпенсации недостаточности кровообращения;
- на фоне стандартного лечения ВП и декомпенсации ХСН в стационаре отмечается достоверное снижение уровня клинически значимых биомаркеров (СРБ, ПКТ, IL-6, МНУП), что, вероятно, может учитываться при оценке эффективности терапии и прогноза.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was not supported.

Список сокращений

ВП — внебольничная пневмония
ИДП — инфекции дыхательных путей
ЛЖ — левый желудочек
МНУП — мозговой натрийуретический пептид
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
ОГК — органы грудной клетки
ОПВ — объем перикардального выпота
ПКТ — прокальцитонин
РГ — рентгенография
ССФ_{лж} — сохраненная систолическая функция левого желудочка
СВО — системный воспалительный ответ
СД_{лж} — систолическая дисфункция левого желудочка
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
СРБ — С-реактивный белок
ФВ — фракция выброса
ФК — функциональный класс
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ — эхокардиография

IL — интерлейкины
 NYHA ((New York Heart Association) — Нью-Йоркская
 кардиологическая ассоциация
 TNF- α — фактор некроза опухоли- α

Литература

1. 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. Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/cmac/pdf/cmac.2010.112.n3.p186.pdf>
2. Lee Y.J., Lee J., Park Y.S. et al. Predictors of cardiogenic and non-cardiogenic causes in cases with bilateral chest infiltrates. *Tuberc. Respir. Dis.* (Seoul). 2013; 74 (1): 15–22. DOI: 10.4046/trd.2013.74.1.15.
3. Brown J.S. Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009; 64 (7): 556–558. DOI: 10.1136/thx.2008.110254.
4. 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. *Tuberc. Respir. Dis.* (Seoul). 2013; 74 (5): 207–214. DOI: 10.4046/trd.2013.74.5.207.
5. Mueller T., Leitner I., Egger M. et al. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. *Clin. Chim. Acta*. 2015; 445: 155–160. DOI: 10.1016/j.cca.2015.03.033.
6. Calbo E., Alsina M., Rodríguez-Carballeira M. et al. The impact of time on the systemic inflammatory response in pneumococcal pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (3): 614–618. DOI: 10.1183/09031936.00052709.
7. Köktürk N., Kanbay A., Bukan N. et al. The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011; 17 (5): 519–525. DOI: 10.1177/1076029610375425.
8. 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.
9. Wang Y., Zhou Y., Meng L. et al. Inflammatory mediators in Chinese patients with congestive heart failure. *J. Clin. Pharmacol.* 2009; 49 (5): 591–599. DOI: 10.1177/0091270009333265.
10. Parab R., Vasudevan A., Brensilver J. et al. Utility of brain natriuretic peptide as a diagnostic tool for congestive heart failure in the elderly. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2005; 4 (3): 140–144. DOI: 10.1097/01.hpc.0000174912.89563.ba.
11. Базаева Е.В., Мясников Р.П., Метельская В.А., Бойцов С.А. Диагностическая значимость биологических маркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015; 16 (1): 43–51.
12. Moon J., Kang S.M., Cho I.J. et al. Clinical and echocardiographic findings of newly diagnosed acute decompensated heart failure in elderly patients. *Yonsei Med. J.* 2011; 52 (1): 33–38. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.1.33.
13. Kafkas N., Venetsanou K., Patsilinos S. et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card. Care*. 2008; 10 (1): 30–36. DOI: 10.1080/17482940701534800.
14. Stanciu A.E., Vatasescu R.G., Stanciu M.M. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is associated with anti-inflammatory and anti-remodeling effects. *Clin. Biochem.* 2013; 46 (3): 230–234. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.11.002.
15. Peschel T., Schönauer M., Thiele H. et al. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5 (5): 609–614. DOI: 10.1016/S1388-9842(03)00104-1.
16. Maruyama T., Gabazza E.C., Morser J. et al. Community-acquired pneumonia and nursing home-acquired pneumonia in the very elderly patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.008.
17. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T. et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (7): 861–869. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.018.
18. Yin W.H., Chen J.W., Jen H.L. et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am. Heart. J.* 2004; 147 (5): 931–938. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.11.021.
19. Horie M., Suzuki M., Noguchi S. et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med. Sci.* 2012; 343 (1): 30–35. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31821d33ef.
20. Maisel A., Neath S.X., 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): 278–286. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr177.
21. Miller W.L., Hartman K.A., Hodge D.O. et al. Response of novel biomarkers to BNP infusion in patients with decompensated heart failure: a multimarker paradigm. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2009; 2 (4): 526–535. DOI: 10.1007/s12265-009-9121-x.
22. Endeman H., Meijvis S.C.A., Rijkers G.T. et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1431–1438. DOI: 10.1183/09031936.00074410.
23. Kinugawa T., Kato M., Yamamoto K. et al. Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble Fas level in patients with chronic heart failure. *Int. Heart J.* 2012; 53 (3): 182–186. DOI: 10.1536/ihj.53.182.
24. Sato Y., Takatsu Y., Kataoka K. et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin. Cardiol.* 1999; 22 (12): 811–813.
25. Bacci M.R., Leme R.C.P., Zing N.P.C. et al. IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2015; 48 (5): 427–432. DOI: 10.1590/1414-431X20144402.
26. Puren A.J., Feldman C., Savage N. et al. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest*. 1995; 107 (5): 1342–1349. DOI: 10.1378/chest.107.5.1342.
27. Fink A.M., Gonzalez R.C., Lisowski T. et al. Fatigue, inflammation, and projected mortality in heart failure. *J. Card. Fail.* 2012; 18 (9): 711–716. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.07.003.
28. Dunlay S.M., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Tumor necrosis factor- α and mortality in heart failure: a community study. *Circulation*. 2008; 118 (6): 625–631. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191.
29. An J.D., Zhang Y.P., Zhou J.H. [Levels of serum brain natriuretic peptide in children with congestive heart failure or with severe pneumonia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2006; 8 (3): 201–204 (in Chinese).
30. Porapakkham P., Porapakkham P., Zimmet H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (6): 507–514. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.35.

Поступила 17.12.18

Reference

1. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Community-Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention. A Handbook]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2010; 12 (3): 186–225. Available at: <http://www.antibiotic.ru/cmac/pdf/cmac.2010.t12.n3.p186.pdf> (in Russian).
2. Lee Y.J., Lee J., Park Y.S. et al. Predictors of cardiogenic and non-cardiogenic causes in cases with bilateral chest infiltrates. *Tuberc. Respir. Dis.* (Seoul). 2013; 74 (1): 15–22. DOI: 10.4046/trd.2013.74.1.15.
3. Brown J.S. Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009; 64 (7): 556–558. DOI: 10.1136/thx.2008.110254.
4. 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. *Tuberc. Respir. Dis.* (Seoul). 2013; 74 (5): 207–214. DOI: 10.4046/trd.2013.74.5.207.
5. Mueller T., Leitner I., Egger M. et al. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. *Clin. Chim. Acta*. 2015; 445: 155–160. DOI: 10.1016/j.cca.2015.03.033.
6. Calbo E., Alsina M., Rodríguez-Carballeira M. et al. The impact of time on the systemic inflammatory response in pneumococcal pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (3): 614–618. DOI: 10.1183/09031936.00052709.
7. Köktürk N., Kanbay A., Bukan N. et al. The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011; 17 (5): 519–525. DOI: 10.1177/1076029610375425.
8. Mareev V.Ju., Ageev F.T., Arutjunov 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 (4th Revised Edition)]. *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2013; 14 (7): 379–472 (in Russian).
9. Wang Y., Zhou Y., Meng L. et al. Inflammatory mediators in Chinese patients with congestive heart failure. *J. Clin. Pharmacol.* 2009; 49 (5): 591–599. DOI: 10.1177/0091270009333265.
10. Parab R., Vasudevan A., Brensilver J. et al. Utility of brain natriuretic peptide as a diagnostic tool for congestive heart failure in the elderly. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2005; 4 (3): 140–144. DOI: 10.1097/01.hpc.0000174912.89563.ba.
11. Bazaeva E.V., Mjasnikov R.P., Metel'skaja V.A., Bojcov S.A. [Diagnostic significance of biomarkers in patients with chronic heart failure with preserved left ventricle ejection fraction]. *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2015; 16 (1): 43–51 (in Russian).
12. Moon J., Kang S.M., Cho I.J. et al. Clinical and echocardiographic findings of newly diagnosed acute decompensated heart failure in elderly patients. *Yonsei Med. J.* 2011; 52 (1): 33–38. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.1.33.
13. Kafkas N., Venetsanou K., Patsilinos S. et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card. Care*. 2008; 10 (1): 30–36. DOI: 10.1080/17482940701534800.
14. Stanciu A.E., Vatasescu R.G., Stanciu M.M. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is associated with anti-inflammatory and anti-remodeling effects. *Clin. Biochem.* 2013; 46 (3): 230–234. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.11.002.
15. Peschel T., Schönauer M., Thiele H. et al. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5 (5): 609–614. DOI: 10.1016/S1388-9842(03)00104-1.
16. Maruyama T., Gabazza E.C., Morser J. et al. Community-acquired pneumonia and nursing home-acquired pneumonia in the very elderly patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.008.
17. Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T. et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (7): 861–869. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.018.
18. Yin W.H., Chen J.W., Jen H.L. et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am. Heart. J.* 2004; 147 (5): 931–938. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.11.021.
19. Horie M., Suzuki M., Noguchi S. et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med. Sci.* 2012; 343 (1): 30–35. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31821d33ef.
20. Maisel A., Neath S.X., 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): 278–286. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr177.
21. Miller W.L., Hartman K.A., Hodge D.O. et al. Response of novel biomarkers to BNP infusion in patients with decompensated heart failure: a multimarker paradigm. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2009; 2 (4): 526–535. DOI: 10.1007/s12265-009-9121-x.
22. Endeman H., Meijvis S.C.A., Rijkers G.T. et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1431–1438. DOI: 10.1183/09031936.00074410.
23. Kinugawa T., Kato M., Yamamoto K. et al. Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble Fas level in patients with chronic heart failure. *Int. Heart J.* 2012; 53 (3): 182–186. DOI: 10.1536/ihj.53.182.
24. Sato Y., Takatsu Y., Kataoka K. et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin. Cardiol.* 1999; 22 (12): 811–813.
25. Bacci M.R., Leme R.C.P., Zing N.P.C. et al. IL-6 and TNF- α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2015; 48 (5): 427–432. DOI: 10.1590/1414-431X20144402.
26. Puren A.J., Feldman C., Savage N. et al. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest*. 1995; 107 (5): 1342–1349. DOI: 10.1378/chest.107.5.1342.
27. Fink A.M., Gonzalez R.C., Lisowski T. et al. Fatigue, inflammation, and projected mortality in heart failure. *J. Card. Fail.* 2012; 18 (9): 711–716. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.07.003.
28. Dunlay S.M., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Tumor necrosis factor- α and mortality in heart failure: a community study. *Circulation*. 2008; 118 (6): 625–631. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191.
29. An J.D., Zhang Y.P., Zhou J.H. [Levels of serum brain natriuretic peptide in children with congestive heart failure or with severe pneumonia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2006; 8 (3): 201–204 (in Chinese).
30. Porapakkham P., Porapakkham P., Zimmet H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (6): 507–514. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.35.

Received December 17, 2018