



Предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*

Подзолков В. И.¹, Тарзиманова А. И.¹, Пономарева Л. А.¹, Соколова Е. Е.¹, Чинова А. А.², Попова Е. Н.¹, Пономарев А. Б.¹, Лория И. Ж.¹, Варгина Т. С.¹, Сизова Ж. М.¹, Зискина Н. К.¹

Цель. Выявить предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

Материал и методы. В исследование включено 92 пациента с ХСН с промежуточной или низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и носкомиальной пневмонией. На основании микробиологического исследования мокроты или бронхоальвеолярного лаважа пациенты были разделены на 2 группы: в I группу были включены 51 больной с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, во II группу — 41 пациент с ХСН и пневмонией, вызванной другими возбудителями (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). За время пребывания в стационаре были оценены следующие ССО: смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз вен нижних конечностей.

Результаты. ССО достоверно чаще наблюдались у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa* — 30 (58,8%), чем у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *S. aureus* или *S. pneumoniae* — 5 (12,1%). В общем анализе крови у пациентов I группы выявлено снижение уровня гемоглобина до 114 [95; 133] г/л, при сравнении с больными II группы — 139 [118; 150] г/л ($p < 0,001$) и повышение уровня лейкоцитов $10,2 \times 10^9$ /л и $6,96 \times 10^9$ /л ($p < 0,001$). В биохимическом анализе крови у пациентов I группы обнаружено значимое увеличение С-реактивного белка (СРБ) 105 [60; 191] и 18 [14; 55,1] мг/л ($p < 0,001$). Пациенты с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, имели более распространенное поражение легких, чем пациенты с пневмонией другой этиологии.

Заключение. Наиболее значимыми предикторами развития ССО у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, являются: снижение ФВ ЛЖ $< 40\%$ (относительный риск (RR) 1,833; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,188-3,400; $p = 0,005$), лейкоцитоз $> 11 \times 10^9$ /л (RR 2,412; 95% ДИ: 1,399-4,158; $p = 0,048$), увеличение СРБ > 133 мг/л (RR 3,115; 95% ДИ: 1,611-6,025; $p < 0,001$) и гипопротейнемия < 57 г/л (RR 5,225; 95% ДИ: 1,249-21,854; $p = 0,012$).

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, пневмония, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзиманова А. И. — д.м.н., про-

фессор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Пономарева Л. А.* — ассистент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-3179-470X, Соколова Е. Е. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-4830-624X, Чинова А. А. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова, ORCID: 0000-0003-3720-451X, Попова Е. Н. — д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ORCID: 0000-0001-5164-4621, Пономарев А. Б. — к.м.н., доцент института клинической морфологии и цифровой патологии, ORCID: 0000-0002-1052-4620, Лория И. Ж. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8908-7381, Варгина Т. С. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0003-3076-4231, Сизова Ж. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-1242-7074, Зискина Н. К. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0009-0002-9057-7649.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): liubaronomareva18@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СРБ — С-реактивный белок, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, RR — относительный риск.

Рукопись получена 02.03.2024

Рецензия получена 11.03.2024

Принята к публикации 25.03.2024



Для цитирования: Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Пономарева Л. А., Соколова Е. Е., Чинова А. А., Попова Е. Н., Пономарев А. Б., Лория И. Ж., Варгина Т. С., Сизова Ж. М., Зискина Н. К. Предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5817. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5817. EDN PNNAGK

Predictors of cardiovascular events in patients with heart failure and *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia

Podzolkov V. I.¹, Tarzimanova A. I.¹, Ponomareva L. A.¹, Sokolova E. E.¹, Chinova A. A.², Popova E. N.¹, Ponomarev A. B.¹, Loria I. Zh.¹, Vargina T. S.¹, Sizova Zh. M.¹, Ziskina N. K.¹

Aim. To identify predictors of cardiovascular events (CVEs) in patients with heart failure (HF) and *P. aeruginosa* pneumonia.

Material and methods. The study included 92 patients with HF with mildly reduced or reduced ejection fraction and nosocomial pneumonia. Based on sputum or bronchoalveolar lavage microbiological examination, patients were divided into 2 following groups: group I — 51 patients with HF and *P. aeruginosa* pneumonia, group II — 41 patients with HF and pneumonia caused by other

pathogens (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). During the hospital stay, the following morbidities were assessed: cardiovascular death, acute coronary syndrome, non-fatal cerebrovascular accident, pulmonary embolism, lower extremity venous thrombosis.

Results. CVEs were significantly more often observed in patients with HF and *P. aeruginosa* pneumonia — 30 (58,8%) than in patients with HF and pneumonia caused by *S. aureus* or *S. pneumoniae* — 5 (12,1%). Complete blood count in

group I patients revealed a decrease in hemoglobin level to 114 [95; 133] g/l, when compared with patients in group II — 139 [118; 150] g/l ($p < 0,001$) and an increase in white blood cell count ($10,2 \times 10^9/l$ and $6,96 \times 10^9/l$, respectively ($p < 0,001$)). A biochemical blood test in group I patients revealed a significant increase in C-reactive protein (CRP) of 105 [60; 191] and 18 [14; 55,1] mg/l ($p < 0,001$). Patients with *P. aeruginosa* pneumonia had more widespread lung involvement than patients with pneumonia of other etiologies.

Conclusion. There are following most significant predictors of cardiovascular events in patients with HF and *P. aeruginosa* pneumonia: decreased LVEF $< 40\%$ (relative risk (RR) 1,833; 95% confidence interval (CI) 1,188-3,400; $p = 0,005$), white blood cell count $> 11 \times 10^9/l$ (RR 2,412; 95% CI 1,399-4,158; $p = 0,048$), CRP > 133 mg/l (RR 3,115; 95% CI 1,611-6,025; $p < 0,001$) and hypoproteinemia < 57 g/l (RR 5,225; 95% CI 1,249-21,854; $p = 0,012$).

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, pneumonia, heart failure, cardiovascular events.

Relationships and Activities: none.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A.I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Ponomareva L.A.* ORCID: 0000-0002-3179-470X, Sokolova E.E. ORCID: 0000-0002-4830-624X, Chinova A.A. ORCID: 0000-0003-3720-451X, Popova E.N. ORCID: 0000-0001-5164-4621, Ponomarev A.B. ORCID: 0000-0002-1052-4620, Loria I.Zh. ORCID: 0000-0001-8908-7381, Vargina T.S. ORCID: 0000-0003-3076-4231, Sizova Zh. M. ORCID: 0000-0002-1242-7074, Ziskina N.K. ORCID: 0009-0002-9057-7649.

*Corresponding author:
liubaponomareva18@yandex.ru

Received: 02.03.2024 **Revision Received:** 11.03.2024 **Accepted:** 25.03.2024

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Ponomareva L.A., Sokolova E.E., Chinova A.A., Popova E.N., Ponomarev A.B., Loria I.Zh., Vargina T.S., Sizova Zh. M., Ziskina N.K. Predictors of cardiovascular events in patients with heart failure and *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5817. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5817. EDN PNNAGK

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) достоверно чаще заболевают пневмонией, что приводит к декомпенсации ХСН, повторным госпитализациям и увеличивает риск летальности.
- *P. aeruginosa* относится к одному из самых распространенных возбудителей внутрибольничной инфекции, в особенности, среди полиморбидных пациентов.

Что нового?

- Были установлены наиболее значимые предикторы и их пороговые значения для развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

Возможный вклад в клиническую практику

- Мониторинг гемоглобина, воспалительных маркеров и общего белка позволит предупредить развитие ССО у пациентов с пневмонией *P. aeruginosa*.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Согласно продолжающимся популяционным исследованиям, влияние бронхолегочной инфекции имеет важное значение в развитии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ХСН. В исследовании McMurray JJ, et al. (2013) было показано, что у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ)

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients with heart failure (HF) are significantly more likely to develop pneumonia, which leads to decompensated HF, rehospitalizations and increases the risk of mortality.
- *P. aeruginosa* is one of the most common pathogens of nosocomial infections, especially among multi-morbid patients.

What might this study add?

- The most significant predictors and their threshold values for cardiovascular events (CVEs) in patients with HF and *P. aeruginosa* pneumonia were established.

How might this impact on clinical practice?

- Monitoring hemoglobin, inflammatory markers and total protein will help prevent cardiovascular events in patients with *P. aeruginosa* pneumonia.

левого желудочка (ЛЖ) перенесенная пневмония увеличивала риск развития летального исхода в 4,34 раза, а также приводила к более длительной декомпенсации ХСН [1].

Несмотря на достижения в создании новых антибактериальных препаратов, пневмония, названная сэром Уильямом Ослером "другом стариков", остается одним из самых тяжелых заболеваний среди ослабленных пациентов с коморбидными патологиями [2]. Возникновение пневмонии в 4 раза увеличивает риск ССО в течение первого месяца госпитализации и более чем в 100 раз в первые 3 дня после госпитализации [3].

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клиническая характеристика	I группа	II группа	p-value
Количество пациентов, n (%)	51 (100%)	41 (100%)	—
Возраст, лет	62 [48,0; 71,0]	65 [48,0; 74,0]	0,368
Мужчины, n (%)	26 (51%)	26 (63%)	0,232
Женщины, n (%)	25 (49%)	15 (36%)	0,232
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (67%)	26 (63%)	0,750
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	40 (78%)	31 (76%)	0,821
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	10 (20%)	6 (15%)	0,535
Сахарный диабет, n (%)	6 (12%)	10 (24%)	0,114
Ожирение, n (%)	31 (60%)	30 (73%)	0,194
ХБП, n (%)	20 (39%)	21 (51%)	0,252
ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (от 40% до 49%), n (%)	36 (70,5%)	37 (90%)	0,022
ХСН с низкой ФВ ЛЖ (<40%), n (%)	15 (29,5%)	4 (10%)	0,025

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

В большом проспективном обсервационном исследовании, включавшем 3921 пациента, госпитализированного с внебольничной пневмонией, у 315 (8%) больных были диагностированы несколько ССО во время госпитализации. Авторы показали, что факторами риска развития острых ССО являются: возраст старше 65 лет, ХСН, тахикардия, септический шок, мультилобарная пневмония, гипоальбуминемия <30 г/л и пневмококковая пневмония [4].

Патогенез развития ССО у пациентов с ХСН и пневмонией обусловлен системной воспалительной реакцией, повреждением эндотелия и развитием протромботической активности. Поскольку ССО чаще возникают после тяжелого течения инфекции, можно полагать, что вирулентность возбудителя и иммунный ответ вносят определенный вклад в их развитие [5].

В настоящее время имеются единичные клинические исследования, посвященные изучению роли пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, в развитии ССО у больных с ХСН. Учитывая высокую вирулентность бактерии, можно предположить, что пневмония, ассоциированная с *P. aeruginosa*, будет приводить к более тяжелым ССО, чем пневмония другой этиологии.

Цель исследования: выявить предикторы развития ССО у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

Материал и методы

В исследование включено 92 пациента с ХСН с промежуточной или низкой ФВ ЛЖ и нозокомиальной пневмонией, госпитализированных в клинику факультетской терапии № 2 УКБ № 4 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). На основании микробиологического исследования мокроты или бронхоальвеолярного лаважа пациенты были разделены на 2 группы:

в I группу были включены 51 больной с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, во II группу — 41 пациент с ХСН и пневмонией, вызванной другими возбудителями (*S. aureus*, *S. pneumoniae*). Критериями исключения были подтвержденная коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелая патология внутренних органов, онкологические заболевания, беременность.

Верификация ХСН проводилась на основании повышения уровня мозгового натрийуретического пептида >400 пг/мл (NT-proBNP) и данных эхокардиографии (ЭхоКГ) (наличия диастолической дисфункции миокарда или снижение ФВ ЛЖ <50%), что соответствует критериям диагноза ХСН в современных клинических рекомендациях [6]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовского Университета), протокол № 23-22 от 17.11.2022. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Пациенты I и II группы были сопоставимы по возрасту, полу, частоте встречаемости артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения, хронической болезни почек. У пациентов I группы достоверно чаще была диагностирована ХСН с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ, чем во II группе. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

За время пребывания в стационаре были оценены следующие ССО: смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром (ОКС), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз вен нижних конечностей. Медиана

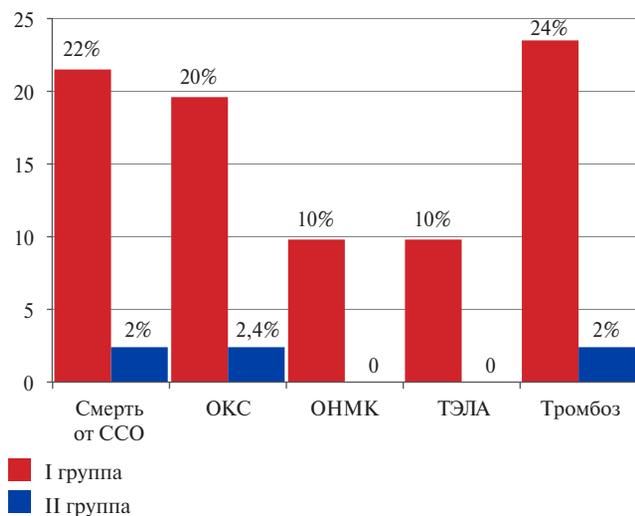


Рис. 1. Распространенность ССО в исследуемых группах.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии.

длительности наблюдения составила $20 \pm 2,3$ дней. Для диагностики ССО проводилось общеклиническое обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, коагулограмму и определение мозгового натрийуретического пептида, компьютерную томографию органов грудной клетки и головного мозга, спирометрию, пульсоксиметрию, трансторакальную ЭхоКГ, электрокардиографию, ультразвуковую доплерографию сосудов нижних конечностей.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы jamovi версии 2.0.1 для операционной системы macOS BigSur версии 11.5.2. Для представления количественных данных использовалась медиана с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Представление качественных переменных осуществлялось с помощью указания абсолютного числа и процентного соотношения (n, %). Сравнение количественных данных производилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей использовались точный критерий Фишера (при частоте ожидаемых явлений < 5), критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность (при частоте ожидаемых явлений 6-9) и критерий χ^2 Пирсона (при частоте ожидаемых явлений > 10). Для всех критериев использован уровень статистической значимости 5%, статистические различия признавались значимыми при $p < 0,05$. Многофакторный регрессионный логистический анализ применялся с целью определения прогностических маркеров развития событий. Для оценки чувствительности и специфичности маркера проводился ROC-анализ с использованием программного обеспечения MedCalc 22.019.

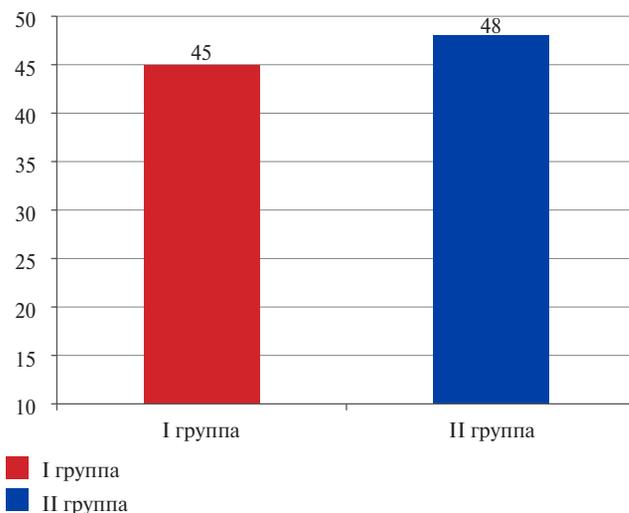


Рис. 2. Значение ФВ ЛЖ в исследуемых группах.

Результаты

ССО достоверно чаще наблюдались у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa* — 30 (58,8%), чем у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *S. aureus* или *S. pneumoniae* — 5 (12,1%). Смерть от сердечно-сосудистых причин была диагностирована у 11 (21,5%) пациентов I группы и у 1 (2,4%) больного II группы; ОКС — у 10 (19,6%) и 1 (2,4%) пациента, соответственно; ОНМК — у 5 (9,8%) больных I группы, во II группе ОНМК не было; ТЭЛА — у 5 (9,8%) пациентов в группе I, во II группе ТЭЛА не диагностировалась; тромбоз вен нижних конечностей достоверно чаще был диагностирован в I группе — 12 (23,5%), чем во II группе — 1 (2,4%) ($p < 0,05$), что представлено на рисунке 1.

В общем анализе крови у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, выявлено снижение уровня гемоглобина до 114 [95; 133] г/л, при сравнении с больными ХСН и пневмонией, вызванной *S. aureus* или *S. pneumoniae* — 139 [118; 150] г/л ($p < 0,001$); повышение уровня тромбоцитов 357×10^9 /л и 215×10^9 /л ($p < 0,001$) и лейкоцитов $10,2 \times 10^9$ /л и $6,96 \times 10^9$ /л ($p < 0,001$). В биохимическом анализе крови у пациентов I группы обнаружено значимое увеличение С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена в сравнении с аналогичными показателями во II группе: СРБ — 105 [60; 191] и 18 [14; 55,1] мг/л ($p < 0,001$), фибриноген — 5,4 [4; 7] и 3,4 [3; 4] г/л ($p = 0,006$), соответственно (табл. 2).

При проведении ЭхоКГ было установлено, что средние значения ФВ ЛЖ были снижены как у больных I группы — 45 [39,0; 54]%, так и во II группе — 48 [40; 59]%, но достоверно не различались (рис. 2).

Пациенты с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, имели более распространенное поражение легких, чем пациенты с пневмонией другой этиологии.

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований у пациентов I и II групп

Показатель	I группа	II группа	p-value
Гемоглобин, г/л	114 [95,3; 133]	139 [118; 150]	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	357 [244; 453]	215 [164; 276]	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,14 [3,16; 4,48]	4,52 [4,13; 5,17]	0,001
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	10,2 [8,50; 15,0]	6,96 [5,80; 9,10]	<0,001
СОЭ, мм/ч	46,5 [34,3; 62,0]	12,0 [9,75; 24,5]	<0,001
Общий белок, г/л	63 [56,0; 72,0]	70 [64,1; 74,0]	0,016
СРБ, мг/л	105 [57,75; 197]	18 [14; 55,1]	<0,001
Фибриноген, г/л	5,40 [3,80; 6,67]	3,38 [2,80; 4,35]	0,006

Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3

Поражение легких в исследуемых группах

	I группа	II группа	p-value
Количество пораженных сегментов легких, n	5 [3; 7]	2 [1; 3,5]	0,011
Дыхательная недостаточность			
1 степени	11 (21,5%)	9 (22%)	0,954
2 степени	6 (10%)	2 (10%)	0,962
3 степени	3 (6%)	0 (0%)	0,112
Спирометрия			
ОФВ1, %	83,0 [77,0; 95,0]	91,0 [66,0; 95,0]	>0,999
ЖЕЛ, %	90,0 [81,0; 103,0]	85,0 [74,0; 106,0]	0,628
ФЖЕЛ, %	92,0 [85,5; 112,0]	94,0 [80,0; 105,0]	0,764
Индекс Тиффно, %	79,0 [75,0; 90,5]	74,5 [71,0; 78,0]	0,368
Сатурация кислорода на воздухе (SpO_2), %	91 [89; 94]	94 [92; 95]	0,022

Сокращения: ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 4

Независимые предикторы развития ССО у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*

Показатель	RR	95% ДИ	p-value
Снижение гемоглобина	2,119	1,212-3,707	<0,001
Тромбоцитоз	3,216	1,453-7,118	0,001
Лейкоцитоз	2,412	1,399-4,158	0,048
Увеличение СОЭ	2,412	1,452-4,007	<0,001
Увеличение СРБ	3,115	1,611-6,025	<0,001
Гипопротеинемия	5,225	1,249-21,854	0,012
Увеличение фибриногена	1,847	1,035-3,296	0,020
Снижение ФВ ЛЖ <40%	1,833	1,188-3,400	0,005
Количество пораженных сегментов на МСКТ >3	2,871	1,383-5,960	0,045

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, RR — относительный риск.

Среднее количество пораженных сегментов легких было достоверно выше в I группе, чем во II группе (5 vs 2, $p=0,011$). Сатурация кислорода на воздухе (SpO_2) была достоверно меньше у пациентов I группы — 91 [89; 94], чем у больных II группы — 94 [92; 95], ($p=0,022$), при этом достоверных различий по показателям спирометрии обнаружено не было (табл. 3).

При проведении многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами развития ССО при пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, были снижение гемоглобина (относительный риск (RR) 2,119; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,212-3,707; $p<0,001$), тромбоцитоз (RR 3,216; 95% ДИ: 1,453-7,118; $p=0,001$), лейкоцитоз (RR 2,412; 95% ДИ: 1,399-4,158; $p=0,048$), уве-

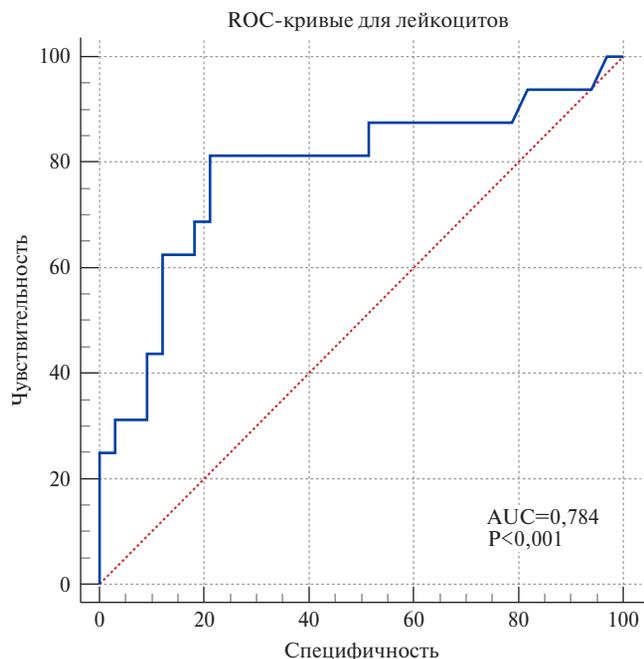


Рис. 3. ROC-кривая для прогнозирования развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* при повышении лейкоцитов $>11 \times 10^9/\text{л}$.

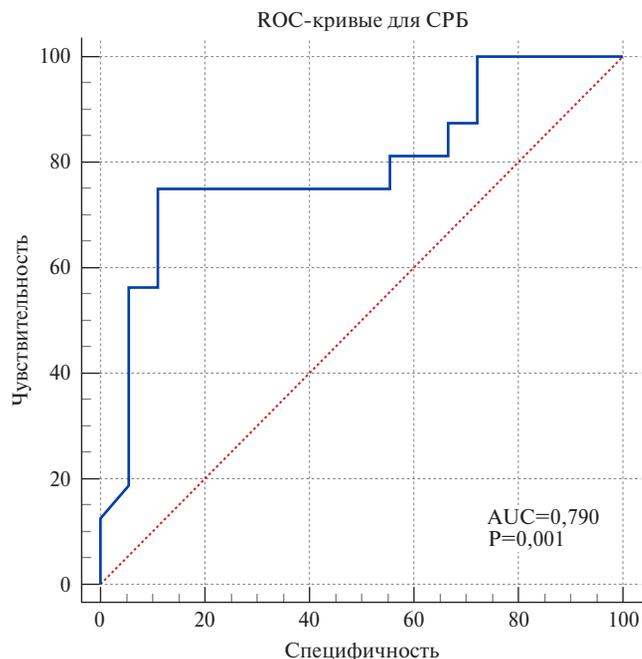


Рис. 4. ROC-кривая для прогнозирования развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* при увеличении концентрации СРБ $>133 \text{ мг/л}$.

Сокращение: СРБ — С-реактивный белок.

личение скорости оседания эритроцитов (RR 2,412; 95% ДИ: 1,452-4,007; $p < 0,001$), увеличение СРБ (RR 3,115; 95% ДИ: 1,611-6,025; $p < 0,001$), гипопроотеинемия (OR 5,225; 95% ДИ: 1,249-21,854; $p = 0,012$), увеличение фибриногена (RR 1,847; 95% ДИ: 1,035-3,296; $p = 0,020$), снижение ФВ ЛЖ $< 40\%$ (RR 1,833; 95% ДИ: 1,188-3,400; $p = 0,005$), количество пораженных сегментов на мультиспиральной компьютерной томографии > 3 (RR 2,871; 95% ДИ: 1,383-5,960; $p = 0,045$) (табл. 4).

Для определения пороговых значений маркеров возникновения ССО у больных с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, был выполнен ROC-анализ. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладали лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СРБ $> 133 \text{ мг/л}$, гипопроотеинемия $< 57 \text{ г/л}$ и снижение гемоглобина $< 110 \text{ г/л}$.

Лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/\text{л}$ с чувствительностью 81,2% и специфичностью 78,8% свидетельствует о высоком риске развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* (Area Under Curve, AUC=0,784) (рис. 3).

Увеличение СРБ $> 133 \text{ мг/л}$ с чувствительностью 75% и специфичностью 88,9% свидетельствует о высоком риске развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* (Area Under Curve, AUC=0,790) (рис. 4).

Гипопроотеинемия $< 57 \text{ г/л}$ обладает высокой диагностической ценностью для определения риска развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* с чувствительностью 92,3% и специфичностью 93,7% (Area Under Curve, AUC=0,957) (рис. 5).

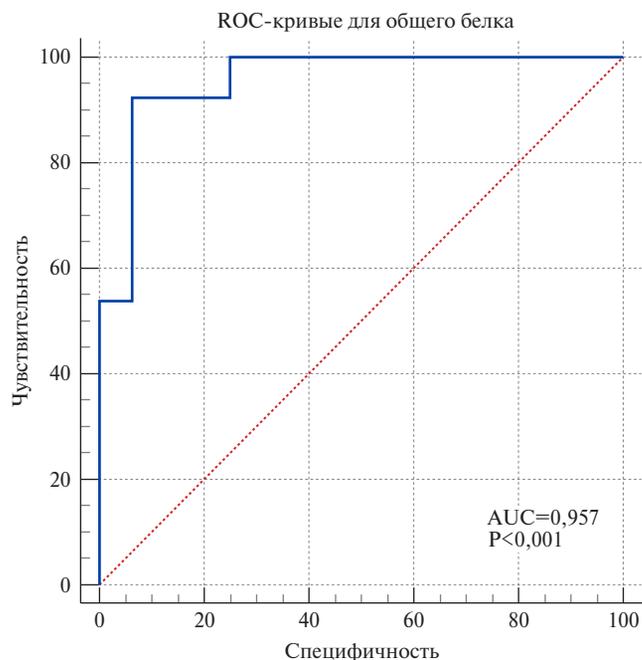


Рис. 5. ROC-кривая для прогнозирования развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* при снижении уровня белка плазмы крови $< 57 \text{ г/л}$.

Обсуждение

Большинство исследований, проведенных до настоящего времени, доказывает важное значение внебольничной пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, в возникновении ССО у коморбидных пациентов [7, 8].

Pseudomonas aeruginosa — один из самых распространенных возбудителей пневмонии и сепсиса в условиях стационара, уровень летальности которой достигает 30%. Инфекция *P. aeruginosa* характеризуется синдромом системного воспалительного ответа, экспрессией патоген-ассоциированных молекулярных фрагментов (PAMPs) и молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs), в кровеносное русло, что ведет к вторичным осложнениям, включая нарушение инотропной функции сердца. Циркулирующие эндотоксины и другие PAMPs/DAMPs активируют тромбоциты, приводя к прокоагулянтному состоянию. Данные патологические изменения увеличивают частоту сердечных сокращений и сосудистое сопротивление, что снижает сердечный выброс и кровоснабжение миокарда [9].

В нашем исследовании мы показали, что течение ассоциированной с *P. aeruginosa* пневмонии характеризуется высоким риском смерти от ССО, ОКС и тромбоза вен нижних конечностей. Нами было выявлено, что независимыми факторами высокого риска неблагоприятного прогноза у пациентов I группы были анемия, тромбоцитоз, увеличение уровня фибриногена. В исследовании Minandri F, et al. (2016) было показано, что *P. aeruginosa* поглощает железо для поддержания стабильного бактериального роста [10]. В специально воспроизведенной модели мышей инфекция *P. aeruginosa* приводила к развитию железодефицитной анемии в отличие от *S. pneumoniae* [11].

Тромбоциты и фибриноген являются маркерами инфекционно-воспалительного синдрома, и их повышенный уровень у пациентов с вызванной *P. aeruginosa* пневмонией по сравнению с группой пациентов с пневмонией, вызванной *S. aureus*, *S. pneumoniae*, предрасполагает к развитию тромбоэмболических осложнений. Состояние гиперкоагуляции наблюдается при пневмонии и коррелирует с уровнем эндотоксинов [12], а маркеры повышенной активности тромбоцитов связаны с развитием инфаркта миокарда у пациентов с пневмонией [13]. Hansen GM, et al. (2016) при исследовании тромбов коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST обнаружили ДНК *P. aeruginosa* [14].

В нашем исследовании было показано, что пневмония, вызванная *P. aeruginosa*, характеризуется более распространенным поражением легочной ткани. Многоочаговый характер поражения с формированием инфильтратов и ретикулярных изменений позволяет рассматривать поражение легких у больных во многом сходный с идиопатическими аналогами интерстициальной болезни легких, отличающийся развитием необратимого фиброза, длительно сохраняющейся активностью воспаления и фиброобразования на территории альвеолокапиллярной мембраны, что требует более длительного наблюдения и лечения данных больных.

Молекулярные механизмы повреждения миокарда *P. aeruginosa* до конца не ясны. Было показано, что индуктор ферроптоза доксорубин вызывал кардиомиопатию у мышей, а применение ингибитора ферроптоза ферростатина-1 уменьшало выраженность кардиомиопатии и увеличивало выживаемость у исследуемых животных. На данный момент ферроптоз изучен только у *P. aeruginosa* и *M. tuberculosis* [15]. Другой недавно открытый механизм *P. aeruginosa*-ассоциированного повреждения сердца связан с повышенной экспрессией кальпротектина. Kumar N, et al. (2023) обнаружили, что при инфекции *P. aeruginosa* увеличивается инфильтрация миокарда клетками иммунной системы и повышается уровень S100A8/A9 (кальпротектина) в крови. S100A8/A9 обеспечивает защиту от бактериальной инфекции, однако его избыточная выработка активирует иммунные реакции, что приводит к тяжелым ССО [9].

Заключение

Наиболее значимыми предикторами развития ССО у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, являются: снижение ФВ ЛЖ <40% (RR 1,833; 95% ДИ: 1,188-3,400; p=0,005), лейкоцитоз >11×10⁹/л (RR 2,412; 95% ДИ: 1,399-4,158; p=0,048), увеличение СРБ >133 мг/л (RR 3,115; 95% ДИ: 1,611-6,025; p<0,001) и гипопропротеинемия <57 г/л (RR 5,225; 95% ДИ: 1,249-21,854; p=0,012).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):1062-73. doi:10.1093/eurjhf/hft052.
- Zaytsev AA, Lihodiy VI, Kulagina IC. Antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in elderly patients during hospital stay. *Clinical gerontology.* 2018;24(11-12):13-7. (In Russ.) Зайцев А.А., Лиходий В.И., Кулагина И.Ц. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у пожилых в условиях стационара. *Клиническая геронтология.* 2018;24(11-12):13-7. doi:10.26347/1607-2499201811-12013-017.
- Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med.* 2011;8(6):e1001048. doi:10.1371/journal.pmed.1001048.
- Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F, et al. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2013;66(1):27-33. doi:10.1016/j.jinf.2012.09.003.
- Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2022;(1):6-35. (In Russ.) Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др.

- Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(1):6-35. doi:10.17116/anaesthesiology20220116.
6. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
 7. Tada A, Omote K, Nagai T, et al. Prevalence, Determinants, and Prognostic Significance of Hospital Acquired Pneumonia in Patients with Acute Heart Failure. *J Clin Med*. 2020;9(7):2219. doi:10.3390/jcm9072219.
 8. Aksenova AV, Shostak NA, Guseva OA. The post-streptococcal diseases in the clinical practice. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(2):39-43. (In Russ.) Аксенова А. В., Шостак Н. А., Гусева О. А. Постстрептококковые заболевания в клинической практике. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(2):39-43. doi:10.17116/otorino201681239-43.
 9. Kumar N, Pestrak MJ, Wu Q, et al. *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection results in S100A8/A9-dependent cardiac dysfunction. *PLoS Pathog*. 2023;19(8):e1011573. doi:10.1371/journal.ppat.1011573.
 10. Minandri F, Imperi F, Frangipani E, et al. Role of Iron Uptake Systems in *Pseudomonas aeruginosa* Virulence and Airway Infection. *Infect Immun*. 2016;84(8):2324-35. doi:10.1128/IAI.00098-16.
 11. Boshuizen M, van Bruggen R, Zaat SA, et al. Development of a model for anemia of inflammation that is relevant to critical care. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(Suppl 1):47. doi:10.1186/s40635-019-0261-2.
 12. Cangemi R, Della Valle P, Calvieri C, et al. Low-grade endotoxemia and clotting activation in the early phase of pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1465-71. doi:10.1111/resp.12854.
 13. Cangemi R, Casciaro M, Rossi E, et al. Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1917-25. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.985.
 14. Hansen GM, Belstrøm D, Nilsson M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Microcolonies in Coronary Thrombi from Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168771. doi:10.1371/journal.pone.0168771.
 15. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Ponomareva LA, et al. Ferroptosis-associated lesion as a potential target for cardiovascular disease: A review. *Ter Arkh*. 2022;94(12):1421-5. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Пономарева Л. А. и др. Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2022;16;94(12):1421-5. doi:10.26442/00403660.2022.12.201996.