

Уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели трехлетней выживаемости у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью и внебольничной пневмонией

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Медведев И. Д., Толмачева А. В., Косарева А. В., Шведов И. И.

Цель. Оценить влияние внебольничной пневмонии (ВП) на уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели отдаленной выживаемости у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В проспективное наблюдательное одноцентровое исследование включено 132 пациента (73 мужчины, 59 женщин), средний возраст — 72,3±12,1 лет, последовательно госпитализированных в УКБ № 4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с симптомами декомпенсации хронической сердечной недостаточности в период с марта 2018 по декабрь 2019гг. В основную группу включены 40 пациентов с клиническими и КТ-признаками ВП, в группу сравнения — 92 пациента без ее симптомов.

Результаты. Пациенты ХСН и ВП и ХСН без ВП были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести ХСН. ВП у большинства пациентов соответствовала критериям нетяжелой, средний балл по шкале CURB-65 = 1,55±0,73. Уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) пациентов ХСН с ВП (1188,9 [439; 2493] пг/мл) были незначимо выше, чем при ХСН без ВП (839,6 [413; 1900]) пг/мл ($p>0,05$). Аналогичная закономерность отмечена и для растворимого рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) (30,85 [12,8; 59,6] нг/мл vs 22,8 [15,2; 44,7] нг/мл, $p>0,05$). Уровень гаптоглобина у больных с ВП был значимо ниже — 732 [315; 1312] нг/л по сравнению с группой без ВП (1270 [902; 2022] нг/л), $p=0,0022$. Различий концентраций галектина-3, колекттина и гепсидина выявлено не было. Годичная летальность пациентов, перенесших ВП, составила 27,3%, без ВП — 7,2% ($p<0,001$), а трехлетняя — 44,9% и 21,4%, соответственно ($p=0,0004$). Повышенные уровни NT-proBNP и sST2, наряду с возрастом старше 75 лет и фракцией выброса левого желудочка <40%, являются дополнительными факторами неблагоприятного прогноза у больных ХСН и ВП.

Заключение. Наличие ВП у больных с ХСН не оказывает значимого влияния на показатели большинства кардиоспецифичных биомаркеров, но существенно ухудшает прогноз. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза у больных ХСН и ВП являются возраст старше 75 лет, фракция выброса левого желудочка <40%, повышенные значения NT-proBNP и sST2.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, внебольничная пневмония, биомаркеры, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Подзолков В. И. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Драгомирецкая Н. А. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-6531-6255, Медведев И. Д. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-4210-2841, Толмачева А. В. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6319-4162, Косарева А. В. — студентка ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0009-0009-7957-742X, Шведов И. И. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9722-6097.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

medvedev_i_d@staff.sechenov.ru

ВП — внебольничная пневмония, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST2 — рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2, sST2 — растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 01.04.2024

Рецензия получена 10.04.2024

Принята к публикации 19.04.2024



Для цитирования: Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Медведев И. Д., Толмачева А. В., Косарева А. В., Шведов И. И. Уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели трехлетней выживаемости у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью и внебольничной пневмонией. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5875. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5875. EDN PKVDGB

Levels of cardiac biomarkers and three-year survival rate in hospitalized patients with heart failure and community-acquired pneumonia

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Medvedev I. D., Tolmacheva A. V., Kosareva A. V., Shvedov I. I.

Aim. To evaluate the impact of community-acquired pneumonia (CAP) on the levels of cardiac biomarkers and long-term survival rate in patients with heart failure (HF).

Material and methods. The prospective observational single-center study included 132 patients (73 men, 59 women); mean age — 72,3±12,1 years, consecutively hospitalized at Clinical Hospital № 4 of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University with decompensated heart failure in the period from March 2018 to December 2019. The main (n=40) and comparison group (n=92) included patients with and without clinical and CT signs of CAP, respectively.

Results. Patients with HF and CAP and HF without CAP were comparable in sex, age, and severity of HF. CAP in most patients met the criteria for non-severe pneumonia (average CURB-65 score — 1,55±0,73). The levels of N-terminal pro-

brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with HF with CAP (1188,9 [439; 2493] pg/ml) were insignificantly higher than in patients with HF without CAP (839,6 [413; 1900]) pg/ml ($p>0,05$). A similar pattern was noted for the soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2) (30,85 [12,8; 59,6] ng/ml vs 22,8 [15,2; 44,7] ng/ml, $p>0,05$). The haptoglobin level in patients with CAP was significantly lower (732 [315; 1312] ng/l), compared to the group without CAP (1270 [902; 2022] ng/l, $p=0,0022$). No differences in the concentrations of galectin-3, copeptin and hepcidin were detected.

The one-year mortality rate of patients who underwent CAP was 27,3%, and without CAP — 7,2% ($p<0,001$), while the three-year mortality rate was 44,9% and 21,4%, respectively ($p=0,0004$). Elevated levels of NT-proBNP and sST2, along with age

over 75 years and left ventricular ejection fraction <40%, are additional factors of poor prognosis in patients with HF and CAP.

Conclusion. CAP in patients with HF does not have a significant effect on most cardiac biomarkers, but significantly worsens the prognosis. Independent factors of unfavorable prognosis in patients with HF and CAP are age over 75 years, left ventricular ejection fraction <40%, increased NT-proBNP and sST2 levels.

Keywords: heart failure, community-acquired pneumonia, biomarkers, prognosis.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Dragomiretskaya N.A. ORCID: 0000-0002-6531-6255, Medvedev I.D.* ORCID: 0000-0003-4210-2841,

Tolmacheva A.V. ORCID: 0000-0001-6319-4162, Kosareva A.V. ORCID: 0009-0009-7957-742X, Shvedov I.I. ORCID: 0000-0001-9722-6097.

*Corresponding author:
medvedev_i_d@staff.sechenov.ru

Received: 01.04.2024 **Revision Received:** 10.04.2024 **Accepted:** 19.04.2024

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Medvedev I.D., Tolmacheva A.V., Kosareva A.V., Shvedov I.I. Levels of cardiac biomarkers and three-year survival rate in hospitalized patients with heart failure and community-acquired pneumonia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5875. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5875. EDN PKVDGB

Ключевые моменты

- Внебольничная пневмония (ВП) является частой коморбидной патологией у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
- Наличие ВП у пациентов с ХСН не оказывает значимого влияния на показатели таких биомаркеров, как N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2), галектин-3, гепсидин, но сопровождается более низкими концентрациями гаптоглобина по сравнению с пациентами без ВП.
- ВП неблагоприятно влияет как на краткосрочный прогноз, увеличивая госпитальную смертность, так и на показатели трехлетней выживаемости у больных ХСН.
- Дополнительными факторами неблагоприятного прогноза у больных ХСН и пневмонией являются возраст старше 75 лет, фракция выброса левого желудочка <40%, повышенные уровни NT-proBNP и sST2.

Key messages

- Community-acquired pneumonia (CAP) is a common comorbid pathology in hospitalized patients with heart failure (HF).
- CAP in patients with HF does not have a significant effect on such biomarkers as N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2), galectin-3, hepcidin, but is accompanied by lower concentrations haptoglobin compared to patients without CAP.
- CAP adversely affects both the short-term prognosis, increasing inhospital mortality, and three-year survival rates in patients with HF.
- Additional factors for poor prognosis in patients with HF and pneumonia are age over 75 years, left ventricular ejection fraction <40%, elevated NT-proBNP and sST2 levels.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это синдром, развивающийся в результате систолической или диастолической дисфункции, протекающий в условиях дисбаланса нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и задержкой жидкости в организме [1]. Для подтверждения диагноза ХСН, а также оценки ее прогноза, используются анамнестические, клинические и инструментальные данные и лабораторные биомаркеры [1, 2].

Внебольничная пневмония (ВП) является закономерным осложнением левожелудочковой ХСН и представляет актуальную клиническую проблему [1, 3-5]. По данным Всероссийского регистра ОРАКУЛ-РФ,

в нашей стране более чем у 40% пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности, диагностируется ВП [6]. В материалах Согласованной позиции экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения (2016), подчеркивается, что сочетание ХСН и пневмонии у одного пациента способствует затруднению в диагностике и лечении из-за изменения типичной клинической картины, а также ухудшает прогноз и повышает вероятность неблагоприятного исхода, по сравнению с каждой нозологией в отдельности [7]. Летальность при ВП у пациентов с ХСН достигает 21,5-27,4%, что соответствует V классу (максимально неблагоприятному) по шкале PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) [3, 4]. Кроме того, течение ВП нередко сопровождается нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно, у пожилых людей, при этом деком-

пенсация или первичная манифестация сердечной недостаточности выявляется значительно чаще по сравнению с другими нарушениями (аритмиями, инфарктом миокарда (ИМ), стенокардией) [1, 3–5].

Однако, помимо клинической проблемы в виде сложностей диагностики, лечения и неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН и ВП, при планировании клинических исследований можно столкнуться с рядом методологических трудностей. Как правило, при создании модели неинфекционного заболевания признаки инфекционного воспаления являются критерием исключения пациента из выборки. ВП у пациентов с декомпенсацией ХСН является частым осложнением и в связи с этим может стать критерием исключения больных из исследования, из-за потенциального риска искажения результатов, особенно, в отношении некоторых биологических маркеров ХСН, являющихся острофазными показателями. В результате чего значимый пул пациентов рискует быть исключенным из анализа.

Что и определило цель данного исследования: оценить влияние пневмонии на уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели отдаленной выживаемости у больных ХСН.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное одноцентровое исследование включено 132 пациента (73 мужчины, 59 женщин), средний возраст — $72,3 \pm 12,1$ лет, последовательно госпитализированных в УКБ № 4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с симптомами декомпенсации ХСН в период с марта 2018 по декабрь 2019 гг. При включении пациентов в исследование использовались следующие критерии: наличие письменного информированного согласия, возраст не менее 18 лет, подтвержденный диагноз ХСН, установленный на основании анамнестических (сохранение симптомов не менее 6 мес.), клинических (оценка по шкале ШОКС не менее 7 баллов), лабораторных (N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл) и инструментальных (эхокардиография) данных в виде признаков систолической и/или диастолической дисфункции в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1]. Критериями исключения являлись отказ пациента от участия в исследовании, выявленные тяжелые сопутствующие заболевания, а именно — злокачественные образования (в т.ч. онкогематологические), острое или хроническое повреждение почек со снижением скорости клубочковой фильтрации ($\text{СКФ}_{\text{СКД-EPi}}$) <15 мл/мин/1,73 м²), анемия средней и тяжелой степени, острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 мес., наличие воспалительных заболеваний иных органов и систем, в т.ч. системных и аутоиммунных, беременность и период лактации.

Исследование было выполнено в соответствии со всеми стандартами, установленными Хельсинкской декларацией, и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), было получено его одобрение локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России. Всеми пациентами подписано информированное согласие.

В дополнение к общеклиническому обследованию в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с ХСН пациентам была проведена компьютерная томография грудной клетки в спиральном режиме на томографе TOSHIBA Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с толщиной среза 1 мм и определены показатели NT-proBNP, гаптоглобина, гепсидина и рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2) методом иммуноферментного анализа. Забор крови для определения биомаркеров проводился в первые сутки госпитализации. Диагноз ВП базировался на совокупности клинических, лабораторных и рентгенологических данных (по независимому заключению минимум двух рентгенологов), согласно рекомендациям Российского респираторного общества [4]. Диагноз анемии устанавливался в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2011 г): по уровню гемоглобина <130 г/л, для женщин <120 г/л¹.

На основании наличия или отсутствия у пациентов клинических и рентгенологических признаков застойной пневмонии было сформировано 2 группы — основная группа (40 пациентов с признаками застойной пневмонии) и группа сравнения (92 пациента с ХСН без ВП). На основании эпидемиологического анамнеза, особенностей клинкорентгенологической картины и бактериологического исследования мокроты, во всех случаях пневмония расценивалась как бактериальная. В период стационарного лечения все пациенты с установленным диагнозом ВП получали антибактериальную терапию парентеральными препаратами.

Статистическая обработка результатов проводилась программами Statistica 12.0 и Medcalc 20.218. Для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартное отклонение (σ); для переменных с ненормальным распределением — медиану, 25-й и 75-й перцентили — Me [Q25; Q75]. Достоверность различий средних значений оценивали с помощью t-критерия. Статистически значимым для всех используемых параметров принималось значение $p < 0,05$. В качестве первичной точки рассматривалась смерть от всех причин. Анализ выживаемости проводился с помощью

¹ World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. Geneva. 2011. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Пациенты с пневмонией, n=40	Пациенты без пневмонии, n=92	p
Возраст (лет) (M±σ)	70,59±10,71	74,2±12,7	0,281
Пол: М/Ж	29 (72,5%)/11 (28,5%)	44 (47,8%)/48 (52,2%)	0,028
ИМТ, кг/м ²	29,3 [25,7; 36,7]	31,3 [28,7; 34,7]	0,142
САД, мм рт.ст.	137,4 [120; 150]	134,4 [117,5; 150]	0,587
ДАД, мм рт.ст.	77,9 [70; 90]	78,6 [70; 90]	0,612
ЧСС, уд./мин	92 [81; 110]	80 [74; 90]	0,005
ФК NYHA, n (%)			0,422
III	30 (75%)	75 (81,5%)	
IV	10 (25%)	17 (18,5%)	
Асцит, n (%)	9 (22,5%)	13 (13,9%)	0,287
Шкала CURB-65, n (%)		—	
3 балла	3 (7,5%)		
2 балла	21 (55,2%)		
≤1 балл	16 (40%)		
Шкала CURB-65, баллы (M±σ)	1,55±0,73	—	
ГБ, n (%)	36 (90%)	89 (95,7%)	0,932
ОИМ в анамнезе, n (%)	25 (62,5%)	45 (48,9%)	0,155
НРС, n (%)	33 (82,5%)	57 (61,9%)	0,003
Из них ФП, n (%) всех НРС	30 (90%)	46 (80,7%)	
СД 2 типа, n (%)	10 (25%)	26 (28,3%)	0,124
БА, n (%)	1 (2,5%)	5 (5,3%)	0,396
ХОБЛ, n (%)	11 (27,5%)	33 (35,4%)	0,342
Анемия легкой степени, n (%)	9 (22,5%)	19 (20,4%)	0,816
ФВ ЛЖ, %	43 [38; 53,5]	48 [38; 56]	0,188
СДЛА, мм рт.ст.	48,5 [39,8; 61]	33 [21; 45]	0,0014
Лейкоциты, n×10 ⁹	7,65 [6,2; 9,9]	7,1 [5,7; 8,6]	0,122
Гемоглобин, г/л	137 [124; 152]	133 [124; 146]	0,329
СОЭ, мм/ч	20 [9; 26]	23 [12; 33]	0,914
СКФ _{СКД-ЕРІ} , мл/мин/1,73 м ²	48 [39,5; 57,4]	53 [41; 65]	0,088

Сокращения: БА — бронхиальная астма, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, НРС — нарушения ритма сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ по СКД-ЕРІ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений.

метода Каплана-Майера, для сравнения двух кривых использовался logrank test. Для определения прогностических маркеров наступления конечной точки применялся однофакторный и многофакторный регрессионный логистический анализ.

Результаты

При сравнении клинико-антропометрических показателей пациентов в группах было выявлено, что пациенты изучаемых групп были сопоставимы по возрасту, значению индекса массы тела, этиологическим факторам и степени тяжести ХСН (табл. 1).

В группе с ХСН и ВП преобладали мужчины, без ВП — женщины. У большинства пациентов обеих групп в качестве этиологического фактора ХСН выступала гипертоническая болезнь в сочетании с ишемической болезнью сердца, в т.ч. с перенесенным ИМ в анамнезе. У пациентов с ВП значимо чаще диагно-

стировались различные нарушения сердечного ритма, включая фибрилляцию предсердий.

В качестве некардиальных коморбидных заболеваний в обеих группах с одинаковой частотой встречались сахарный диабет 2 типа, анемия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (табл. 1).

На момент поступления в стационар пациенты обеих групп характеризовались тяжелым течением ХСН в виде III-IV функционального класса NYHA и отеочного синдрома. У 21 пациента (9 в группе ВП и 13 в группе сравнения) имелись клинические и инструментальные признаки асцита и анасарки. В связи с явлениями декомпенсации ХСН пациентам проводилась коррекция получаемой на догоспитальном этапе терапии ХСН в виде увеличения доз петлевых диуретиков, в т.ч. с переходом на парентеральный путь введения, назначения или увеличения доз ан-

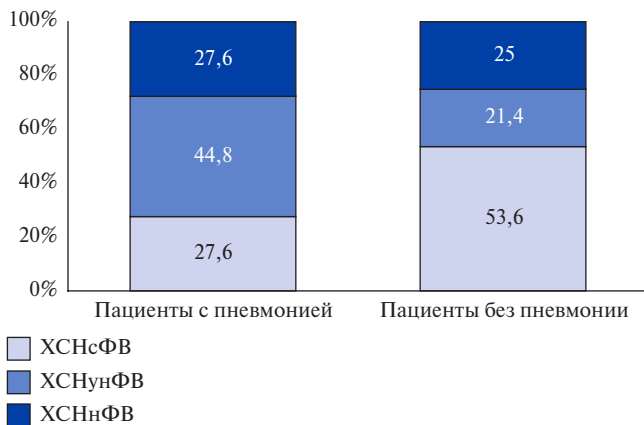


Рис. 1. Фенотипы ХСН по степени систолической дисфункции у больных с ХСН и ВП и ХСН без ВП.

Сокращения: ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно-сниженной фракцией выброса, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

тагонистов минералокортикоидных рецепторов, титрование доз бета-адреноблокаторов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Несмотря на отсутствие различий по степени тяжести ХСН и уровню фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии, в группах были выявлены различия в структуре фенотипов ХСН по ФВ. В основной группе преобладали пациенты с ХСН умеренно-сниженной ФВ, тогда как среди пациентов группы сравнения — ХСН с сохраненной ФВ (рис. 1). Доля больных с ФВ ЛЖ <40% в группах была сопоставимой.

ВП у большинства пациентов не соответствовала критериям тяжелой пневмонии, средний балл по шкале CURB-65 составил $1,55 \pm 0,73$. Лишь у 3 пациентов с ФВ ЛЖ <40% имелись признаки тяжелой ВП, потребовавшей их госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации. Несмотря на установленный диагноз ВП, результаты клинического анализа крови у пациентов обеих групп были сопоставимы и не имели значимых различий по уровню лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов.



Рис. 2. Структура пневмоний по локализации.

По данным рентгенологического исследования у подавляющего числа пациентов ВП была локализована в нижней доле правого или нижних долях обоих легких (рис. 2). Лишь у 1 пациента наблюдалось изолированное поражение нижней доли левого легкого.

Бактериологическое исследование мокроты позволило определить возбудителя и провести оценку антибиотикорезистентности у 10 (25%) пациентов. В посевах мокроты разных пациентов выявлялся рост *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, в подавляющем большинстве случаев наряду с патогенной определялась и условно патогенная флора. Столь низкий процент успешного бактериологического исследования можно объяснить отсутствием выделения мокроты частью пациентов, а также инициацией применения антибактериальных препаратов на догоспитальном этапе.

При анализе уровня исследуемых биомаркеров не было выявлено значимых различий концентраций NT-proBNP, ST2, галектина-3 и гепсидина в группах пациентов с застойной пневмонией и без нее ($p > 0,05$) (табл. 2).

Уровень гаптоглобина у пациентов с ХСН и ВП отличался значимо более низкими показателями по

Таблица 2

Уровень биомаркеров у пациентов ХСН с ВП и без ВП

Параметр	Пациенты с пневмонией, n=40	Пациенты без пневмонии, n=92	p
NT-proBNP, пг/мл	1188,9 [439; 2493]	839,6 [413; 1900]	0,165
Галектин-3, нг/мл	9,6 [7,2; 13,9]	8,9 [6,1; 10,7]	0,103
Гаптоглобин, нг/мл	732 [315; 1312]	1270 [902; 2022]	0,0022
sST2, нг/мл	30,85 [12,8; 59,6]	22,8 [15,2; 44,7]	0,877
Гепсидин, нг/мл	28,8 [21,1; 42,9]	24,5 [18,3; 47,7]	0,828

Сокращения: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2.

сравнению с группой без пневмонии. Несмотря на то, что концентрация NT-proBNP и растворимого рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) имела тенденцию к более высоким значениям у больных с ВП, различия не достигли уровня значимости ($p>0,05$).

Госпитальная летальность составила 4 (10%) пациента в группе ВП и 3 (3,2%) в группе сравнения ($p<0,05$). Среди больных 1 группы в 3 случаях причиной смерти была тяжелая пневмония с прогрессирующим увеличением объема поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии и нарастающая дыхательная недостаточность. Одним умершим был один из трех пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с индексом CURB-65 = 3 балла. Еще у 1 пациента с ВП и 3 пациентов без ВП смерть наступила от прогрессирующей декомпенсации ХСН с развитием полиорганной недостаточности.

Для определения влияния пневмонии на отдаленный прогноз методом logrank test был проведен анализ кривых Каплана-Майера, который показал, что годовая выживаемость пациентов, перенесших ВП, составила 72,4%, а без ВП — 92,8% ($p<0,001$), а трехлетняя — 55,1% и 78,6%, соответственно ($p=0,0004$) (рис. 3).

Всего за 3 года наблюдения первичной конечной точки достигло 38 пациентов: 18 из группы ВП и 20 из группы сравнения. Причинами смерти у 16 (42,1%) пациентов обеих групп были сердечно-сосудистые заболевания, из них у 11 (68,8%) — декомпенсация ХСН, у 4 пациентов — повторный ИМ и внезапная сердечная смерть, у 1 — тромбоз бедренной артерии с развитием влажной гангрены стопы. Некардиальные причины смерти были зарегистриро-

ваны у 22 (57,1%) пациентов, из них у 19 (86,4%) наблюдалось развитие пневмонии, в т.ч. ассоциированной с COVID-19, у 2 — онкологические заболевания, у 1 — желудочно-кишечное кровотечение.

На основании однофакторного регрессионного анализа установлено, что независимыми значимыми

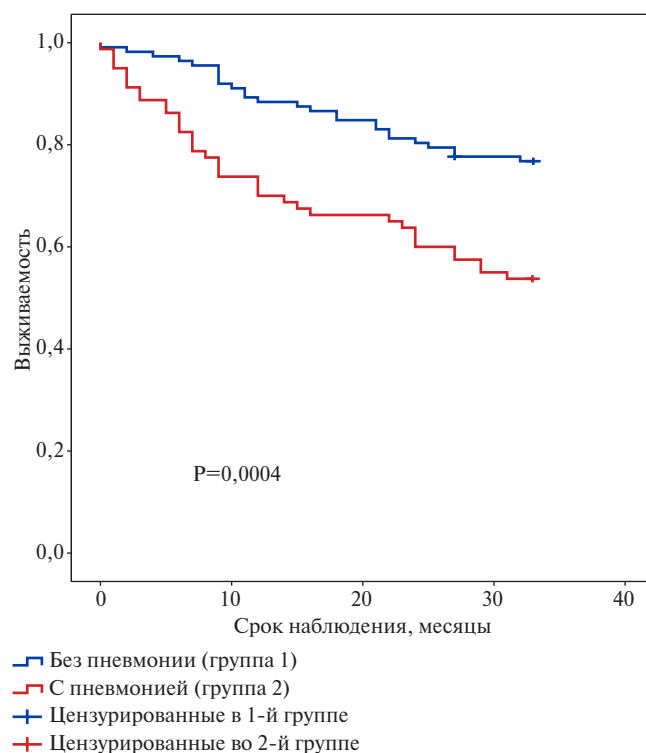


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов ХСН в зависимости от наличия пневмонии (для оценки различий использовался logrank test).

Таблица 3

Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении риска развития летального исхода

Факторы риска	ОР	95% ДИ	P
Возраст	1,024	0,999-1,049	0,060
Мужской пол	0,953	0,58-1,563	0,850
ИМТ	0,969	0,936-1,004	0,083
ФВ ЛЖ <40%	2,451	1,478-4,064	0,001
Пневмония	2,398	1,451-3,962	0,001
Анемия	1,633	0,926-2,882	0,090
СКФ _{СКД-EP}	0,991	0,975-1,007	0,246
NT-proBNP	1,0004	1,0002-1,0005	0,0001
sST2	1,009	1,003-1,015	0,003
Галектин-3	1,016	0,978-1,054	0,417
Гаптоглобин	1,000	1,000-1,000	0,740
Копептин	1,032	0,916-1,163	0,601
Гепсидин	1,000	1,000-1,000	0,270

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2.

Таблица 4

Результаты многофакторной регрессии Кокса в отношении риска развития летального исхода

	ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя	Верхняя	
Возраст >75 лет	1,031	1,004	1,058	0,022
Внебольничная пневмония	2,250	1,359	3,724	0,002
ФВ ЛЖ <40%	2,781	1,635	4,728	0,0001
Анемия	1,509	0,852	2,673	0,158
СКФ _{СКД-EPi}	1,002	0,983	1,022	0,804

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса.

Таблица 5

Результаты многофакторной регрессии Кокса (модель с маркерами) в отношении риска развития летального исхода

Факторы риска	ОШ	95% ДИ		P
		Нижняя	Верхняя	
Пол, муж	2,590	0,867	7,733	0,088
Возраст	1,009	0,964	1,055	0,708
sST2	1,010	1,003	1,017	0,005
NT-proBNP	1,001	0,999	1,002	0,320

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2.

предикторами развития летального исхода у больных ХСН являются: перенесенная внебольничная застойная пневмония, ФВ ЛЖ <40%, уровни NT-proBNP и ST2 (табл. 3).

В дальнейшем для проведения многофакторного регрессионного анализа было построено несколько прогностических моделей, которые включали как рутинные клинико-лабораторные показатели (табл. 4), так и биомаркеры, показавшие свою ценность по данным однофакторного анализа (табл. 5).

По данным многофакторного анализа факторами риска неблагоприятного исхода у больных ХСН являются возраст >75 лет (отношение шансов (ОШ) 1,031, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,004–1,058, $p=0,022$), ВП (ОШ 2,250, 95% ДИ: 1,359–3,724, $p=0,002$), ФВ ЛЖ <40% (ОШ 2,781, 95% ДИ: 1,635–4,728, $p=0,0001$) (табл. 5).

Добавление в модель исследуемых биомаркеров показало большую прогностическую значимость ST2 по сравнению с NT-proBNP в оценке риска неблагоприятного прогноза у больных ХСН и ВП (табл. 5).

Обсуждение

Основной целью нашего исследования было изучение влияния ВП на различные маркеры, применяемые для диагностики и прогнозирования ХСН, как относительно новые, так и включенные в клинические рекомендации [1].

На данный момент основными диагностическими и прогностическими маркерами ХСН принято считать натрийуретические пептиды, изучению которых посвящено множество исследований [2, 5, 8]. В нескольких ранее проведенных исследованиях по изучению влияния пневмонии на уровни натрийуретических пептидов были получены противоречивые результаты [9–11]. В ряде отечественных и зарубежных работ показана значимость NT-proBNP как маркера тяжести ВП и летальности от нее [9, 10]. В последние годы опубликован ряд исследований, доказавших ассоциацию повышенных концентраций NT-proBNP с неблагоприятными прогнозами при пневмониях, вызванных SARS-CoV2 [10, 11]. Следует отметить, что коронавирусная инфекция, в отличие от ВП бактериальной этиологии, является заболеванием с системным поражением различных органов и систем, в т.ч. сердечно-сосудистой, часто осложняется легочной гипертензией, тромбозом и тромбоэмболией легочных артерий [12]. В нашем исследовании медианные значения систолического давления в легочной артерии были значимо выше у пациентов 1 группы, что, вероятно, было обусловлено нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений в рамках имеющейся на момент обследования ВП.

Задачей нашего исследования являлась оценка значимости уровня NT-proBNP как маркера тяжести бактериальной пневмонии на фоне его хро-

нического повышения уровня, как маркера тяжести синергичного взаимодействия ВП и ХСН. Хотя в нашем исследовании не было обнаружено значимого влияния ВП на уровни NT-proBNP у больных с ранее установленным диагнозом ХСН, что сопоставимо с результатами Бобылева А. А. и др. (2019) и Калашниковой Н. М. (2023) [9, 11], по результатам однофакторного регрессионного анализа уровень NT-proBNP у больных с ХСН и ВП выступил в качестве значимого фактора долгосрочного неблагоприятного прогноза. При этом в многофакторной модели, включающей клиничко-анамнестические данные и показатели биомаркеров, прогностическая значимость NT-proBNP значительно уступала таковой sST2.

sST2 — относительно новый биомаркер, на уровень которого влияют воспаление, фиброз и миокардиальный стресс [13]. ST2 уже успел себя зарекомендовать как прогностический кардиобиомаркер и был включен в рекомендации АСА/АНА-2013 по аддитивной стратификации риска у пациентов с острой и хронической СН [14], но его активное изучение у коморбидных пациентов продолжается и в настоящее время. Результатами нашего исследования была подтверждена значимая негативная предикторная роль sST2 у больных с ХСН и пневмонией. Показательно, что sST2 зарекомендовал себя как фактор неблагоприятного прогноза и у больных с ХСН и пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV2 [11].

Единственным из всех определяемых нами биологически активных веществ, концентрация которого значимо различалась в группах пациентов с ХСН с пневмонией и без нее, но не влияла на прогноз, стал гаптоглобин — один из белков острой фазы, основная функция которого заключается в связывании свободного гемоглобина и гема с целью снижения их токсичности, а также стимуляция макрофагов и регуляция баланса Т-хелперов [2]. К настоящему времени опубликовано очень ограниченное число клинических исследований, посвященных изучению патофизиологических эффектов гаптоглобина у больных ХСН, и результаты их неоднозначны [2, 13]. Анализ полученных данных позволяет предполагать, что при хроническом течении ХСН концентрация гаптоглобина, как и других провоспалительных белков, увеличивается в рамках "метаболического" воспаления, в то время как при острых состояниях (пневмония, ИМ, острая сердечная недостаточность и пр.) его уровень снижается вследствие возможного повышенного потребления [2, 8, 11, 13].

Хорошо известно, что пневмония у больных ХСН является одновременно следствием и дополнительным фактором декомпенсации ХСН [1], а также фактором неблагоприятного прогноза. В нашем исследовании риски летального исхода при наличии ВП у больного с ХСН увеличились в 2,4 раза, что совпадает с результатами зарубежных и отечественных исследований [4-6, 9]. Так, *post hoc* анализ клинических исследований PARADIGM-HF и PARAGON-HF показал, что ВП на фоне ХСН приводила к увеличению риска летального исхода в 3-4 раза [3, 5], а по результатам исследования "ОРАКУЛ-РФ" относительный риск смерти больных с ХСН и фибрилляцией предсердий увеличивался в 1,22 раза по сравнению с пациентами без пневмонии [6]. Обращает на себя внимание тот факт, что пневмония, перенесенная больными с ХСН, оказывает негативное влияние как на краткосрочный прогноз пациентов, увеличивая госпитальную летальность, так и на трехлетнюю выживаемость, что ранее было отмечено в исследовании Полякова Д. С. и др. (2016) [15].

Перспективность изучения данной темы заключается в разработке теоретической базы для персонализированной оценки рисков неблагоприятного прогноза у больных с ХСН и ВП.

Ограничениями исследования являются одноцентровый характер исследования, небольшое количество наблюдений, отсутствие данных о возбудителях ВП у большинства пациентов и невозможность оценки взаимосвязи между типами патогенных микроорганизмов с течением и исходами заболевания, а также с уровнями изучаемых биомаркеров.

Заключение

Наличие ВП не только сопровождается увеличением госпитальной смертности у больных ХСН, но и является независимым значимым фактором риска неблагоприятного отдаленного прогноза. Негативное влияние ВП на показатели выживаемости, наряду с низкой ФВ, сохранялось в течение 3 лет наблюдения.

Наличие ВП у пациентов с ХСН не оказывает значимого влияния на показатели таких биомаркеров, как NT-proBNP, ST2, галектин-3, гепсидин, однако повышенные уровни NT-proBNP и sST2, наряду с возрастом старше 75 лет и ФВ ЛЖ <40%, являются дополнительными факторами неблагоприятного прогноза у больных ХСН и пневмонией.

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

Литература/References

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Kozhevnikova MV, Belenkov Yu N. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. Kardiologiya. 2021;61(5):4-16. (In Russ.) Кожевникова М. В., Беленков Ю. Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. Кардиология. 2021;61(5):4-16. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
- Shen L, Jhund PS, Anand IS, et al. Incidence and Outcomes of Pneumonia in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2021;77(16):1961-73. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.001.
- Avdeev SN, Dekhnich AV, Zaytsev AA, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Pulmonologiya. 2022;32(3):295-355. (In Russ.) Авдеев С. Н., Дехнич А. В., Зайцев А. А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(3):295-355. doi:10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355.
- Mancini D, Gibson GT. Impact of Pneumonia in Heart Failure Patients. J Am Coll Cardiol. 2021;77(16):1974-6. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.010.
- Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. Kardiologiya. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21.
- Chuchalin AG, Arutyunov GP, Sinopalnikov AI, et al. Expert consensus on treatment of pneumonia in patients with circulatory decompensation. Russian Heart Failure Journal. 2016;17(3):212-28. (In Russ.) Чучалин А. Г., Арутюнов Г. П., Синопальников А. И. и др. Согласованная позиция экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(3):212-28. doi:10.18087/rhfj.2016.3.2202.
- Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, et al. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(4):310-9. (In Russ.) Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Толмачева А. В. и др. Прогностическая значимость биомаркеров NTproBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4):310-9. doi:10.20996/10.20996/1819-6446-2023-2919. EDN: ZKXTXD.
- Bobylev AA, Rachina SA, Avdeev SN, Kozlov RS. Community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure: clinical manifestation and a diagnostic role of biomarkers. Pulmonology. 2019;29(4):391-402. (In Russ.) 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 сыровороточных биомаркеров в диагностике. Пульмонология. 2019;29(4):391-402. doi:10.18093/0869-0189-2019-29-4-391-402.
- Yoo J, Grewal P, Hotelling J, et al. Admission NT-proBNP and outcomes in patients without history of heart failure hospitalized with COVID-19. ESC Heart Fail. 2021;8(5):4278-87. doi:10.1002/ehf2.13548.
- Kalashnikova NM, Zaitsev DN, Govorin AV, et al. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 biomarkers in patients with post-myocardial infarction heart failure after a coronavirus infection. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(6):5216. (In Russ.) Калашникова Н. М., Зайцев Д. Н., Говорин А. В. и др. Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Российский кардиологический журнал. 2023;28(6):5216. doi:10.15829/1560-4071-2023-5216.
- Podzolkov VI, Ishina TI, Medvedev ID, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction as predictors of severe coronavirus infection. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(7):5481. (In Russ.) Подзолков В. И., Ишина Т. И., Медведев И. Д. и др. Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка — предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2023;28(7):5481. doi:10.15829/1560-4071-2023-5481.
- Grakova EV, Kopyeva KV, Teplyakov AT, et al. Role of fibrosis markers in assessing the risk of adverse cardiovascular events in patients with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):4753. (In Russ.) Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т. и др. Роль маркеров фиброза в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):4753. doi:10.15829/1560-4071-2022-4753.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FY, et al. Evaluation of the impact of community-acquired pneumonia on short-term and long-term prognosis in a patient with chronic decompensated heart failure. Ter Arkh. 2016;88(9):17-22. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю. и др. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2016;88(9):17-22. doi:10.17116/terarkh201688917-22.