

На правах рукописи

ЗОРЕ ОЛЬГА ТАИРОВНА

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ОПТИМИЗАЦИЯ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОГО ЗАСТОЯ И
ПНЕВМОНИИ**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель: **Кобалава Жанна Давидовна**
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты: **Малявин Андрей Георгиевич**
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры
фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Арутюнов Александр Григорьевич
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры
пропедевтики внутренних болезней педиатрического
факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени Н.И.
Пирогова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 30 июня 2021 года в _____ на заседании диссертационного совета ПДС
0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул.
Вавилова, д.61; ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека)
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул.
Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «__» _____ 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сердечная недостаточность (СН) – основная причина госпитализаций с высокой летальностью во всем мире (Ponikowski *et al.*, 2016; Benjamin *et al.*, 2017; Фомин *и соавт.*, 2016). Инфекции нижних дыхательных путей часто являются причиной декомпенсации СН. В свою очередь, СН является предрасполагающим фактором для развития пневмонии (Eurich *et al.*, 2017; Yeh *et al.*, 2019; Романова *и соавт.*, 2006; Jackson *et al.*, 2004). Согласно с результатами ряда крупных наблюдательных исследований, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) заболеваемость пневмонией значительно превышает общепопуляционные значения (Bottle *et al.*, 2014; O'Meara *et al.*, 2005; Kaplan *et al.*, 2002). В РФ частота выявления пневмонии у пациентов с ХСН достигает 31% (Арутюнов *и соавт.*, 2015). Среди внелегочных осложнений пневмонии особое место занимают поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) (Corrales-Medina *et al.*, 2012; Feldman *et al.*, 2016). По мнению ряда исследователей, дисфункция ССС является почти постоянным спутником пневмонии и развивается с первых часов заболевания (Cilli *et al.*, 2018; Vardeny *et al.*, 2009). Помимо взаимоотношения, существуют определенные сложности диагностики и лечения пневмонии при сопутствующей ХСН, а именно: неоднозначная интерпретация симптомов и признаков, ограничения рутинно выполняемой рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) в дифференциации легочной инфильтрации и легочного застоя, перегрузка объемом за счет инфузионной терапии, риск лекарственных взаимодействий и неблагоприятных побочных реакций. Дифференциальная диагностика декомпенсации кровообращения и пневмонии у лиц с ХСН является сложной кардиологической и терапевтической проблемой, решение которой требует поиска дополнительных инструментов. Биоимпедансный векторный анализ (БИВА) – неинвазивная методика, позволяющая оценить статус гидратации у больных ХСН (Massari *et al.*, 2016; Santarelli *et al.*, 2017), имеющий значение при планировании режима инфузионной терапии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких в РФ относительно новый диагностический метод, демонстрирующий высокую чувствительность и специфичность в выявлении пневмонии (Chavez *et al.*, 2014; Long *et al.*, 2017) и легочного застоя (Staub *et al.*, 2019; Maw *et al.*, 2019). К достоинствам УЗИ легких также можно отнести доступность, возможность проведения исследования у постели больного, относительно низкую стоимость и отсутствие лучевой нагрузки.

Степень разработанности темы. Несмотря на большую распространенность и высокую социальную значимость ассоциации ХСН и пневмонии, в российской и зарубежной литературе вопрос о дифференциации легочного застоя и пневмонии остается недостаточно освещенным. Классические лабораторные методы верификации воспалительного ответа при пневмонии у больных с ХСН малоинформативны ввиду снижения реактивности иммунной системы (Boyd *et al.*, 2011). Ведется поиск лабораторных маркеров, позволяющих эффективно выявлять воспаление у данного контингента пациентов. Работы, посвященные оценке значения С-реактивного белка (СРБ) при ассоциации ХСН и пневмонии, немногочисленны и противоречивы (Бобылев 2020; Joffe *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2013). Отсутствуют данные о диагностической ценности пресепсина у больных с пневмонией и ХСН. Сведения об использовании пресепсина как индикатора воспаления для диагностики пневмонии достаточно скудны, но позволяют предположить возможную ценность маркера (Ito *et al.*, 2020; Klouche *et al.*, 2016; Титова *и соавт.*, 2018). Значение натрийуретических пептидов у больных с пневмонией и ХСН остается неопределенным. Обсуждается возможность использования NT-proBNP при пневмонии в качестве прогностического маркера (Christ-Crain *et al.*, 2008). Рентгенография ОГК недостаточно информативна у лиц с ХСН, застой нередко маскирует пневмоническую инфильтрацию, либо ложно интерпретируются как пневмония (Lee *et al.*, 2013). По данным литературы, УЗИ легких обладает достаточно высокой диагностической точностью в верификации пневмонии и легочного застоя. БИВА эффективен для оценки и мониторинга застоя при ХСН. Однако

исследований, посвященных оценке данных методов у больных ХСН в ассоциации с пневмонией, не проводилось.

Цель исследования: у пациентов с ХСН выработать критерии дифференциальной диагностики пневмонии и легочного застоя.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клинические симптомы и признаки, выявляемые у пациентов с ХСН и пневмонией.

2. Исследовать возможности биомаркеров воспаления (СРБ, пресепсин, уровень лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови) и NT-proBNP для диагностики пневмонии у лиц с ХСН.

3. Охарактеризовать роль БИВА в оценке статуса гидратации при ХСН с подтвержденной и исключенной пневмонией.

4. Оценить чувствительность и специфичность УЗИ легких для выявления пневмонии и легочного застоя при сопутствующей ХСН в сравнении с рентгенографией и компьютерной томографией ОГК.

5. Определить частоту необоснованного назначения АБ и прямых затрат на антибактериальную терапию (АБТ) пациентов с ХСН и подозрением на пневмонию.

6. Исследовать влияние пневмонии на отдаленный прогноз у лиц с ХСН.

Научная новизна

В данном исследовании впервые выполнена оценка значения пресепсина для диагностики пневмонии при ХСН; показано отсутствие преимуществ маркера в верификации пневмонии у больных ХСН относительно СРБ.

Выявлено, что у больных ХСН значения NT-proBNP значимо выше при сопутствующей пневмонии.

Новыми являются данные о чувствительности и специфичности УЗИ легких, выполняемого по BLUE протоколу у пациентов с ХСН для дифференциации пневмонии и легочного застоя. Показана более высокая информативность метода в выявлении пневмонии по сравнению с

рентгенографией ОГК. Исследованы ассоциации УЗ признаков пневмонии и застоя у пациентов с ХСН.

Практическая значимость. При ХСН показана малая информативность таких симптомов и признаков как одышка, кашель и влажные хрипы в легких, низкая диагностическая ценность лейкоцитоза и нейтрофилеза для дифференциальной диагностики пневмонии и легочного застоя, что позволит адаптировать диагностические критерии пневмонии для данного контингента больных.

Среди исследованных маркеров воспаления, наиболее информативными при пневмонии у больных ХСН явились пресепсин и СРБ. Пресепсин не показал значимых преимуществ перед СРБ, ввиду чего его рутинное определение у больных ХСН с целью верификации пневмонии не рекомендовано.

Установлено, что у пациентов с подтвержденной пневмонией значения NT-proBNP были выше, чем у пациентов без пневмонии с аналогичной ФВ, что необходимо учитывать при оценке статуса СН.

УЗИ легких демонстрирует достаточно высокую чувствительность и специфичность в верификации пневмонии при ХСН, ввиду чего может быть использовано как дополнительный визуализирующий метод при недостаточной информативности рентгенографии ОГК и наличия ограничений для выполнения компьютерной томографии (КТ).

Положения, выносимые на защиту

1. По частоте выявления таких симптомов и признаков, как одышка, кашель, мелкопузырчатые влажные хрипы в легких, значимых отличий между группами не получено. Среди больных с подтвержденной пневмонией температура тела была достоверно выше и чаще выявлялась десатурация. В группе с исключенной пневмонией достоверно чаще наблюдался отечный

синдром и ортопноэ. Значения NT-proBNP были значимо выше в группе с пневмонией среди пациентов с СН с сохраненной и промежуточной ФВ.

2. Частота значимого лейкоцитоза и нейтрофилёза в группах достоверно не отличалась. Концентрация СРБ и пресепсина в группе с пневмонией была существенно выше, чем у лиц с декомпенсацией кровообращения.

3. По данным БИВА у большинства обследуемых выявлены признаки гипергидратации. По наличию и тяжести системного застоя значимых различий между группами не выявлено.

4. УЗИ легких демонстрирует достаточно высокую чувствительность и специфичность при верификации пневмонии при ХСН; самым частым ультразвуковым признаком пневмонии явилось наличие заднебоковой консолидации.

5. У лиц с ХСН без пневмонии выявлена высокая частота необоснованного назначения АБ, повлекшая увеличение затрат на лечение.

6. Частота летальных исходов через 12 мес. в группе с пневмонией значимо превосходила данные показатели в группе лиц с декомпенсацией ХСН и без пневмонии.

Внедрение в практику.

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева РУДН, а также в практическую работу кардиологических, терапевтических и реанимационных отделений ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и в присутствии сотрудников ГКБ им. В.В. Виноградова г. Москвы 26 июня 2020 года. Материалы работы доложены на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Вена,

2018, Афины 2019, онлайн 2020), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2018), Первой международной научно-практической конференции по медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению «Наука. Образование. Медицина. Производство. Долголетие» (S.E.M.P.L.) (Ялта, 2018), XXIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2019), Международной научной конференции 30th ECCMID 2020 (онлайн), конференции SCIENCE4HEALTH (Москва, 2020).

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 9 работ, из них 1 – в изданиях из перечня РУДН, 4 – в журналах, индексируемых в международных базах данных (WOS, Scopus).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 104 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, и списка литературы, включающего 27 отечественных и 203 зарубежных источников. Работа содержит 17 таблиц и 7 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Дизайн исследования. Работа выполнена на базе ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова» ДЗМ, при поддержке РФФИ в рамках научного гранта № 19-313-90058. В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование был включен 91 пациент (49,5% составили мужчины) с ранее верифицированной ХСН и предполагаемым клинически диагнозом внебольничной пневмонии (ВП) или нозокомиальной пневмонии (НП). На основании результатов КТ ОГК/рентгенографии ОГК пациенты были разделены на две группы (61 и 30 человек, соответственно): с верифицированной ВП/НП – группа 1, и без пневмонии – группа 2 (Таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n=61)	Группа 2 (n=30)	<i>p</i>
Мужской пол, n (%)	37 (60,7)	8 (26,6)	<0,05
Возраст, годы, Me (IQR)	73 [67; 82]	83 [76; 89]	<0,05
ИБС, n (%)	46 (75,4)	18 (60,0)	>0,05
ИМ в анамнезе, n (%)	33 (54,1)	13 (43,3)	>0,05
ГБ, n (%)	56 (91,8)	29 (96,7)	>0,05
ФП, n (%)	29 (47,5)	15 (50,0)	>0,05
СД, n (%)	22 (36,1)	16 (53,3)	>0,05
ОНМК, n (%)	11 (18,0)	3 (10,0)	>0,05
<i>Примечание.</i> Me – медиана; IQR – интерквартильный размах; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ФП – фибрилляция предсердий			

Не включали пациентов с предшествующими госпитализациями по любому поводу в течение 30 дней, с заболеваниями легких (муковисцидозом, интерстициальными заболеваниями легких, активным туберкулезом, острой тромбоэмболией легочной артерии, раком легкого или метастазами опухолей в легкие, тяжелой ХОБЛ), с острыми воспалительными заболеваниями, кроме пневмонии и инфекций верхних дыхательных путей, и иммунодефицитом любой этиологии. При включении в исследование, в первые 24 часа у пациента собирали анамнез, регистрировали демографические характеристики, данные о жалобах и симптомах, фармакотерапии, выполнялось физическое исследование, УЗИ легких, биоимпедансный векторный анализ (БИВА), а также забор образцов венозной крови для определения уровней СРБ, пресепсина, NT-proBNP. Регистрировались данные о рутинных лабораторных и инструментальных исследованиях, в том числе электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), рентгенографии ОГК и/или КТ ОГК, выполненные в сроки максимально приближенные к моменту включения.

Оценка статуса СН. Предшествующий анамнез ХСН выявлялся при анализе медицинской документации и опросе. Всем пациентам во время госпитализации выполнялась ЭхоКГ по стандартной методике на аппарате VIVID-7 (General Electric, США). Градация ХСН по ФВ выполнена в соответствии с рекомендациями ESC 2016 (при ФВ≤40% диагностировали СН со сниженной ФВ (СНнФВ), при ФВ 40-49% – СН с промежуточным значением ФВ (СНсрФВ), при ФВ≥50% – СН с сохраненной ФВ (СНсФВ)). Стадия ХСН

приведена по классификации Стражеско-Василенко, тяжесть ХСН оценивалась по NYHA.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определялся с помощью тест-системы для определения NT-proBNP PATHFAST на анализаторе PATHFAST методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (CLEIA) с диапазоном определений 15–30000 пг/мл. Референсные значения NT-proBNP составили 0-125 пг/мл. Проведена оценка долей, превышающих порог значения NT-proBNP 125 пг/мл и 300 пг/мл.

БИВА выполнялся для оценки статуса гидратации по биполярной методике на анализаторе биоимпедансном обменных процессов и состава тела ABC-01 «МЕДАСС».

Верификация и характеристика пневмонии. Диагноз пневмония был установлен в соответствии с критериями действующих клинических рекомендаций. Очаговые инфильтративные изменения легочной ткани были выявлены по данным КТ ОГК или рентгенографии ОГК независимо описанной двумя врачами рентгенологами при одностороннем поражении. Пневмония была исключена при отсутствии характерных изменений по данным КТ ОГК.

КТ ОГК проводилась на спиральном компьютерном томографе SOMATOM Emotion (General Electric, США), толщина среза – 5 мм, pitch – 1,5 по стандартному протоколу.

К внебольничной относили пневмонию, развившуюся вне стационара, либо диагностированную в первые 48 час. с момента госпитализации. НП диагностировали при возникновении первых симптомов через 48 час. и более после поступления в стационар. Пневмония (ВП и НП) расценивалась как тяжелая при выявлении дыхательной недостаточности (ДН), в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции. НП, с учетом длительности госпитализации до момента возникновения, классифицирована как ранняя (≤ 4 дней) и поздняя (≥ 5 дней). ДН была верифицирована с помощью пульсоксиметрии при уровне SpO₂ 95% и ниже в покое при дыхании атмосферным воздухом (Чучалин *и соавт.*, 2018; Гельфанд *и соавт.*, 2016).

Маркеры воспаления определяли из образцов сыворотки венозной крови, полученной в первые 24 ч. от момента включения, до начала АБТ.

Значения СРБ в сыворотке крови исследовали у всех больных нефелометрическим методом на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» модели BN Pro Spec производства Dade-Behring Marburg GmbH (Германия), с использованием реагентов компании Dade-Behring (Германия). Референсные значения СРБ составили 0-5 мг/л. Определены частоты превышения порогового значения СРБ 100 мг/л.

Уровень пресепсина определяли методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (CLEIA) тест-системой PATHFAST Presepsin на анализаторе PATHFAST. Диапазон определений 20–20000 пг/мл. Референсные значения составили 0-337 пг/мл.

УЗИ легких выполнялось в соответствии с BLUE протоколом (Lichtenstein D.A. *et al.*, 2008) на аппарате VIVID-7 (General Electric, США) конвексным датчиком, в двухмерном режиме, с глубиной сканирования от 5 до 10 см. Исследователь не был осведомлен о результатах КТ и рентгенографии ОГК. УЗИ проводилось по протоколу, включающему 16 зон и охватывающих всю поверхность грудной клетки. При отсутствии УЗ признаков пневмонии был использован протокол для выявления застоя с исследованием 8 зон передней и боковой поверхности грудной клетки. УЗ признаки и профили характерные для пневмонии и застоя представлены в Таблице 2.

Таблица 2 –УЗ профили пневмонии и застоя

	Профиль	Характеристика
Пневмония	PLAPS (Posterior-Lateral Alveolar/Pleural Syndrome)	Консолидация выявляется при сканировании заднелатеральных поверхностей в нижних отделах грудной клетки
	С	Консолидация локализована в передних отделах грудной клетки и/или в области верхушек
	А/В	Множественные В-линии локализованы не билатерально,

		над пораженным участком легкого
	B'	Множественные В-линии Отсутствие признака скользящего легкого
Застой	B+	Множественные В-линии визуализируются билатерально. Признак скользящего легкого присутствует

Долгосрочный прогноз оценивали с помощью телефонных контактов через 12 месяцев после включения. Регистрировали эпизоды декомпенсации ХСН, потребовавшие повторной госпитализации или увеличения дозы диуретика и смерть от любых причин. По окончании наблюдения получены данные о 42 (46,2%) пациентах.

Расчет затрат, связанных с необоснованным назначением АБТ пациентам с неподтвержденным диагнозом пневмонии, осуществлялся по стоимости АБ терапии, проводимой в стационаре. Потенциальные затраты при использовании оригинальных препаратов оценивались по средней рыночной цене соответствующего препарата (источник – www.pharmindex.ru, период проведения анализа – февраль 2019 г.). При расчете затрат на АБ терапию учитывалась стоимость лекарственного средства, местного анестетика, инфузионных растворов, шприцев, игл и систем для инфузий.

Статистическая обработка данных. Ввод информации и статистический анализ проводились с использованием Microsoft Excel 16.37 и статистического пакета Statistica 8.0 (StatSoft.Inc.). Проверка гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения, использовался критерий Манна-Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Способность СРБ и пресепсина верифицировать пневмонию у

лиц с ХСН оценивалась методом анализа ROC-кривых (Receiver Operation Characteristic curves). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика ХСН и пневмонии.

Характеристика изучаемой популяции по статусу ХСН представлена в

Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по ФК, стадии ХСН и ФВ ЛЖ

Характеристика		Группа 1 (n=61)	Группа 2 (n=30)	<i>p</i>
ФК ХСН НУНА, n (%)	I	2 (3,3)	2 (6,7)	<0,05
	II	16 (26,2)	2 (6,7)	<0,05
	III	34 (55,7)	17 (56,7)	>0,05
	IV	9 (14,8)	9 (30)	<0,05
Стадия ХСН, n (%)	1	7 (11,4)	1 (3,3)	<0,05
	2А	23 (37,7)	6 (19,4)	<0,05
	2Б	31 (50,8)	23 (74,2)	<0,05
ФВ ЛЖ, n (%)	<40%	16 (26,2)	3 (10)	<0,05
	40-49%	25 (40,9)	7 (23,3)	<0,05
	>50%	20 (32,9)	20 (66,7)	<0,05

Характеристика пневмонии у пациентов, включенных в исследование, представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристики пациентов с пневмонией

Характеристика	Нетяжелое течение	По времени возникновения		Дыхательная недостаточность (SpO ₂ <95%)
		Ранняя (≤4 дней)	Поздняя (≥5 дней)	
Внебольничная пневмония (n=54)	51 (94,4%)	-	-	30 (55,6%)
Нозокомиальная пневмония (n=7)	5 (71,4%)	0	7 (100%)	4 (57,1%)

В группе 1 преобладали больные с ВП. По срокам развития все случаи НП отнесены к поздней; тяжелое течение заболевания чаще встречалось при НП.

Характеристика клинических симптомов и признаков, выявленных у пациентов с ХСН и пневмонией и данные лабораторного обследования.

Основные симптомы, характерные для ХСН и пневмонии, и данные обследования изложены в Таблице 5.

Таблица 5 – Симптомы и признаки ХСН и пневмонии

Характеристика	Группа 1 (n=61)	Группа 2 (n=30)	<i>p</i>
Появление/усиление одышки, n (%)	55 (90,1)	26 (86,6)	>0,05
Ортопноэ, n (%)	25 (41,0)	19 (63,3)	<0,05
Появление/усиление кашля, n (%)	38 (62,3)	23 (76,7)	>0,05
Отеки н/конечностей, n (%)	31(50,8)	22 (73,3)	<0,05
Влажные хрипы, n (%)	52 (85,2)	23 (76,7)	>0,05
Гепатомегалия, n (%)	21 (34,4)	13 (43,3)	>0,05
Гепатоюгулярный рефлюкс, n (%)	12 (19,6)	8 (26,7)	>0,05
Т тела (С ⁰)	38,0[36,6; 38,6]	36,6[36,4;37,0]	<0,05
SpO ₂ (воздух) %	94,0 [94,0;96,0]	95,0[94,0;96,0]	>0,05
SpO ₂ <95%, n (%)	34 (55,7)	9 (30,0)	<0,05
САД (мм. рт. ст.)	134 [126;144]	142 [132;146]	>0,05
ДАД (мм. рт. ст.)	80 [76; 90]	90 [80;94]	>0,05
ЧСС (в мин.)	108 [86;110]	98 [79;105]	>0,05
ЧДД (в мин.)	22 [20;24]	22,0 [20;22]	>0,05

В группе с декомпенсацией ХСН достоверно чаще встречались отечный синдром и ортопноэ. Температура тела, напротив, была достоверно выше среди больных с подтвержденной пневмонией.

Результаты рутинного лабораторного обследования и распределение по категориям СКФ представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Данные общего лабораторного обследования

Показатель	Группа 1 (n=61)	Группа 2(n=30)	<i>p</i>
Гемоглобин (г/л)	105 [90; 114]	100 [87; 108]	>0,05

Тромбоциты ($\times 10^9$)		227 [210;258]	220 [215; 260]	>0,05
Креатинин (мкмоль/л)		120 [100;150]	118 [98;140]	>0,05
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)		50,8[40,8;58,4]	44,7 [39,2;53,7]	>0,05
Категория СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	C1 (>90)	14 (22,0%)	3 (10%)	>0,05
	C2 (60-89)	3 (4,9%)	2 (6,7%)	>0,05
	C 3a (45-59)	19 (31,1%)	12 (40,0%)	>0,05
	C 3б (30-44)	21 (34,4%)	14 (46,7%)	>0,05
	C4 (15-29)	1 (1,6%)	2 (6,7%)	>0,05
	C5 (<15)	3 (4,9%)	3 (3,3%)	>0,05

В общем анализе крови отмечается тенденция к снижению уровня гемоглобина в группах относительно референсных значений.

В обеих группах распространено снижение фильтрационной способности почек с существенным преобладанием категорий C3a и C3б.

Частоты отклонений от референсных значений основных биохимических параметров в сыворотке крови приведены в Таблице 7.

Таблица 7 – Частоты превышения пороговых значений для биохимических показателей

Показатель	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	<i>p</i>
Глюкоза > 6,1 ммоль/л	20 (32,0%)	14 (46,7)	>0,05
Общий билирубин > 21 мкмоль/л	4 (6,6%)	10 (7,0%)	>0,05
АЛТ >50 Е/л	11 (18,0%)	5 (16,7%)	>0,05
АСТ >50 Е/л	13 (21,3%)	6 (20%)	>0,05
Мочевина >7,2 ммоль/л	25 (40,9%)	12 (40,0%)	>0,05
Общий белок < 66 г/л	11 (18,0%)	7 (23,3%)	>0,05

При сравнении частот отклонений от референсных значений основных биохимических параметров в сыворотке крови значимых различий между группами не выявлено. Наиболее часто встречающимися отклонениями в обеих группах явились повышение уровня сывороточной глюкозы и мочевины.

Значения NT-proBNP в исследуемой популяции значимо отличались между группами (Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика значений NT-proBNP

Показатель		Группа 1 (n=61)	Группа 2 (n=30)	<i>p</i>
Nt-proBNP, пг/мл		4098,0[2406,0;6545,0]	2046,0[1440,0;4813,0]	<0,05
Nt-proBNP, n (%)	>125 пг/мл	61 (100%)	28 (93,3%)	
	>300 пг/мл	61 (100%)	27 (90,0%)	
Nt-proBNP, пг/мл	ФВ <40%	5146,0[2649,0;9380,0]	5446,0[140,0; 5990,0]	>0,05
	ФВ 40-49%	4288,0 [2793,0; 5004,0]	2200,0[1815,0; 2293,0]	<0,05
	ФВ >50%	3515,0 [750,0; 4813,0]	1812,0[649,0; 3380,0]	<0,05

Медианы значений NT-proBNP были выше в группе с пневмонией у пациентов с промежуточной и сохраненной ФВ.

Характеристика статуса гидратации по данным БИВА.

Результаты БИВА по оценке статуса волемии представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика статуса гидратации по данным БИВА

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=20)	<i>p</i>
Нормоволемиа, n (%) < 50 перцентиль	4 (13,3%)	3 (15%)	>0,05
Гиперволемиа, n (%)	26 (86,7%)	17 (85%)	>0,05
Легкий застой, n (%) 50-75 перцентиль	0	1 (5%)	>0,05
Умеренный застой, n (%) 75-90 перцентиль	13 (43,3%)	7 (35%)	>0,05
Выраженный застой, n (%) >90 перцентиль	13 (43,3%)	9 (45%)	>0,05

Гиперволемиа выявлена у 86,7% и 85,0% больных в группе 1 и 2, соответственно. По наличию и выраженности системного застоя, значимых различий между группами не выявлено.

Возможности биомаркеров воспаления для диагностики пневмонии у лиц с ХСН.

Данные о количестве лейкоцитов, нейтрофилов, концентрации СРБ и пресепсина в сыворотке крови и частот превышения пороговых значений представлены в Таблице 10.

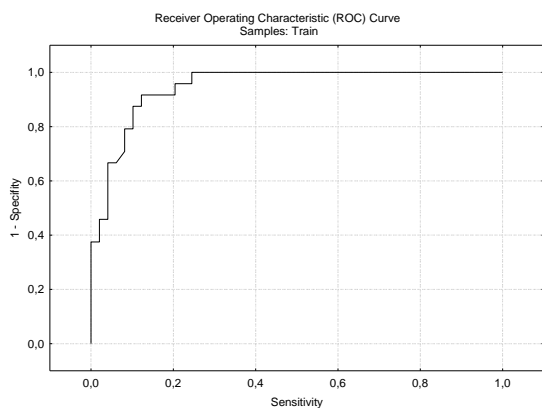
Таблица 10 – Биомаркеры воспаления

Показатель	Группа 1 (n=61)	Группа 2 (n=30)	<i>p</i>
Лейкоциты, $\times 10^9$	9,5 [7,4; 11,4]	7,6 [5,5; 10,2]	<0,05
Превышение значения $>10,0 \times 10^9$, n (%)	27 (44,3%)	8 (26,7%)	>0,05
Нейтрофилы (абсолютное значение)	6,05 [5,1; 8,4]	5,25 [3,8; 7,3]	>0,05
Превышение значения $>5,5 \times 10^9$, n (%)	26 (65%)	14 (50%)	>0,05
СРБ (мг/л)	119,0 [54,3;187,0]	17,0 [7,2; 45,0]	<0,05
Превышение значения >100 мг/л (%)	39 (63,9)	0	<0,05
Пресепсин, пг/мл	300,0 [179,0; 429,0]	147,0 [101,0;182,0]	<0,05
Превышение значения >200 пг/мл, n (%)	40 (65,0%)	7 (23,3%)	<0,05
Превышение значения >1000 пг/мл, n (%)	2 (3,3%)	0	>0,05

При сравнительной оценке долей, превышающих рекомендованный пороговый уровень лейкоцитоза при пневмонии в общей популяции $>10,0 \times 10^9$, значимых различий между группами не выявлено. Сравнение по долям и медианам абсолютного числа нейтрофилов также не показало значимых различий.

При сравнении медиан концентраций СРБ и частот превышения значений >100 мг/л, более высокие значения маркера выявлены у больных с пневмонией.

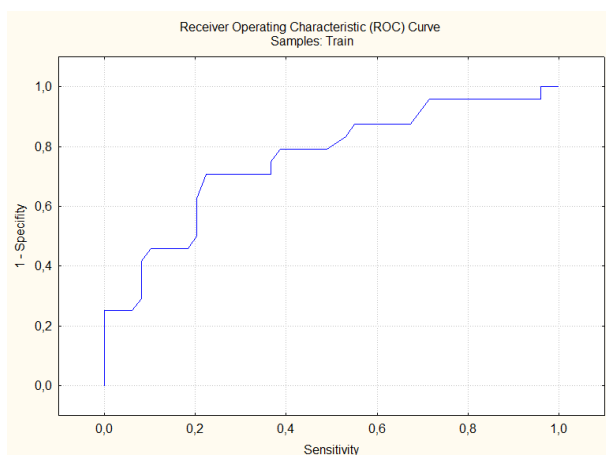
Концентрация пресепсина в группе с верифицированной пневмонией была значимо выше. При сравнении частот превышения порога концентрации маркера более 200 пг/мл между группами были получены значимые различия.



AUC = 0,72

95% ДИ 0,62-0,83 ($p=0,0474$)

Рисунок 1– ROC-кривая. Диагностическая точность значений сывороточного СРБ при верификации пневмонии у лиц с ХСН



AUC = 0,75

95% ДИ 0,62-0,83 ($p=0,0486$)

Рисунок 2 – ROC-кривая. Диагностическая точность значений пресепсина при верификации пневмонии у лиц с ХСН

Эффективность СРБ и пресепсина для верификации пневмонии у лиц с ХСН оценена с помощью регрессионного анализа и построения ROC-кривых (Рисунок 1, 2).

Оба маркера продемонстрировали умеренную диагностическую точность для верификации пневмонии у лиц с ХСН.

Оценка диагностической ценности УЗИ легких для выявления пневмонии и легочного застоя.

По данным лучевых методов в группе с пневмонией у 16/61 (26,2%) выявлена двусторонняя локализация процесса, у 45/61 (73,8%) – односторонняя. При одностороннем поражении изменения чаще локализовались в правом легком 37/61 (60,7%). Частота выявления плеврального выпота в группе с пневмонией составила 10/61 (16,4%), в группе

с исключенной пневмонией –10/30 (33,3%). У 60/61 (98,4%) пациентов с пневмонией изменения в легких представлены консолидацией, у одного больного, по данным КТ ОГК, описано сочетание паттерна матового стекла и консолидации.

Результаты УЗ диагностики пневмонии были сопоставлены с данными КТ и рентгенографией ОГК. Чувствительность и специфичность УЗИ легких в верификации пневмонии у лиц с ХСН составила 92% и 70% соответственно, превышая показатели рентгенографии ОГК (Рисунок 3).

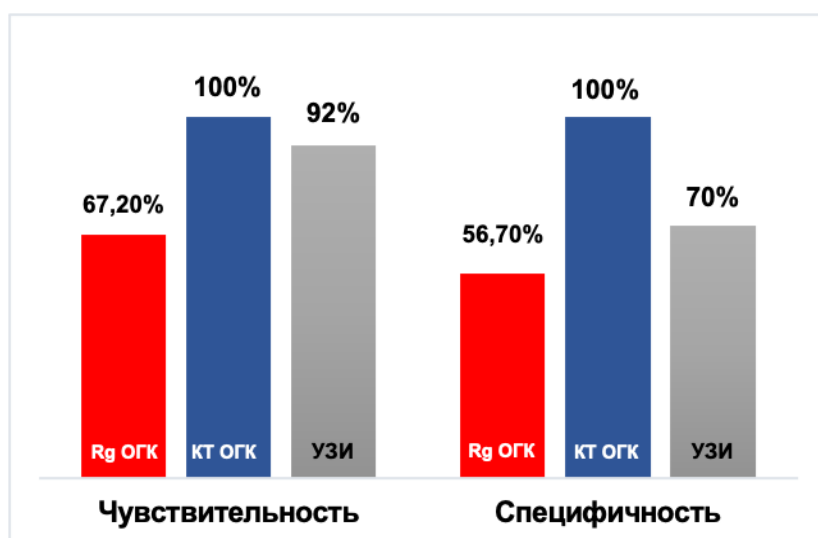


Рисунок 3 –Чувствительность и специфичность УЗИ легких в сравнении с КТ и рентгенографии ОГК

В группе с пневмонией самыми распространенными признаками, выявляемыми при УЗИ, явились: сочетание профиля PLAPS и B+ – у 67,2%, изолированно профиль PLAPS – у 11,5%, сочетание профиля PLAPS и профиля B’– у 9,8% пациентов. Признаки застоя в легких, по данным УЗИ, в группе 1 выявлены у 46/61 (75,4%) пациентов. В группе без пневмонии, самым распространенным УЗ паттерном явился профиль B+, верифицированный у 70,0% обследуемых. УЗ признаки застоя (B+) в группе 2 выявлены у 26/30 (86,7%) обследуемых (Рисунок 4).

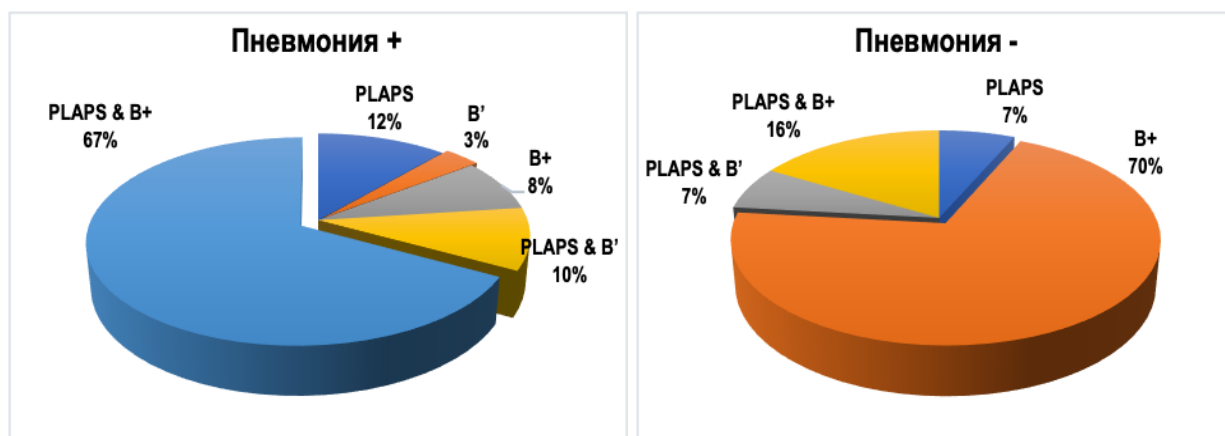


Рисунок 4 – Распределение УЗ профилей в группах.

Частота ложной диагностики пневмонии при УЗИ составила 30,0% (9/30). Известно, что у данной группы пациентов был обнаружен плевральный выпот. Наличие компрессионного ателектаза приводило к избыточной диагностике пневмонии. Ложно отрицательные результаты УЗИ получены при прикорневой локализации инфильтрации у 2/61 (3,3%) пациентов.

Необоснованная антибиотикотерапия и связанные с ней экономические затраты.

В группе пациентов с исключенной пневмонией частота назначения антибиотиков составила 70% (21/30). Выполнена оценка продолжительности и стоимости АБТ по данным из медицинской документации. Медиана продолжительности АБТ составила 7 дней. Фактические затраты на необоснованную антибиотикотерапию в группе составили 19315,2 руб. Медиана стоимости АБТ в течение суток для одного пациента составила 245,6 [113,0; 310,5] руб. Возможные затраты, при использовании оригинальных препаратов, составили 110848,00 руб., с медианой затрат на одного пациента в сутки 1126,0 [854,5; 1340,0] руб.

Влияние пневмонии на отдаленный прогноз у лиц с ХСН.

Через 12 месяцев после выписки были получены сведения о повторных госпитализациях и летальных исходах (Таблица 11).

Таблица 11 –Исходы через 12 месяцев

Исход	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=12)	<i>p</i>
Повторные госпитализации	6 (20%)	6 (50%)	<0,05
Смерть	9 (30%)	2 (16,7%)	<0,05

Частота летальных исходов в группе с пневмонией составила 30% (9/30), превосходя значения, полученные в группе, не перенесших пневмонию.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто выявляемыми симптомами и признаками пневмонии и декомпенсации кровообращения у лиц с ХСН явились одышка (90,1%/86%), кашель (62,3%/76,7%), мелкопузырчатые влажные хрипы (85,2%/76,7%). Между группами по частоте выявления данных симптомов не получено значимых различий. В группе лиц без пневмонии достоверно чаще наблюдался отечный синдром (50,8%/73,3%) и ортопноэ (41,0%/63,3%). Температура тела была достоверно выше среди больных с подтвержденной пневмонией (38,0⁰ С/36,6⁰ С). Ложное подозрение на пневмонию чаще возникало у лиц более старшего возраста.

2. Значения NT-proBNP были значимо выше в группе с пневмонией у лиц с СН с сохраненной и промежуточной ФВ и составили 3515,0 vs 1812,0 пг/мл и 4288,0 vs 2200,0 пг/мл соответственно.

3. По частоте выявления значимого лейкоцитоза (44,3%/26,7%) и нейтрофилиза (65%/50%) между группами достоверных различий не выявлено. Концентрации СРБ и пресепсина в группе с верифицированной пневмонией были существенно выше, и составили 119,0 vs 17,0 мг/л и 300,0 vs 147,0 пг/мл соответственно. СРБ и пресепсин показали сопоставимую диагностическую точность для дифференциации пневмонии и легочного застоя (AUC (СРБ) = 0,72; AUC (пресепсин) = 0,75).

4. По данным БИВА не выявлено значимых различий между группами по наличию и выраженности системного застоя; у большинства больных верифицирована гиперволемиа (86,7%/85%) с преобладанием умеренного (43,3%/35%) и выраженного застоя (43,3%/45%).

5. Чувствительность и специфичность УЗИ легких в верификации пневмонии у лиц с ХСН составила 92% и 70%; самым распространенным ультразвуковым паттерном при пневмонии было сочетание заднебоковой консолидации и УЗ признаков застоя в легких (67,2%); в группе с исключенной пневмонией наиболее часто выявлялись УЗ признаки застоя (70%).

6. При декомпенсации ХСН частота необоснованного назначения антибиотиков составила 70%; медианы прямых фактических затрат на АБТ одного пациента в течение суток составили 245,6 руб., при использовании оригинальных препаратов -1126,0 руб.

7. Частота летальных исходов в течение 12 месяцев в группе с пневмонией значительно превосходила данные показатели в группе лиц, не перенесших пневмонию, и составила 30% vs 16,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц с ХСН при подозрении на пневмонию необходимо с осторожностью подходить к интерпретации таких симптомов и признаков как кашель, одышка, влажные хрипы. При повышении температуры тела, снижении сатурации у больных с ХСН, а также при нарастании одышки без ортопноэ может быть обоснован диагностический поиск пневмонии.

2. Не рекомендовано рутинное использование пресепсина в качестве маркера воспаления у пациентов с ХСН с целью дифференциальной диагностики пневмонии и легочного застоя, ввиду отсутствия превосходства над СРБ и высокой стоимости.

3. Рекомендовано использование УЗИ легких в качестве дополнительной визуализирующей методики для дифференциации легочного застоя и

пневмонии у больных с ХСН при малой информативности рентгенографии ОГК и при наличии ограничений для выполнения КТ ОГК.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зоря, О.Т. Распространенность синдрома ХСН у лиц с нозокомиальной пневмонией в многопрофильном стационаре и диагностическое значение NT-proBNP / О. Т. Зоря, А. А. Петров, С. А. Омар, С. А. Рачина, Ж. Д. Кобалава // Материалы VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара. – 2018. – С. 95.
2. Петров, А.А. Ультразвуковое исследование легких: методика выполнения и перспективы в диагностике нозокомиальной пневмонии / А. А. Петров, А. Ф. Сафарова, С. А. Рачина, Ж. Д. Кобалава, Н. Б. Сафарова, И. П. Тесаков, О. И. Лукина, О. Т. Зоря, Л. Г. Ежова // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3 – С. 45-51.
3. Сафарова, А.Ф. Роль и возможности ультразвукового исследования легких у пациентов с коронавирусной пневмонией / А. Ф. Сафарова, Ж. Д. Кобалава, С. А. Рачина, О. Т. Зоря, О. И. Лукина // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. Т.29. – №2 – С. 51-55.
4. Kobalava, Z. Utility of serum biomarkers for diagnosis of community acquired pneumonia in patients with concomitant chronic heart failure / Z. Kobalava, A. Bobylev, S. A. Rachina, S. N. Avdeev, S. Omar, O. T. Zorya // European Journal of Heart Failure – 2018; Vol. 20. Suppl. S1. – Abs. 414 (P98).
5. Bobylev, A.A. Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure / A. A. Bobylev, S. A. Rachina, S. N. Avdeev, M. V. Sukhorukova, S. B. Yatsyshina, S. Omar, O. T. Zorya, A. E. Solovjeva// European Journal of Heart Failure – 2019; Vol. 21. Suppl. S1. – Abs. 436 (P101).
6. Zorya, O.T. Evaluation of lung ultrasound for differential diagnosis of pneumonia and heart failure decompensation / O. T. Zorya, S. Omar, M. Bayarsaikhan, S.A.

- Rachina, Z.D. Kobalava // European Journal of Heart Failure – 2019; Vol. 21. Suppl. S1, – Abs. 1731 (P434).
7. Zorya, O.T. Lung ultrasound profiles in hospitalized patients with pneumonia and concomitant chronic heart failure / O. T. Zorya, S. A. Rachina, Z. D. Kobalava, A. F. Safarova, G. I. Hewathanthirige, E. A. Sibicina // European Journal of Heart Failure – 2020; Vol. 22. Suppl. S1, – Abs.1885, (P320).
8. Zorya, O.T. Excessive antibiotic use and costs in hospitalized adults with chronic heart failure / O. T. Zorya, A. A. Bobylev, G. I. Hewathanthirige, S. A. Rachina // Abstract book – 30th ECCMID. – 2020 – Abs.4032, (P4032)
9. Zorya, O.T. Diagnostic value of CRP in pneumonia in patients with heart failure with normal and impaired renal function / G. I. Hewathanthirige, O. T. Zorya, S. A. Rachina // Materials of the conference #SCIENCE4HEALTH2020. – P.58.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБТ	- антибиотикотерапия
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
БАК	- биохимический анализ крови
БИВА	- биоимпедансный векторный анализ
ВП	- внебольничная пневмония
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДИ	- доверительный интервал
ДН	- дыхательная недостаточность
КТ	- компьютерная томография
НП	- нозокомиальная пневмония
ОГК	- органы грудной клетки
САД	- систолическое артериальное давление
СД	- сахарный диабет
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СН	- сердечная недостаточность

СРБ	- С-реактивный белок
ССС	- сердечно- сосудистая система
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФВ	- фракция выброса
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЧДД	- частота дыхательных движений
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиография
Эхо КГ	- эхокардиография
AUC	- площадь под кривой
BLUE	- прикроватное УЗИ легких в экстренной ситуации
NT-proBNP	- NT-концевого фрагмента предшественника BNP
PLAPS	- заднелатеральный альвеолярный/плевральный синдром

Зоря Ольга Таировна (Российская Федерация)
**Хроническая сердечная недостаточность: оптимизация дифференциальной
диагностики легочного застоя и пневмонии**

В исследование включен 91 пациент с ХСН с подтвержденной и исключенной пневмонией (61/30). В группе без пневмонии достоверно чаще наблюдался отечный синдром и ортопноэ. Температура тела была достоверно выше среди больных с подтвержденной пневмонией. Значения NT-proBNP были значимо выше в группе с пневмонией с СН с сохраненной и промежуточной ФВ. Уровень лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови у большинства пациентов с пневмонией не превышал рекомендованных пороговых значений. Концентрации СРБ и пресепсина в группе пневмонии была существенно выше, чем у лиц с декомпенсацией кровообращения без пневмонии. Чувствительность и специфичность УЗИ легких в верификации пневмонии у лиц с ХСН составила 92% и 70%; самым распространенным ультразвуковыми паттернами в группе с диагностированной пневмонией являлись сочетание профиля заднебоковой консолидации и УЗ признаков застоя (67%), в группе без пневмонии наиболее часто выявлялись УЗ признаки застоя (70%). При декомпенсации ХСН частота необоснованного назначения антибиотиков составила 70% (21/30), медиана прямых фактических затрат на антибактериальную терапию составила 245,6 руб., при использовании оригинальных препаратов возрастала до 1126,0 руб. из расчета на пациента в сутки. Частота летальных исходов через 12 месяцев в группе с пневмонией значимо превосходила данные показатели в группе больных, не перенесших пневмонию.

Zorya Olga Tairovna (Russian Federation)
**Chronic Heart Failure: Optimizing the Differential Diagnosis of Pulmonary
Congestion and Pneumonia.**

The study included 91 patients with CHF with confirmed and excluded pneumonia (61/30). In the group of persons without pneumonia, oedema and orthopnoea were significantly more frequent. Body temperature was significantly higher among patients with confirmed pneumonia. NT-proBNP values were significantly higher in the

pneumonia group in individuals with preserved and intermediate EF heart failure. The level of leukocytes and neutrophils in peripheral blood in most patients with pneumonia did not exceed the recommended threshold values. The concentrations of CRP and presepsin in the pneumonia group were significantly higher than in those with circulatory decompensation. The sensitivity and specificity of ultrasound of the lungs in the verification of pneumonia in patients with CHF was 92% and 70% respectively. The most common ultrasound pattern in the pneumonia group was a combination of the postero-lateral consolidation profile and US signs of lung congestion (67%), in the group without pneumonia the most common ultrasound pattern was an US signs of lung congestion (70%). The frequency of unjustified antibiotic prescriptions was 70%. The median of actual direct costs of antibiotic therapy was 245,6 rubles, with the use of original drugs it increased to 1126,0 rubles per patient per day. The frequency of deaths in the group with pneumonia significantly exceeded the group of people without pneumonia.