

БИОМАРКЕР NT-proBNP У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

И. А. Козлов^{1,3}, И. Н. Тюрин^{1,2}, С. Н. Авдейкин^{1,2},
И. Ю. Уфимцева², А. В. Саликов², Н. А. Карпун¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 107031 Москва, ул. Петровка, д. 25, стр.2

² Городская клиническая больница им. В. М. Буянова
Департамента здравоохранения г. Москвы
Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Biomarker NT-proBNP in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia

I. A. Kozlov^{1,3}, I. N. Tyurin^{1,2}, S. N. Avdeykin^{1,2}, I. Y. Ufimtseva², A. V. Salikov², N. A. Karpun¹

¹ V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031, Russia

² V. M. Buyanov State clinical hospital, Moscow Department of Health
26, Bakinskya Str., Moscow 115516, Russia

³ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2, Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

Цель исследования — выявление корреляции между содержанием в крови N-терминальной части неактивного предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и гемодинамическими, клинико-лабораторными показателями в процессе интенсивного лечения больных тяжелой внебольничной пневмонией (ВП).

Материалы и методы. В исследование включили 12 больных (10 мужчин и 2 женщины) тяжелой ВП в возрасте от 25 до 88 (51,5 (41,25; 69)) лет. Тяжесть состояния составила: по шкале CURB-65 — 3–5 (4; 4,5) баллов, APACHE II — 16–33 (23 (18,75; 25)) балла, SOFA — 6–16 (10 (9; 12,75)) баллов. Оценивали содержание в венозной крови NT-proBNP через 24–36 ч после поступления (NT-proBNP1) и на 5-е сутки лечения (NT-proBNP2). Количественное определение NT-proBNP выполняли на анализаторе Dimension Xpand Plus (Siemens).

Результаты. Через 24–36 ч после поступления концентрация NT-proBNP составляла 783,5 (460,75; 4150,25) пг/мл. Содержание биомаркера превышало норму у 66,7% больных. К 5-м суткам концентрация биомаркера составляла 537 (376,25; 1334) пг/мл. У выживших больных (66,7%) концентрация NT-proBNP за 5 суток лечения снижалась ($p=0,008$) с 918 (560; 8501) до 391 (341; 1010) пг/мл. У умерших от ВП больных (32,3%) значения концентрации биомаркера не снижались. Отметили корреляционные связи между содержанием NT-proBNP, зарегистрированным после поступления в отделение реаниматологии, и индексом общего периферического сосудистого сопротивления на 2-е сутки интенсивного лечения ($r=-0,63$; $p<0,05$) и 5-е ($r=-0,58$; $p<0,05$). Определенное эхокардиографически систолическое давление в легочной артерии коррелировало с содержанием NT-proBNP через 24–36 ч после поступления в отделение реаниматологии и на 5-е сутки лечения.

Заключение. Сделано предположение, что причиной прироста содержания NT-proBNP является перегрузка миокарда правого желудочка на фоне легочной гипертензии, характерной для острого респираторного дистресс-синдрома.

Ключевые слова: натрийуретический пептид В-типа; NT-proBNP; внебольничная пневмония; легочная гипертензия; острый респираторный дистресс-синдром

Адрес для корреспонденции:

Сергей Авдейкин
E-mail: sergeyavdeykin@gmail.com

Correspondence to:

Mr. Sergey Avdeykin
E-mail: sergeyavdeykin@gmail.com

The aim of the study was to determine the correlation between blood levels of N-terminal portion of the inactive precursor of natriuretic peptide of B-type (NT-proBNP) and hemodynamic, clinical and laboratory parameters in the course of intensive treatment of patients with severe community-acquired pneumonia (CAP).

Materials and methods. The study included 12 patients (10 men and 2 women) with severe CAP, age 25–88 (51.5 (41.25; 69)) years. The severity of the condition was as follows (averages and percentiles): on a scale of CURB-65 – 3–5 (4; 4,5) scores, APACHE II – 16–33 (23 (18.75; 25)) scores, SOFA – 6–16 (10 (9; 12.75)) points. Concentrations of NT-proBNP in venous blood 24–36 h post admission and on day 5 of treatment were determined by analyzer Dimension Xpand Plus (Siemens).

Results. Within 24–36 hours after the admission concentration of NT-proBNP was 783.5 (460.75; 4150.25) pg/ml. The content of the biomarker remained higher than in norm in 66.7% of patients. By the 5th day the concentration of the biomarker was 537 (376.25, 1334) pg/ml. In surviving patients (66.7%), the concentration of NT-proBNP was decreasing ($P=0.008$) to day 5 of treatment from 918 (560, 8501) to 391 (341, 1010) pg/ml. CAP patients who did not survive later (32.3%) exhibited no decrease of the biomarker concentration. Significant correlation between NT-proBNP on admission to ISU and index of total peripheral vascular resistance on day 2 of intensive treatment ($r=-0.63$; $p<0.05$) and day 5 ($r=-0.58$, $P<0.05$) was revealed. Echocardiography systolic pulmonary artery pressure correlated with the content of NT-proBNP 24–36 hours after admission to the Intensive Care Unit and on the 5th day of treatment.

Conclusion. We suggested that the reason for increased concentration of NT-proBNP is an overload of the right ventricle myocardium due to pulmonary hypertension as a characteristic of acute respiratory distress syndrome.

Key words: natriuretic peptide B-type; NT-proBNP; community-acquired pneumonia; pulmonary hypertension; acute respiratory distress syndrome

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-24-33

Введение

Поиск и внедрение новых биомаркеров при критических состояниях является актуальной задачей современной реаниматологии [1–3]. Опубликованы результаты ряда исследований, посвященных прогностической значимости натрийуретических пептидов (НУП) В-типа при кардиохирургических операциях [4–6]. В последние годы начали обсуждать целесообразность мониторинга НУП В-типа при заболеваниях легких, в частности при внебольничной пневмонии (ВП) [7–11]. Авторы отмечают, что повышенное содержание в крови собственно натрийуретического пептида В-типа (BNP) или N-терминальной части его неактивного предшественника (NT-proBNP) может быть характерно для больных ВП [12] и коррелирует с тяжестью заболевания, оцененной по шкале CURB-65 [8,13]. Указывают, что в рассматриваемой клинической ситуации резкое повышение НУП В-типа ассоциировано с летальностью [7–9, 11]. Изучают прогностическую и этиопатогенетическую роль NT-proBNP при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), осложнившим течение пневмонии [14]. Отмечают возможность взаимодействия инфекционных агентов с рецепторными структурами системы НУП [15]. Указывают, что среди больных без заболеваний сердечно-сосудистой системы, поступающих в отделение реаниматологии (ОР) с режимом повышением концентрации BNP в крови, преобладают больные тяжелой ВП [16]. Тем не менее, публикации остаются немногочисленными, причем, в отличие от

Introduction

Search and introduction of new biomarkers in critical illness is an urgent problem of contemporary reanimatology [1–3]. The results of several studies on the prognostic value of B-type natriuretic peptides (NUP) for cardiac surgery have been published [4–6]. In recent years, the discussions were initiated on the feasibility of monitoring B-type NUP in diseases of the lungs, particularly in community-acquired pneumonia (CAP) [7–11]. The authors reported that high concentration of natriuretic peptide B-type (BNP) or N-terminal part of inactive precursor (NT-proBNP) had been a feature of CAP patients [12] and correlated with disease severity as assessed by a CURB-65 scale [8, 13]. In this clinical situation a sharp increase in the NUP concentration was associated with mortality [7–9, 11]. Pathogenetic and prognostic role of NT-proBNP in acute respiratory distress syndrome (ARDS complicating pneumonia has been intensively studied [14]. It was found that infectious agents interact with receptor structures [15]. It was pointed out that patients with no disease of cardiovascular system when entering the Intensive Care Unit (ICU) with a sharp increase in BNP concentration in blood more severe forms of CAP are dominated [16]. However, publications in this area are rather limited, and, in contrast to the practice of cardiology [10, 17], the importance and the feasibility of monitoring of a B-type NUP are not thoroughly clarified for CAP patients. The limitations of data on severe CAP and NUP resulted in identification of the goal of current study.

кардиологической практики [10, 17], значимость и целесообразность мониторинга НУП В-типа при ВП остаются не вполне ясными. Изложенное определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — выявить корреляционные связи между содержанием в крови N-терминальной части неактивного предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и гемодинамическими, клинико-лабораторными показателями в процессе интенсивного лечения больных тяжелой внебольничной пневмонией (ВП).

Материал и методы

В проспективное исследование включили 12 больных (10 мужчин и 2 женщины) тяжелой ВП в возрасте от 25 до 88 (51,5 (41,25; 69)) лет. ВП была подтверждена рентгенологическим исследованием и/или компьютерной томографией. При поступлении в ОР у всех больных было получено информированное согласие на использование инвазивного мониторинга центральной гемодинамики (ЦГД), взятие анализов и меры интенсивного лечения.

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз ВП;
- тяжесть ВП по шкале CURB-65 3 балла и более;
- начало ИВЛ в 1-е сутки интенсивного лечения.

Критерии исключения: клинические проявления хронической недостаточности кровообращения, жизнеугрожающие аритмии при поступлении, острый инфаркт миокарда, пороки клапанного аппарата сердца, выраженная дилатация полости левого желудочка (ЛЖ) со снижением фракции изгнания (ФИ) ЛЖ до уровня менее 40%, тяжелая сопутствующая хроническая патология легких, почек, печени, онкологические заболевания, синдром приобретенного иммунодефицита, беременность.

Тяжесть состояния больных при поступлении составила: по шкале CURB-65 — 3–5 (4; 4,5) баллов, APACHE II — 16–33 (23 (18,75; 25)) балла, SOFA — 6–16 (10 (9; 12,75)) баллов. При поступлении в ОР больным выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и/или внутренняя яремная) и бедренной артерии катетером Pulsioath PV2015L204F (фирма «Pulsion Medical Systems»), который соединяли с мониторной системой PiCCO-plus (фирма «Pulsion Medical Systems»). Транспульмональную термодилюцию (ТПТД) осуществляли по стандартной методике.

Все больные получали идентичное лечение: стартовую двухкомпонентную антибиотикотерапию (амоксциллин с клавулоновой кислотой и кларитромицин), инфузию сбалансированных кристаллоидных растворов, гемотрансфузий не было. Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с протоколом коррекции кровообращения при ранней целенаправленной терапии сепсиса [18] и результатами ТПТД [19, 20].

У всех больных оценивали содержание в венозной крови NT-proBNP через 24–36 ч после поступления в ОР (NT-proBNP₁) и на 5-е сутки интенсивного лечения

Objective: to identify the correlation between blood levels of N-terminal portion of the inactive precursor natriuretic peptide B-type (NT-proBNP) and hemodynamic, clinical and laboratory parameters in the course of intensive treatment of patients with severe community-acquired pneumonia (CAP).

Materials and Methods

The prospective study included 12 patients (10 men and 2 women) with severe CAP, at an age from 25 to 88 (51.5 (41.25; 69)) years. CAP was confirmed by X-rays and/or CT scan. On admission to the ICU all patients provided written informed consent for the participation in the study that employing the invasive monitoring of central hemodynamics (CHD), and performing tests during intensive treatment.

Inclusion criteria were:

- confirmed diagnosis of CAP;
- severity of a CAP on a scale of CURB-65 (score 3 or more);
- mechanical ventilation starting from the 1st day of intensive treatment.

Exclusion criteria included: clinical manifestations of chronic circulatory failure, life-threatening arrhythmias at admission, acute myocardial infarction, the vices of valvular, marked dilatation of the cavity of the left ventricle (LV) with reduced ejection fraction (FI) LV to less than 40%, severe concomitant chronic pathology of the lung, kidney, liver, cancer, acquired immunodeficiency syndrome, and pregnancy.

The severity of the patients at admission were as follows: on a scale of CURB-65 — 3–5 (4; 4.5) score, APACHE II — 16–33 [23 (18.75; 25)] score, SOFA — 6–16 [10 (9, 12.75)] points. On admission to the ICU patients underwent catheterization of the main veins (subclavian and / or internal jugular) and femoral artery catheter Pulsioath PV2015L204F (Pulsion Medical Systems, Germany), which was connected to a monitor PiCCO-plus system (Pulsion Medical Systems). Transpulmonary thermodilution (TPTD) was performed by standard methods.

All patients received identical treatment: two-antibiotic starter (amoxicillin clavulanic acid and clarithromycin), balanced crystalloid infusion solutions. No blood transfusion were performed. Infusions and prescription of sympathomimetic drugs were performed in accordance with the protocol of correction of circulation in early targeted therapy of sepsis [18] and results TPTD [19, 20].

All patients were screened for the concentration of NT-proBNP in venous blood 24–36 hours after admission to the ICU (specimens NT-proBNP₁) and on the 5th day of intensive treatment (specimens NT-proBNP₂). Quantitative determination of NT-proBNP was performed by a photometric method using an automatic analyzer Dimension Xpand Plus (Siemens).

Mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), heart rate (HR), cardiac index (CI), stroke volume index (SVI), an index of global end-diastolic volume (GEDV), index of total peripheral vascular resistance (SVRI), the global ejection fraction of the heart (GEF), index of cardiac function (CFI), extravascular lung water index (EVLWI) and the index of the power of the heart

(NT-proBNP₂). Количественное определение NT-proBNP выполняли фотометрическим методом на автоматическом анализаторе Dimension Xpand Plus (Siemens).

Регистрировали среднее артериальное давление (АДср), центральное венозное давление (ЦВД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ), индекс ударного объема (ИУО), индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО) и индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС), индекс функции сердца (ИФС), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) и индекс мощности сердца (ИМС), который рассчитывали по формуле: СИ×АДср/451 [21]. С помощью автоматического анализатора определяли парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO₂), сатурацию гемоглобина (SvO₂) и уровень лактата в венозной крови. Рассчитывали отношение PaO₂/FiO₂.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполняли с помощью аппарата Vivid i3 (фирма «General Electric») на 2-е сутки пребывания больных в ОР. Стандартное трансторакальное исследование включало измерение и расчет следующих показателей: конечно-диастолический объем ЛЖ (КДОЛЖ), ФИЛЖ по формуле Симпсона, объем левого предсердия (ОЛП), площадь правого предсердия (ППП), конечно-диастолический размер (КДР) правого желудочка (ПЖ). Систolicкое давление в легочной артерии (ДЛAc) измеряли при положении датчика в апикальной проекции.

Анализировали данные исследования (ЦГД, клинико-лабораторные показатели), зарегистрированные в 1, 2 и 5-е сутки нахождения больных в ОР, а также результаты ЭхоКГ-исследования. Обработку выполняли методами непараметрической статистики с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и Statistica 7. Рассчитывали медиану (Me), 25- и 75-процентный перцентили. Достоверность отличий оценивали по критерию Вилкоксона, наличие взаимосвязей — с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Через 24–36 ч после поступления в ОР у обследованных больных концентрация NT-proBNP (норма до 450 пг/мл) варьировала от 359 до 26400 пг/мл. Превышало норму содержание биомаркера в крови у 8 из 12 (66,7%) больных. Значения содержания NT-proBNP₁ не коррелировали с оценкой тяжести ВП по шкале CURB-65 ($r=0,06$; $p>0,05$) и общей тяжестью состояния больных по APACHE II ($r=0,102$; $p>0,05$). К 5-м суткам интенсивного лечения содержание биомаркера по всей группе обследованных проявляло тенденцию к снижению (табл. 1). Показатель колебался в диапазоне 238–5490 пг/мл и превышал нормальные значения у 7 (58,3%) больных. Достоверной корреляции между содержанием NT-proBNP₂ и оценкой по шкале CURB-65 при поступлении больных не выявили ($r=0,49$; $p>0,05$).

Показатели ЦГД и клинико-лабораторные показатели (см. табл. 1) в процессе интенсивного

(CPI) were determined in all patients [21]. With the aid of an automatic analyzer the oxygen partial pressure in arterial blood (PaO₂), hemoglobin oxygen saturation (SvO₂) and lactate levels in the venous blood were determined. PaO₂/FiO₂ ratio was calculated for each patient.

Echocardiography was performed using Vivid i3 unit (GE) on the 2nd day of admittance to ICU. Standard transthoracic study included the measurement and calculation of the following parameters: end-diastolic volume of the left ventricle (LVEDd), LVEF by Simpson's formula, the volume of the left atrium (iLA), the area of the right atrium (RV), end-diastolic dimension (RVd) of the right ventricle (RV). Systolic pulmonary artery pressure (PP) was evaluated at the apical position of sensor.

CHD echocardiography data and clinical and laboratory parameters were registered on the 1st, 2nd and 5th day of admittance to ICU.

Non-parametric statistics was used to determine significance of intergroup differences by using Microsoft Office Excel and Statistica 7 software packages. Median (Me), 25- and 75-percent percentile were calculated. The reliability of differences was assessed by the Wilcoxon test, correlation was evaluated by a Spearman rank correlation.

Results and Discussion

Within 24–36 hours after admission to the ICU patients were examined for NT-proBNP concentration and compared to norm (<450 pg/ml). The established concentrations were within range from 359 to 26,400 pg/ml. Blood levels of the biomarker exceeded norm in 8 of 12 (66.7%) patients. The values of NT-proBNP₁ did not correlate with the assessment of CURB-65 severity scale ($r=0.06$; $P>0.05$), and APACHE II ($r=0.102$; $P>0.05$). There was a trend to decreased concentration of NT-proBNP as determined on the 5th day of intensive treatment (Table. 1). Level of NT-proBNP was variable (range 238–5490 pg/ml) exceeding the normal values 7 patients (58.3%). No significant correlation between the NT-proBNP₂ and CURB-65 parameter was identified ($r=0.49$; $P>0.05$).

Indicators of CHD and clinical and laboratory parameters (see Table 1) during the course of intensive treatment were significantly improved: on the 2nd day MAP, SI, IUO, HFIP, FIS, IC, PaO₂/FiO₂, were increasing, whereas lactate level and SOFA scores were decreasing. on day 5 of observation the values of MAP, SI, IUO, HFIP and lactate level did not change compared to the values determined on day 2 of admittance. CFI, PaO₂/FiO₂ and SvO₂ were increasing, whereas EVLWI and SOFA values were decreasing compared with the days 1 and 2 of admittance to ICU. HR, CVP, SVRI, GEDI values during the observation period were relatively stable.

Table 2 demonstrates established correlations between concentrations of NT-proBNP₁, SVRI on days 2 and 5 of intensive treatment. No relationships between the levels of NT-proBNP, parameters of CHD and clinical laboratory parameters revealed.

Таблица 1. NT-proBNP, центральная гемодинамика и клинико-лабораторные показатели у обследованных больных.**Table 1. NT-proBNP, central hemodinamics, clinical and laboratory parameters in examined patients.**

Parameters	Values of parameters on the days of intensive treatment of CAP		
	1 st	2 nd	5 th
NT-proBNP, pg/ml	—	783.5 (460.75; 4150.25)	537 (376.25; 1334)
MAP, mmHg	51.5 (44; 66.5)	75 (71; 79.5)*	79 (74; 84)**
HR, per min	105 (87; 122)	90.5 (78; 113)	92 (79.5; 103)
CVP, mmHg	9 (4.75; 11.25)	9.5 (6; 11.25)	8 (7.75; 10.25)
CI, l/min/m ²	1.42 (1.19; 1.78)	2.87 (2.46; 3.15)*	2.91 (2.31; 3.53)**
SVI, ml/m ²	18.5 (16.25; 21.53)	35.15 (29.75; 43.25)*	34.4 (26.75; 39.25)**
SVRI, dyn•s•cm ⁵ •m ²	1623.5 (993.8; 2499.8)	1814.5 (1552.7; 2272.5)	1871 (1478.2; 2509.7)
GEDI, ml/m ²	743 (620.25; 845.5)	816 (656.25; 876)	787 (722; 824.5)
GEF, %	14.5 (9.75; 19)	21 (19.5; 23.5)*	22 (16.5; 30.25)**
CFI, min ⁻¹	1.65 (1.4; 2.295)	3.03 (2.75; 3.40)*	3.65 (2.99; 4.65)**#
CPI, wt/m ²	0.17 (0.14; 0.27)	0.47 (0.43; 0.55)*	0.58 (0.38; 0.61)**
EVLWI, ml/kg	10 (8.75; 11)	10.5 (8.75; 11)	7.5 (7; 9.25)**#
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	190 (150; 236)	250 (200; 282.5)*	300 (300; 362.5)**#
SvO ₂ , %	69.5 (63.25; 73.5)	70.5 (69.5; 72.75)	77.5 (74.75; 80)**#
Lactate, mmol/l	2.8 (2.1; 4.5)	1.75 (1.275; 2.25)*	1.35 (1; 2.4)**
SOFA, score	10 (9; 12.75)	9 (8; 12.25)*	7.5 (6; 10.5)**#

Примечание. Здесь и для табл. 2, 3: расшифровку аббревиатур см. в материалах и методах; Parameters — показатели. Здесь и для табл. 2: MAP, mmHg — АДср, мм рт. ст.; HR, per min — ЧСС, мин⁻¹; CVP, mmHg — ЦВД, мм рт. ст.; CI, l/min/m² — СИ, л/мин/м²; SVI, ml/m² — ИУО, мл/м²; SVRI, dyn•s•cm⁵•m² — ИОПСС, дин•с•см⁵•м²; GEDI, ml/m² — ИГКДО, мл/м²; GEF — ГФИС; CFI, min⁻¹ — ИФС, мин⁻¹; CPI, wt/m² — ИМС, вт/м²; EVLWI, ml/kg — ИВСВЛ, мл/кг; PaO₂/FiO₂, мм рт. ст.; SvO₂, % — Лактат, ммоль/л; score — баллы; on the days of intensive treatment of CAP — по дням интенсивного лечения ВП. Values of parameters — значения параметров. * — отличия значимы ($p < 0,05$) по критерию Вилкоксона при сравнении данных 1-х и 2-х суток; ** — отличия значимы ($p < 0,05$) по критерию Вилкоксона при сравнении данных 5-х и 1-х суток; # — отличия значимы ($p < 0,05$) по критерию Вилкоксона при сравнении данных 5-х и 2-х суток.

Note. For Tables 1–3: for the meanings of abbreviations refer to materials and methods. * — $P < 0.05$ by Wilcoxon test, day 1 versus day 2; ** — $P < 0.05$, Wilcoxon test, day 5 versus day 1; # — $P < 0.05$, Wilcoxon test, day 5 versus day 2.

лечения существенно улучшались: на 2-е сутки повышались АДср, СИ, ИУО, ГФИС, ИФС, ИМС, PaO₂/FiO₂, а уровень лактатемии и оценка по SOFA — уменьшались. К 5-м суткам наблюдения значения АДср, СИ, ИУО, ГФИС и уровень лактатемии не изменялись по сравнению со значениями, зарегистрированными на 2-е сутки пребывания больных в ОР. Повышались ИФС, PaO₂/FiO₂ и SvO₂, а ИВСВЛ и оценка по SOFA снижались по сравнению со 1-и и 2-и сутками интенсивного лечения. ЧСС, ЦВД, ИОПСС и ИГКДО в течение периода наблюдения не изменялись.

Отметили корреляционные связи (табл. 2) между содержанием NT-proBNP₁ и ИОПСС на 2-е и 5-е сутки интенсивного лечения. Других взаимосвязей между содержанием NT-proBNP, параметрами ЦВД и клинико-лабораторными показателями выявили.

Содержание NT-proBNP₁ имело выраженные корреляционные связи с показателями ЭхоКГ, характеризующими особенности функционирования правых отделов сердца (табл. 3): ППП и ДЛАС. Содержание NT-proBNP₂ также сохраняло корреляцию с ДЛАС. Значимых зависимостей между содержанием NT-proBNP и значениями КДОЛЖ и ФИЛЖ не было.

Дальнейший анализ показал, что у выживших больных (66,7%) концентрация NT-proBNP за 5 суток интенсивного лечения снижалась с 918 (560; 8501) до 391 (341; 1010) пг/мл ($p = 0,008$). У

Concentrations of NT-proBNP₁ correlated with echocardiographic parameters that characterized features of the functioning of the right regions of the heart, RVd and PP (Table 3). NT-proBNP₂ and PP were also correlated. No significant relationship between the content and NT-proBNP values and LVEDd, LVEF was found.

Further analysis revealed that in survivors (66,7%) the NT-proBNP concentrations were significantly reduced from 918 (560; 8501) pg/ml to 391 (341; 1010) pg/ml ($P = 0.008$). In deceased patients with CAP patients (32.3%) concentration of the biomarker did not change: 430 (394.5; 1565) pg/ml and 631 (600; 2715.5) pg/ml ($P = 0.248$).

Importantly, in majority of patients with severe CAP who required both mechanical ventilation and sympathomimetic therapy, at admittance to ICU sharp NT-proBNP concentration was elevated. In some cases, the level of the biomarker significantly exceeded high concentrations in NT-proBNP concentrations found in patients with coronary heart disease with decreased contractility of LV function [6]. Other authors have described that NT-proBNP concentration may exceed 20.000 pg / ml [22, 23], and BNP — 1000 pg / mL in patients with CAP [16]. However, more evidence has been published on a much smaller increases of NUP B-type in CAP patients [9, 12].

Most studies demonstrated that the highest possible values of NT-proBNP and/or the BNP are pre-

Таблица 2. Корреляционные связи между NT-proBNP, параметрами центральной гемодинамики и клинико-лабораторными показателями у обследованных больных.**Table 2. Correlation of concentrations of NT-proBNP and parameters of central hemodynamics, and clinical and laboratory parameters in examined patients.**

Parameters	Correlation with NT-proBNP on the days of intensive treatment of CAP			
		1 st	2 nd	5 th
MAP, mmHg	NT-proBNP ₁	r=-0.02 (P>0.05)	r=0.42 (P>0.05)	r=0.34 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=-0.00 (P>0.05)
HR, per min	NT-proBNP ₁	r=-0.53 (P>0.05)	r=-0.23 (P>0.05)	r=-0.10 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=0.39 (P>0.05)
CVP, mmHg	NT-proBNP ₁	r=0.35 (P>0.05)	r=-0.15 (P>0.05)	r=-0.26 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=0.42 (P>0.05)
CI, l/min/m ²	NT-proBNP ₁	r=0.53 (P>0.05)	r=0.56 (P>0.05)	r=0.22 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=-0.42 (P>0.05)
SVI, ml/m ²	NT-proBNP ₁	r=0.45 (P>0.05)	r=0.54 (P>0.05)	r=0.18 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=-0.31 (P>0.05)
SVRI, dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²	NT-proBNP ₁	r=-0.41 (P>0.05)	r=-0.63 (P<0.05)	r=-0.58 (P<0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=-0.25 (P>0.05)
GEDI, ml/m ²	NT-proBNP ₁	r=-0.14 (P>0.05)	r=0.11 (P>0.05)	r=-0.16 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=0.29 (P>0.05)
GEF, %	NT-proBNP ₁	r=0.37 (P>0.05)	r=0.10 (P>0.05)	r=0.22 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=-0.29 (P>0.05)
CFI, min ⁻¹	NT-proBNP ₁	r=0.51 (P>0.05)	r=0.34 (P>0.05)	r=0.43 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=0.02 (P>0.05)
CPI, wt/m ²	NT-proBNP ₁	r=0.29 (P>0.05)	r=0.52 (P>0.05)	r=0.23 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=-0.35 (P>0.05)
EVLWI, ml/kg	NT-proBNP ₁	r=-0.003 (P>0.05)	r=0.21 (P>0.05)	r=-0.03 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=0.20 (P>0.05)
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	NT-proBNP ₁	r=-0.16 (P>0.05)	r=0.17 (P>0.05)	r=0.15 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=-0.06 (P>0.05)
SvO ₂ , %	NT-proBNP ₁	r=0.04 (P>0.05)	r=0.12 (P>0.05)	r=0.41 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=0.24 (P>0.05)
Lactate, mmol/l	NT-proBNP ₁	r=0.27 (P>0.05)	r=-0.23 (P>0.05)	r=-0.08 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=0.50 (P>0.05)
SOFA, score	NT-proBNP ₁	r=0.09 (P>0.05)	r=-0.09 (P>0.05)	r=0.22 (P>0.05)
	NT-proBNP ₂	—	—	r=0.34 (P>0.05)

Примечание. Correlation with — корреляция с.

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ и их корреляции с уровнем NT-proBNP.**Table 3. Parameters of echocardiography and their correlations with NT-proBNP levels.**

Parameters	The median (25–75 percentiles)	Correlation with NT-proBNP	
		NT-proBNP ₁	NT-proBNP ₂
LVEDd, ml	100.5 (89.5; 151.75)	r=0.52 (P>0.05)	r=0.26 (P>0.05)
LVEF, %	49.5 (43.75; 52.75)	r=-0.11 (P>0.05)	r=-0.37 (P>0.05)
iLA, ml	55 (51; 88)	r=0.46 (P>0.05)	r=0.43 (P>0.05)
RV, cm ³	21.5 (18.25; 25)	r=0.89 (P>0.05)	r=0.56 (P>0.05)
RVd, cm	4.15 (4.025; 4.65)	r=0.06 (P>0.05)	r=0.49 (P>0.05)
PP, mmHg	50.5 (41.5; 56.5)	r=0.64 (P>0.05)	r=0.68 (P>0.05)

Примечание. LVEDd, ml — КДОЛЖ, мл; LVEF — ФИЛЖ; iLA — ОЛП; RV, cm³ — ППП, см³; RVd, cm — КДРПЖ, см; PP, mmHg — ДЛАС, мм рт. ст. The median (percentiles) — медиана (перцентили).

умерших от ВП больных (32,3%) значения биомаркера не снижались: 430 (394,5; 1565) и 631 (600; 2715,5) пг/мл ($p=0,248$).

Можно отметить, что у большинства больных тяжелой ВП, требующей ИВЛ и симпатомиметической терапии, при поступлении в ОР выявили резко повышенные концентрации NT-proBNP. Причем в отдельных наблюдениях содержание биомаркера существенно превышало степень повышения концентрации NT-proBNP, описанную у больных ишемической болезнью

dictors of a lethal outcome of patients admitted to ICU [7, 9, 11, 22]. The results of our study suggest that not the increased level of NT-proBNP as determined at admission to ICU, but the dynamics of concentration of the biomarker in response to the start of intensive treatment might serve as informative prognostic marker of outcome. The maximum value of NT-proBNP was 26.400 pg / mL, however, following 5 days of intensive treatment the biomarker concentration decreased to 1010 pg / ml, the patient's condition had improved, and the outcome was quite favorable. At the same time,

сердца со снижением сократительной функции ЛЖ [6]. Ряд авторов указывают, что при ВП концентрация NT-proBNP может превышать 20000 пг/мл [22, 23], а BNP — 1000 пг/мл [16]. Однако чаще приводят данные о менее выраженном повышении содержания в крови НУП В-типа [9, 12].

Большинство исследователей считают, что максимально высокие значения концентрации NT-proBNP и/или BNP являются предикторами летального исхода ВП [7, 9, 11, 22]. Результаты нашего исследования дают основания полагать, что в отношении прогноза ВП большую роль играет не степень повышения концентрации NT-proBNP, зарегистрированная при поступлении в ОР, а динамика содержания биомаркера в ответ на начало интенсивного лечения. Максимальное значение концентрации NT-proBNP среди обследованных составило 26400 пг/мл, однако через 5 суток интенсивного лечения концентрация биомаркера в этом наблюдении снизилась до 1010 пг/мл, состояние больного улучшилось и исход оказался вполне благоприятным. Вместе с тем, обратило на себя внимание, что у умерших впоследствии больных концентрация NT-proBNP колебалась в пределах 359–2700 пг/мл, а через 5 суток составляла 631–4800 пг/мл. Сходную точку зрения высказали авторы [12], подчеркнувшие, что именно прирост, а не исходная степень повышения концентрации NT-proBNP, является предиктором ранней летальности больных с ВП.

Мы не отметили описанных [8, 9] корреляционных связей между тяжестью ВП, оцененной по шкале CURB-65, и содержанием NT-proBNP. Вероятно, это обусловлено тем, что в наше исследование не включали больных с оценкой по CURB-65 1–2 балла, т. е. коррелируемые показатели не варьировались в достаточном для выявления зависимости диапазоне.

Не выявили взаимосвязей между содержанием NT-proBNP и большинством параметров ЦГД, включая СИ и другие характеристики насосной функции сердца. Такое же отсутствие корреляций между состоянием кровообращения и концентрацией НУП В-типа у больных в критических состояниях, обусловленных заболеваниями легких, отметили Комаров С. А. и Киров М. Ю. [14]. Вместе с тем, у кардиологических и кардиохирургических больных зависимости между показателями насосной функции сердца и концентрацией NT-proBNP или BNP изучены в достаточной степени полно [4, 5, 10, 11, 24–26].

Полагаем, что причинами отмеченных различий являются особенности патогенеза нарушений кровообращения при ВП. Например, при ишемической болезни сердца (ИБС) вполне закономерны корреляционные связи

it has been noticed that in patients who died later, the NT-proBNP concentrations ranged from 359–2700 pg/ml, and after 5 days the concentration of the marker was 631–4800 pg/ml. A similar view was stressed by the authors [12], suggesting that it was an increase rather than the original amount of NT-proBNP concentration that might be considered as a predictor of early mortality in patients with CAP.

We did not notice described earlier [8, 9] correlation between the severity of CAP, estimated CURB-65, and concentration of NT-proBNP. This was probably due to the fact that in our study there were no patients with a score of 1–2 on CURB-65 scoring system, ie, correlated indices did not vary in a range sufficient to detect dependencies.

We did not reveal the relationship between concentration of NT-proBNP and the majority of CHD parameters, including CI and other characteristics of the pumping function of the heart. The same lack of correlation between the circulatory condition and concentration NUP B-type in patients in critical illness due to lung diseases were described by Komarov and Kirov [14]. However, in cardiac and cardiac surgery patients the relationship between the performance of the pumping function of the heart and the concentration of NT-proBNP and BNP were studied sufficiently completely [4–5, 10–11, 24–26].

We believe that specific features of pathogenesis of disorders of blood circulation in the CAP caused significant differences revealed in this study. For example, in a coronary heart disease (CHD) quite logical correlations of LVEF and CI with NUP B-type are evident. Increases in NT-proBNP and BNP concentrations might reflect volume overload of the left ventricle due to the damage of systolic function [24, 25]. Similar patterns are discerned in cardiopulmonary bypass surgeries in patients with coronary heart disease [4, 5, 27].

CAP features the essentially another version of CHD disorders, in which the leading role belongs to a pulmonary hypertension (PH), progressing with the development of ARDS [20, 28]. In our study, the elevated levels EVLWI and very low PaO₂/FiO₂, registered on days 1 or 2 of intensive treatment, were consistent with the criteria of ARDS [29]. It is known that patients with different variants of the PH are characterized by typical increase in concentration of NUP-type [10, 30]. Revealed correlations of NT-proBNP confirm this pattern. Presumably that PH is associated with altered RV and the development of tricuspid regurgitation is becoming evident [13]. The latter can be explained by the close correlation of NT-proBNP concentrations at admission and RVd, as measured by echocardiography. We could propose that the characteristics of a left ventricle echocardiography in examined patients were not correlated with concentration of NT-proBNP since patients with concomitant heart disease were not included into the study.

ФИЛЖ и СИ с НУП В-типа. Прирост NT-содержания proBNP или BNP отражает объемную перегрузку ЛЖ на фоне нарушения его систолической функции [24, 25]. Аналогичные закономерности прослеживаются и при операциях с искусственным кровообращением по поводу ИБС [4, 5, 27].

Для ВП характерен принципиально другой вариант расстройства ЦГД, ведущая роль в котором принадлежит легочной гипертензии (ЛГ), прогрессирующей при развитии ОРДС [20, 28]. В настоящем исследовании повышенный уровень ИВСВЛ и крайне низкий PaO₂/FiO₂, зарегистрированные в 1–2-е сутки интенсивного лечения больных, вполне соответствуют критериям ОРДС [29]. Известно, что для больных с различными этиопатогенетическими вариантами ЛГ характерен прирост содержания НУП В-типа [10, 30]. Выявленные корреляционные связи с содержанием NT-proBNP вполне подтверждают эту закономерность. Возможно, на фоне ЛГ в основном нарушается функция ПЖ и становится вероятным развитие трикуспидальной регургитации [13]. Последняя может объяснить тесную корреляционную связь между содержанием NT-proBNP при поступлении и ППП, измеренной с помощью ЭхоКГ. Можно предположить, что ЭхоКГ-характеристики ЛЖ у обследованных больных не коррелировали с содержанием NT-proBNP, так как в исследовании не включали больных с сопутствующими заболеваниями сердца.

Не вполне ясны причины обратных корреляционных связей между содержанием NT-proBNP при поступлении больных в ОР и значениями ИОПСС на 2-е и 5-е сутки интенсивного лечения. Можно предложить лишь гипотетический механизм, объясняющий такую взаимозависимость. Нельзя исключить, что перегрузка ПЖ, определяющая выброс НУП В-типа, была наиболее выражена у больных с тяжелой ВП, сопровождавшейся ЛГ и системной сосудистой недостаточностью [31] и, соответственно, снижением ИОПСС. Однако полагаем, что это предположение нуждается в дальнейших исследованиях, выполненных на большем клиническом материале.

Литература

1. Мороз В.В., Борисов К.Ю., Гребенчиков О.А., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. Анестетическое прекодиционирование миокарда и некоторые биохимические маркеры сердечной и коронарной недостаточности после операций аортокоронарного шунтирования. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 29–35. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-29>
2. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный белок D – биомаркер острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 11–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-11>
3. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М. Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого ре-

It is not entirely clear, why the inverse correlations between concentrations of NT-proBNP at admission of patients in the ICU and SVRI values were identified on days 2 and 3 of intensive treatment. A hypothetical mechanism explaining this interdependence may be offered. It cannot be excluded that overloading of the RV, which determines the emission of NUP B-type, has been most pronounced in patients with severe CAP accompanied by PH, systemic vascular insufficiency [31] and, accordingly, reduced SVRI. However, we believe that this hypothesis requires further investigations using an extended clinical material.

Conclusion

Therefore, we found that the featured characteristic of patients with severe CAP include significant increase in the blood concentration of NT-proBNP, which correlates with PP (direct connection) and SVRI (feedback), and does not depend on the parameters of overall pumping function of the heart and left ventricular systolic function. There is reason to believe that the cause of growth in NT-proBNP level is the overload of the RV myocardium on the background of PH that is typical for ARDS. In a favorable course of CAP the concentration of cardiac biomarker is reducing. The absence of such dynamics may indicate poor prognosis of the disease.

Заключение

Таким образом, установили, что для больных тяжелой ВП характерно значимое повышение в крови концентрации NT-proBNP, которое коррелирует с ДЛАС (прямая связь) и ИОПСС (обратная связь) и не зависит от характеристик общей насосной функции сердца и систолической функции ЛЖ. Есть основания полагать, что причиной прироста уровня NT-proBNP является перегрузка миокарда ПЖ на фоне ЛГ, характерной для ОРДС. При благоприятном течении ВП на фоне интенсивного лечения концентрация кардиального биомаркера снижается. Отсутствие такой динамики может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе заболевания.

References

1. Moroz V.V., Borisov K.Yu., Grebenchikov O.A., Levikov D.I., Shaibakova V.L., Cherpakov P.A., Likhvantsev V.V. Anestheticheskoe prekonditsionirovaniye miokarda i nekotorye biokhimicheskie markery serdechnoy i koronarnoy nedostatochnosti posle operatsii aortokoronarnogo shuntirovaniya. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Anesthetic-induced myocardial preconditioning and some biochemical markers for cardiac and coronary failures after aortocoronary bypass surgery. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (5): 29–35. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-29>. [In Russ.]
2. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfaktantnyi protein D – biomarker ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Surfactant protein D is a biomarker of acute respiratory distress syndrome. *General*

- спираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 6–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-6-10>
- Kozlov I.A., Kharlamova I.E. Povyshennyy uroven natriiureticheskogo peptida B-tipa (NT-proBNP) kak faktor riska u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 49–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-49>
 - Kozlov I.A., Burzhunova M.G., Chuikov M.V., Timerbaev V.X. Perioperatsionnaya dinamika i klinicheskaya znachimost' soderzhanija natriiureticheskogo peptida B-tipa v krovi kardiokhirurgicheskikh bolnykh. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 133–138. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-133>
 - Moroz V.V., Nikiforov Yu.V., Kricheskiy L.A., Aseyev V.M., Guseva O.G., Burzhunova M.G., Rybakov V.Yu. Znachenie serdechnogo peptida NT-proBNP v otsenke riska revaskulyarizatsii miokarda u bolnykh so snizhennoy fraktsiei izgnaniya levogo zheludochka. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 38–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-38>
 - Hodgson D., Nee P., Sultan L. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 4: Prognostic value of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in community-acquired pneumonia. *Emerg. Med. J.* 2012; 29 (10): 856–857. <http://dx.doi.org/10.1136/emmermed-2012-201872.5>. PMID: 23038723
 - Jeong K.Y., Kim K., Kim T.Y., Lee C.C., Jo S.O., Rhee J.E., Jo Y.H., Suh G.J., Singer A.J. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Emerg. Med. J.* 2011; 28 (2): 122–127. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2009.089383>. PMID: 20511643
 - Nowak A., Breidhardt T., Christ-Crain M., Bingisser R., Meune C., Tanglay Y., Heinisch C., Reiter M., Drexler B., Arenja N., Twerenbold R., Stolz D., Tamm M., Müller B., Müller C. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012; 141 (4): 974–982. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0824>. PMID: 22135381
 - Teodorovich N., Krakover R., Vered Z. B-type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10 (2): 152–153. PMID: 18432033
 - Xiao K., Su L.X., Han B.C., Yan P., Yuan N., Deng J., Li J., Xie L.X. Analysis of the severity and prognosis assessment of aged patients with community-acquired pneumonia: a retrospective study. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 (5): 626–633. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.10>. PMID: 24255776
 - Chang C.L., Mills G.D., Karalus N.C., Jennings L.C., Laing R., Murdoch D.R., Chambers S.T., Vettise D., Tuffery C.M., Hancox R.J. Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults. *PLoS ONE*. 2013; 8 (5): e62612. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062612>. PMID: 23667500
 - Yildirim B., Biter F.S., Başaran Ö., Alataş Ö.D., Acar E., Sözen H., Doğan V., Beydilli H., Çaylak S.D. Is there a potential role for echocardiography in adult patients with CAP? *Am. J. Emerg. Med.* 2015; 33 (11): 1672–1676. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.036>. PMID: 26324003
 - Komarov S.A., Kirov M.Yu. Otsenka vzaimosvyazi biomarkera NT-proBNP s pokazatelyami gemodinamiki i vnesosudistoy vody legkikh u patsientov s ostrym respiratornym distress-sindromom. *Vestn. anesteziol. reanimatol.* 2015; 12 (5): 31–35.
 - Rosay T., Bazire A., Diaz S., Clamens T., Blier A.S., Mijouin L., Hoffmann B., Sergent J.A., Bouffartigues E., Boireau W., Vieillard J., Hulén C., Dufour A., Harmer N.J., Feuilloley M.G., Lesouhaitier O. Pseudomonas aeruginosa expresses a functional human natriuretic peptide receptor ortholog: involvement in biofilm formation. *MBio*. 2015; 6 (4): pii: e01033-15. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01033-15>. PMID: 26307165
 - Sakamoto D., Sakamoto S., Kanda T. Validation of circulating BNP level >1000 pg/ml in all-cause mortality: a retrospective study. *J. Int. Med. Res.* 2015; 43 (4): 583–591. <http://dx.doi.org/10.1177/0300060515583077>. PMID: 26111773
 - Sun R.R., Lu L., Liu M., Cao Y., Li X.C., Liu H., Wang J., Zhang P.Y. Biomarkers and heart disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2927–2935. PMID: 25339488
 - Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307>. PMID: 11794169
 - Аведйкин С.Н., Тиорин И.Н., Карпун Н.А. Оптимизация мониторинга гемодинамики больных с тяжелой внебольничной пневмонией. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 18–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24>
 - Аведйкин С.Н., Тиорин И.Н., Карпун Н.А., Саликов А.В. Центральная гемодинамика и индекс внесосудистой воды легких при внебольничной пневмонии различной тяжести течения. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (4): 23–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-23-32>
 - Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M. Novye diagnosticheskie kandidatnye molekulyarnye biomarkery ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [New diagnostic candidate molecular biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (4): 6–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-6-10>. [In Russ.]
 - Kozlov I.A., Kharlamova I.E. Povyshennyy uroven natriiureticheskogo peptida B-tipa (NT-proBNP) kak faktor riska u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Increased B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level as a risk factor in cardio-surgical patients. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (1): 49–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-1-49>. [In Russ.]
 - Kozlov I.A., Burzhunova M.G., Chumakov M.V., Timerbaev V.Kh. Perioperatsionnaya dinamika i klinicheskaya znachimost' soderzhanija natriiureticheskogo peptida B-tipa v krovi kardiokhirurgicheskikh bolnykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The perioperative changes in and clinical value of B-type natriuretic peptide levels in the blood of cardio-surgical patients. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 133–138. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-133>. [In Russ.]
 - Moroz V.V., Nikiforov Yu.V., Kricheskiy L.A., Aseyev V.M., Guseva O.G., Burzhunova M.G., Rybakov V.Yu. Znachenie serdechnogo peptida NT-proBNP v otsenke riska revaskulyarizatsii miokarda u bolnykh so snizhennoy fraktsiei izgnaniya levogo zheludochka. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The significance of the cardiac peptide NT-proBNP in the assessment of risk for myocardial revascularization in patients with decreased left ventricular ejection fraction. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (2): 38–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-38>. [In Russ.]
 - Hodgson D., Nee P., Sultan L. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 4: Prognostic value of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in community-acquired pneumonia. *Emerg. Med. J.* 2012; 29 (10): 856–857. <http://dx.doi.org/10.1136/emmermed-2012-201872.5>. PMID: 23038723
 - Jeong K.Y., Kim K., Kim T.Y., Lee C.C., Jo S.O., Rhee J.E., Jo Y.H., Suh G.J., Singer A.J. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Emerg. Med. J.* 2011; 28 (2): 122–127. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2009.089383>. PMID: 20511643
 - Nowak A., Breidhardt T., Christ-Crain M., Bingisser R., Meune C., Tanglay Y., Heinisch C., Reiter M., Drexler B., Arenja N., Twerenbold R., Stolz D., Tamm M., Müller B., Müller C. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012; 141 (4): 974–982. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0824>. PMID: 22135381
 - Teodorovich N., Krakover R., Vered Z. B-type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10 (2): 152–153. PMID: 18432033
 - Xiao K., Su L.X., Han B.C., Yan P., Yuan N., Deng J., Li J., Xie L.X. Analysis of the severity and prognosis assessment of aged patients with community-acquired pneumonia: a retrospective study. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 (5): 626–633. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.10>. PMID: 24255776
 - Chang C.L., Mills G.D., Karalus N.C., Jennings L.C., Laing R., Murdoch D.R., Chambers S.T., Vettise D., Tuffery C.M., Hancox R.J. Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults. *PLoS ONE*. 2013; 8 (5): e62612. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062612>. PMID: 23667500
 - Yildirim B., Biter F.S., Başaran Ö., Alataş Ö.D., Acar E., Sözen H., Doğan V., Beydilli H., Çaylak S.D. Is there a potential role for echocardiography in adult patients with CAP? *Am. J. Emerg. Med.* 2015; 33 (11): 1672–1676. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.036>. PMID: 26324003
 - Komarov S.A., Kirov M.Yu. Otsenka vzaimosvyazi biomarkera NT-proBNP s pokazatelyami gemodinamiki i vnesosudistoy vody legkikh u patsientov s ostrym respiratornym distress-sindromom. [Assessment of the relationship of biomarker NT-proBNP with hemodynamics and extravascular lung water in patients with acute respiratory distress syndrome]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2015; 12 (5): 31–35. [In Russ.]
 - Rosay T., Bazire A., Diaz S., Clamens T., Blier A.S., Mijouin L., Hoffmann B., Sergent J.A., Bouffartigues E., Boireau W., Vieillard J., Hulén C., Dufour A., Harmer N.J., Feuilloley M.G., Lesouhaitier O. Pseudomonas aeruginosa expresses a functional human natriuretic peptide receptor ortholog: involvement in biofilm formation. *MBio*. 2015; 6 (4): pii: e01033-15. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01033-15>. PMID: 26307165
 - Sakamoto D., Sakamoto S., Kanda T. Validation of circulating BNP level >1000 pg/ml in all-cause mortality: a retrospective study. *J. Int. Med. Res.* 2015; 43 (4): 583–591. <http://dx.doi.org/10.1177/0300060515583077>. PMID: 26111773

21. Fincke R., Hochman J., Lowe A., Menon V., Slater J., Webb J., LeJemtel T., Cotter G.; SHOCK Investigators. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (2): 340–348. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.060>. PMID: 15261929
22. Lin S.C., Tsai Y.J., Huang C.T., Kuo Y.W., Ruan S.Y., Chuang Y.C., Yu C.J. Prognostic value of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in pneumonia patients requiring intensive care unit admission. *Respirology.* 2013; 18 (6): 933–941. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12096>. PMID: 23600467
23. Nowak A., Breidhardt T., Dejung S., Christ-Crain M., Bingisser R., Drexler B., Meune C., Marono D., Mosimann T., Müller B., Müller C. Natriuretic peptides for early prediction of acute kidney injury in community-acquired pneumonia. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 419: 67–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.01.014>. PMID: 23415693
24. Козлов И.А., Харламова И.Е., Кричевский Л.А. Предоперационный уровень натрийуретических пептидов В-типа и результаты клинико-функционального обследования кардиохирургических больных. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (3): 24–28. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-24>
25. Chello M., Mastroberto P., Perticone F., Cirillo F., Bevacqua E., Olivito S., Covino E. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (1): 140–146. PMID: 11423287
26. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое использование. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 89–97. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-89>
27. Crescenzi G., Landoni G., Bignami E., Belloni I., Biselli C., Rosica C., Guarracino F., Marino G., Zangrillo A. N-terminal B-natriuretic peptide after coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23 (2): 147–150. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2008.10.002>. PMID: 19103499
28. Ryan D., Frohlich S., McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann. Intensive Care.* 2014; 4: 28. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-014-0028-6>. PMID: 25593744
29. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (5–6): 5–9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-7-9>
30. Ten Kate C.A., Tibboel D., Kraemer U.S. B-type natriuretic peptide as a parameter for pulmonary hypertension in children. A systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (10): 1267–1275. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-015-2619-0>. PMID: 26298682
31. Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax.* 2008; 63 (8): 698–702. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.095562>. PMID: 18492742
17. Sun R.R., Lu L., Liu M., Cao Y., Li X.C., Liu H., Wang J., Zhang P.Y. Biomarkers and heart disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2927–2935. PMID: 25339488
18. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307>. PMID: 11794169
19. Ardeikin S.N., Tyurin I.N., Karpun N.A. Optimizatsiya monitoringa gemodinamiki bolnykh s tyazheloi vnebolnichnoi pnevmoniei. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Optimization of hemodynamic monitoring in patients with severe nosocomial pneumonia. *General Reanimatology.*] 2015; 11 (2): 18–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24>. [In Russ.]
20. Ardeikin S.N., Tyurin I.N., Karpun N.A., Salikov A.V. Tsentralnaya gemodinamika i indeks vnesosudistoi vody legkikh pri vnebolnichnoi pnevmonii razlichnoi tyazhesti techeniya. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Central hemodynamics and extravascular lung water index in varying degrees of community-acquired pneumonia. *General Reanimatology.*] 2015; 11 (4): 23–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-4-23-32>. [In Russ.]
21. Fincke R., Hochman J., Lowe A., Menon V., Slater J., Webb J., LeJemtel T., Cotter G.; SHOCK Investigators. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (2): 340–348. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.060>. PMID: 15261929
22. Lin S.C., Tsai Y.J., Huang C.T., Kuo Y.W., Ruan S.Y., Chuang Y.C., Yu C.J. Prognostic value of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in pneumonia patients requiring intensive care unit admission. *Respirology.* 2013; 18 (6): 933–941. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12096>. PMID: 23600467
23. Nowak A., Breidhardt T., Dejung S., Christ-Crain M., Bingisser R., Drexler B., Meune C., Marono D., Mosimann T., Müller B., Müller C. Natriuretic peptides for early prediction of acute kidney injury in community-acquired pneumonia. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 419: 67–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.01.014>. PMID: 23415693
24. Kozlov I.A., Kharlamova I.E., Krichesky L.A. Predoperatsionnyi uroven natriureticheskikh peptidov B-tipa i rezultaty kliniko-funktsionalnogo obsledovaniya kardiokhirurgicheskikh bolnykh. *Obshchaya Reanimatologiya.* [The preoperative level of B-type natriuretic peptides and the results of clinical and functional studies of cardiothoracic patients. *General Reanimatology.*] 2009; 5 (3): 24–28. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-24>. [In Russ.]
25. Chello M., Mastroberto P., Perticone F., Cirillo F., Bevacqua E., Olivito S., Covino E. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (1): 140–146. PMID: 11423287
26. Kozlov I.A., Kharlamova I.E. Natriureticheskie peptidy: biokhimiya, fiziologiya, klinicheskoe ispolzovanie. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical implication. *General Reanimatology.*] 2009; 5 (1): 89–97. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-89>. [In Russ.]
27. Crescenzi G., Landoni G., Bignami E., Belloni I., Biselli C., Rosica C., Guarracino F., Marino G., Zangrillo A. N-terminal B-natriuretic peptide after coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23 (2): 147–150. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2008.10.002>. PMID: 19103499
28. Ryan D., Frohlich S., McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann. Intensive Care.* 2014; 4: 28. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-014-0028-6>. PMID: 25593744
29. Moroz V.V., Golubev A.M. Klassifikatsiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Classification of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology.*] 2007; 3 (5–6): 5–9. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-7-9>. [In Russ.]
30. Ten Kate C.A., Tibboel D., Kraemer U.S. B-type natriuretic peptide as a parameter for pulmonary hypertension in children. A systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (10): 1267–1275. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-015-2619-0>. PMID: 26298682
31. Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax.* 2008; 63 (8): 698–702. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.095562>. PMID: 18492742

Поступила 29.01.16

Submitted 29.01.16