



Миокардиальный биомаркер NT-proBNP у больных с пульмоногенным сепсисом и септическим шоком

И. Н. ТЮРИН^{1,2}, Д. Н. ПРОЦЕНКО^{1,2}, И. А. КОЗЛОВ³

¹Московский многопрофильный клинический центр «Номмунарна» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, РФ

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить динамику и прогностическую значимость содержания NT-proBNP в крови больных с пульмоногенным сепсисом.

Материал и методы: обследовали 34 больных с пульмоногенным сепсисом или септическим шоком в возрасте $54,5 \pm 2,9$ года. Летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 47,1%. Содержание NT-proBNP, уровень прокальцитонина (ПКТ), лактатемия и показатели гемодинамики регистрировали в 1-е сут (I этап) и 4–5-е сут нахождения в ОРИТ (II этап). Гемодинамику оценивали с помощью транспульмональной термодилуции. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: на I этапе содержание NT-proBNP в крови составляло $5\,220 [1\,380–17\,850]$ пг/мл, на II этапе не снижалось ($p = 0,726$) и составляло $1\,760 [631–847]$ пг/мл. На I этапе NT-proBNP коррелировал с индексом внесосудистой воды легких ($\rho = 0,445$; $p = 0,038$) и систолическим давлением в легочной артерии ($\rho = 0,414$; $p = 0,023$). На II этапе NT-proBNP коррелировал с ПКТ ($\rho = 0,569$; $p = 0,003$), лактатемией ($\rho = 0,525$; $p = 0,001$) и отношением среднего артериального давления к дозе норэпинефрина ($\rho = -0,422$; $p = 0,035$). Уровень NT-proBNP на I этапе не был предиктором летальности в ОРИТ: ОШ 1,0000; 95%-ный ДИ 1,0000–1,0001. На II этапе уровень NT-proBNP $> 4\,260$ пг/мл (чувствительность 87,5%, специфичность 94,4%) был предиктором летальности: ОШ 1,0004, 95%-ный ДИ 1,0000–1,0008, $p = 0,046$ (площадь под ROC-кривой 0,893, 95%-ный ДИ 0,732–0,974). Любая степень прироста NT-proBNP (> 0 пг/мл) между I и II этапами предсказывала летальность (чувствительность 87,5%, специфичность 94,4%): ОШ 119,0, 95%-ный ДИ 9,7432–1 453,4241, $p = 0,0002$ (площадь под ROC-кривой 0,903, 95%-ный ДИ 0,751–0,977).

Заключение: для больных с пульмоногенным сепсисом характерно существенное повышение содержания NT-proBNP в крови. На I этапе биомаркер коррелировал с показателями легочной гипертензии и умеренного отека легких и не являлся предиктором летальности. На II этапе NT-proBNP коррелировал с показателями тяжести инфекции и сепсиса (ПКТ, лактатемия, отношение АД_{ср}/доза НЭ). На этом этапе уровень NT-proBNP, превышающий 4 000 пг/мл, и/или любая степень увеличения содержания биомаркера в крови являлись чувствительными и специфичными предикторами летального исхода. Особенности этиопатогенеза в гиперпродукции BNP при пульмоногенном сепсисе затрудняют интерпретацию повышения NT-proBNP как показателя септической кардиомиопатии, что не снижает ценность биомаркера в качестве чувствительного и специфичного предиктора летальности.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, септическая кардиомиопатия, натрийуретический пептид В-типа, N-терминальный отрезок предшественника натрийуретического пептида В-типа, NT-proBNP

Для цитирования: Тюрин И. Н., Проценко Д. Н., Козлов И. А. Миокардиальный биомаркер NT-proBNP у больных с пульмоногенным сепсисом и септическим шоком // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 28–39. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-28-39

N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide is a Myocardial Biomarker in Pulmonary Sepsis and Septic Shock

I. N. TYURIN^{1,2}, D. N. PROTSSENKO^{1,2}, I. A. KOZLOV³

¹Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study changes and prognostic significance of the blood NT-proBNP in the patients with pulmonary sepsis.

Subjects and Methods. The study included 34 patients aged 54.5 ± 2.9 years with pulmonary sepsis or septic shock. Lethality in the intensive care unit (ICU) was 47.1%. NT-proBNP, procalcitonin (PCT) levels, blood lactate and hemodynamic parameters were registered on the 1st day (stage 1) and on the 4th–5th day of the ICU stay (stage 2). Hemodynamics was assessed through transpulmonary thermodilution. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: At stage 1, NT-proBNP level was $5,220 [1,380–17,850]$ pg/ml, did not decrease ($p = 0.726$) at stage 2 and amounted to $1,760 [631–847]$ pg/ml. At stage 1, NT-proBNP correlated with extravascular lung water index ($\rho = 0.445$; $p = 0.038$) and systolic pulmonary artery pressure ($\rho = 0.414$; $p = 0.023$). At stage 2, NT-proBNP correlated with PCT ($\rho = 0.569$; $p = 0.003$), blood lactate ($\rho = 0.525$; $p = 0.001$), and mean arterial pressure to norepinephrine dosage ratio ($\rho = -0.422$; $p = 0.035$). At stage 1, NT-proBNP was no predictor of lethality in the ICU: OR 1.0000; 95% CI 1.0000–1.0001. At stage 2, NT-proBNP $> 4,260$ pg/ml (sensitivity 87.5%, specificity 94.4%) was a predictor of lethality: OR 1.0004, 95% CI 1.0000–1.0008, $p = 0.046$ (AUC 0.893, 95% CI 0.732–0.974).

Any increase of NT-proBNP level (> 0 pg/ml) between stages 2 and 1 was a predictor of lethality (sensitivity 87.5%, specificity 94.4%): OR 119.0, 95% CI 9.7432–1,453.4241, $p = 0.0002$ (AUC 0.903, 95% CI 0.751–0.977).

Conclusion: Patients with pulmonary sepsis are characterized by a significant increase of blood NT-proBNP. At stage 1, the biomarker correlated with pulmonary hypertension and moderate pulmonary edema and was no predictor of lethality. At stage 2, NT-proBNP correlated with the indices of infection and sepsis severity (procalcitonin, blood lactate, and mean arterial blood pressure/norepinephrine dosage ratio). At this stage, NT-proBNP levels greater than 4,000 pg/mL and/or any degree of increase in blood levels of the biomarker were both sensitive and specific predictors of a lethal outcome. Specific features of etiopathogenesis of BNP hyperproduction in pulmonary sepsis make it difficult to interpret the elevation of NT-proBNP as an indicator of septic cardiomyopathy but does not reduce its value as a sensitive and specific predictor of lethality.

Key words: sepsis, septic shock, septic cardiomyopathy, B-type natriuretic peptide, N-terminal segment of B-type natriuretic prepeptide, NT-proBNP

For citations: Tyurin I. N., Protsenko D. N., Kozlov I. A. N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide is a myocardial biomarker in pulmonary sepsis and septic shock. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 28-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-28-39

Для корреспонденции:

Козлов Игорь Александрович
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence:

Igor A. Kozlov
Email: iakozlov@mail.ru

В течение последних лет определение содержания в крови натрийуретического пептида (НУП) В-типа (BNP) и/или N-терминального отрезка предшественника BNP (NT-proBNP) в качестве кандидатных маркеров септической кардиомиопатии и предикторов исхода сепсиса привлекает постоянное внимание клиницистов [7, 12, 14, 19, 24, 26, 44]. Однако, интерпретируя соответствующие лабораторные данные, следует учитывать, что гиперпродукция НУП при сепсисе имеет в достаточной степени сложный патогенез, который сводится не только к перегрузке миокарда, но и к реализации ряда других факторов. Последние могут варьироваться в зависимости от заболеваний, которые осложнились сепсисом [14, 43], а также от вовлеченности тех или иных систем организма [17, 45]. Сепсис, как считают, имеет несколько подклассов (субфенотипы), отличающихся вариантом полиорганной недостаточности, состоянием системы кровообращения, реакцией на инфузионную нагрузку и возможным исходом [45]. Одним из отдельных подклассов может быть сепсис, осложняющий заболевания легких [31, 45].

В исследованиях, посвященных диагностической и прогностической ценности НУП, данные, полученные при пульмоногенном, абдоминальном и других вариантах сепсиса, как правило, анализируют совместно в гетерогенной выборке [10, 20, 24, 26, 41, 44]. Динамика и предикторная значимость NT-proBNP при сепсисе у больных с заболеваниями легких представлены лишь в единичных сообщениях [3, 31]. Вместе с тем опубликован ряд результатов исследований, в которых показана неблагоприятная роль повышенного и/или нарастающего уровня BNP (NT-proBNP) в прогнозе внебольничной пневмонии (ВП) [2, 7, 9, 18, 20, 32, 34]. Данные о том, осложнялась ли ВП сепсисом и как это сказывалось на динамике биомаркеров, в этих публикациях не приведены.

Цель исследования: изучить динамику и прогностическую значимость содержания NT-proBNP в крови больных с пульмоногенным сепсисом.

Материал и методы

В соответствии с разрешением локального этического комитета РНИМУ им. Н. И. Пирогова № 212 (2021) выполнили одноцентровое простое наблюдательное проспективное исследование.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 85 лет;
- наличие сепсиса или септического шока в соответствии с критериями «Сепсис-3» [35], осложнившего ВП;

- наличие письменного информированного согласия больного на включение в исследование, использование инвазивных мер наблюдения и лечения.

Критерии невключения:

- сепсис в сочетании с нозокомиальной пневмонией;
- терминальная стадия хронических легочных заболеваний;
- терминальная стадия онкологического заболевания;
- тяжелые заболевания эндокринной системы, черепно-мозговая или сочетанная травма;
- беременность;
- сопутствующие клапанные заболевания сердца и осложненные формы ишемической болезни сердца, хроническая недостаточность кровообращения в анамнезе;
- отказ больного от участия в исследовании.

Критерии исключения:

- ранний летальный исход, не позволивший завершить исследование;
- технические проблемы с выполнением лабораторных анализов и/или инвазивным мониторингом;
- летальный исход, не связанный с сепсисом;
- перевод больного в другое отделение или стационар.

Первично включили в исследование 39 больных ВП, осложненной сепсисом или септическим шоком, установленным в соответствии с критериями «Сепсис-3» [35]. Исключили из исследования 5 больных: в связи с ранним летальным исходом ($n = 1$), техническими проблемами ($n = 3$), летальным исходом на фоне продолжающегося кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода ($n = 1$).

Проанализировали данные обследования и лечения 34 больных. Септический шок по критериям «Сепсис-3» [35] диагностировали у 12 (35,3%) больных. Уровень гиперлактатемии в этих наблюдениях составлял 2,3–14,0 (4,3 [2,60–11,65]) моль/л. Летальный исход на 6–33-и (13,5 [10,5–19,0]) сут нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) наступил у 16 (47,1%) больных, 14-суточная летальность составила 26,5%, 28-суточная – 38,2%.

Больные получали стандартное интенсивное лечение, включавшее деэскалационную антибиотикотерапию со сменой препаратов согласно результатам бактериологических посевов биологических сред, инфузии сбалансированных кристаллоидных растворов и другие лечебные меры. Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов

выполняли в соответствии с протоколом коррекции нарушений кровообращения по рекомендациям «Сепсис-3» [35]. В 24 (70,6%) наблюдениях больным проводили искусственную вентиляцию легких и седацию пропофолом в дозах 0,7–2,9 (1,7 [0,9–1,8]) мг · кг⁻¹ · ч⁻¹.

Всем больным при поступлении выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и/или внутренняя яремная) и бедренной артерии. В течение первых 24 ч нахождения в ОРИТ (I этап) и на 4–5-е сут (II этап) интенсивного лечения забирали пробы венозной крови для определения содержания NT-proBNP фотометрическим методом с помощью автоматического анализатора Dimension Xpand Plus (Siemens, США) и уровня прокальцитонина (ПКТ) иммуноферментным методом с использованием анализатора miniVIDAS (BioMerieux, Франция). Нормой считали значения NT-proBNP < 450 пг/мл.

В бедренную артерию вводили катетер Pulsioath PV2015L204F (фирма Pulsion Medical Systems), который соединяли с модулем PiCCO-plus (фирма Pulsion Medical Systems) мониторинговой системы Dgäger. В процессе PiCCO-мониторинга и транспульмональной термодилуции регистрировали комплекс стандартных показателей [4].

С помощью портативного ультразвукового портативного аппарата Vivid I (фирма GE Healthcare) выполняли прикроватную эхокардиографию (ЭхоКГ). Объемы и фракцию изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) определяли в В-режиме по методу Симпсона (метод «дисков»). Определение систолического давления в легочной артерии (ДЛА_c) проводили по систолическому градиенту давления на трикуспидальном клапане между правыми желудочком и предсердием с использованием модифицированного уравнения Бернулли.

Проанализировали возраст больных и оценку по шкале APACHE II на I этапе. На I и II этапах регистрировали и анализировали: оценку по шкале SOFA, среднее артериальное давление (АД_{ср}), частоту сердечных сокращений (ЧСС), центральное венозное давление (ЦВД), сердечный индекс (СИ), индексы ударного объема (ИУО), общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) и глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС), индекс функции сердца (ИФС = СИ/ИГКДО), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), ФИЛЖ и ДЛА_c. Кроме того, рассчитывали и анализировали:

- индекс мощности сердца (ИМС = СИ × АД_{ср}/451);

- инотропный индекс (ИИ) и вазоактивно-инотропный индекс (ВИИ) [1] по формулам:

ИИ (у. е.) = доза допамина (мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹) + доза добутамина (мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹) + доза эпинефрина (мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹) × 100;

ВИИ (у. е.) = доза норэпинефрина (НЭ) (мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹) × 100 + доза допамина

(мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹) + доза добутамина (мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹) + доза эпинефрина (мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹) × 100;

- отношение АД_{ср}/доза НЭ (у. е.).

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15. Учитывая ограниченный объем выборки, характер распределения данных анализировали с помощью критериев Шапиро – Уилка и Д’Агостино – Пирсона. Все данные представили в виде медианы (Me), 25% и 75% квартилей (P25–P75), а данные, имевшие нормальное распределение, дополнительно в виде средних величин (M) и ошибок средних (m). Частоту признаков представили в виде средней частоты (P). Отличия данных несвязанных выборок оценивали по критерию Манна – Уитни, отличия в связанных выборках – с помощью критерия Вилкоксона.

Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (rho).

Оценивали 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ rho) и величину *p*. При значениях rho < 0,3 связь считали слабой, при значениях 0,3–0,7 – умеренной, более 0,7 – сильной.

Для установления прогностической значимости показателей изучили влияние независимых переменных на зависимую, закодированную бинарно (1 – есть признак, 0 – нет признака), с помощью метода логистической регрессии. При выполнении логистической регрессии рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) и значимость влияния (*p*).

Для оценки разделительной способности независимых переменных (разграничение больных с наличием и отсутствием признака) выполняли ROC-анализ. В последний включали только те показатели, которые продемонстрировали предикторную значимость по данным логистической регрессии. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95%-ного ДИ ППК и статистической значимости (*p*) выявленной зависимости. Качество модели считали при ППК > 0,9 отличным, 0,80–0,89 – очень хорошим, 0,70–0,79 – хорошим, 0,60–0,69 – средним, 0,50–0,59 – неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной (порог отсечения, точка cut-off), т. е. значение переменной, указывающее на риск наличия признака, определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности теста, приближающейся к 80%, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (минимальная разность между этими значениями). За ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям.

Отличия и выявленные закономерности считали значимыми при *p* < 0,05.

Результаты

При поступлении в ОРИТ состояние больных ВП, осложненной пульмоногенным сепсисом, было тяжелым (табл. 1).

Практически нормальный уровень NT-proBNP в 1-е сут интенсивного лечения был выявлен только у 4 (11,8%) больных. Значения биомаркера в этих наблюдениях варьировались от 359 до 448 пг/мл. Медианные значения NT-proBNP в течение всего периода исследования были резко увеличены и значимо не изменялись (табл. 2). Уровень ПКТ указывал на выраженный инфекционный процесс. Параметры центральной гемодинамики в 1-е сут пребывания в ОРИТ свидетельствовали о значимой кардиодепрессии: были существенно снижены медианные значения СИ, ИМС, ИУО, ГФИС и ИФС. ЦВД, ИГКДО и ИОПСС находились в пределах нормы, а ЧСС соответствовала умеренной тахикардии.

Повышенный ИВСВЛ свидетельствовал об отеке легких. Медианные значения ФИЛЖ находились в пределах нормы, а средние (медианные) значения ДЛА_с указывали на значимую легочную гипертензию. Медиана лактатемии находилась в пределах нормы, хотя, как отмечено выше, у больных в состоянии септического шока показатель превышал 2 ммоль/л. Судя по ИИ, ВИИ и АД_{ср}/доза НЭ, для поддержания рекомендуемого уровня АД_{ср} была необходима активная симпатомиметическая терапия.

На протяжении 4–5 сут интенсивного лечения значимо уменьшалась оценка по SOFA, повышались АД_{ср}, СИ, ИМС, ИУО и ИФС. Медианные значения АД_{ср}, СИ и ИМС начинали соответствовать физиологической норме, а ИУО и ИФС оставались сниженными. ГФИС не менялась и оставалась крайне низкой. Данные ЭхоКГ также не изменялись. Не регистрировали значимых изменений ИВСВЛ, лактатемии, ИИ, ВИИ и АД_{ср}/доза НЭ.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных и тяжесть их состояния при поступлении в ОРИТ

Table 1. Characteristics of the examined patients and the severity of their state by admission to ICU

Показатели	Значения показателей на этапах исследования		Значения <i>p</i>
	1-е сут	4–5-е сут	
NT-proBNP, пг/мл	5 220,0 [1 380,0–17 850,0]	1 760,0 [631,0–8 470,0]	0,726
SOFA, баллы	10,0 [9,0–12,0]	8,0 [5,0–11,0]	0,001
ПКТ, пг/мл	5,3 [1,6–38,7]	8,5 [1,2–39,2]	0,741
АД _{ср} , мм рт. ст.	75,0 [56,5–82,7] (70,4 ± 3,3)	84,0 [80,0–90,0] (84,6 ± 1,9)	0,0002
ЧСС, мин ⁻¹	106,0 [88,0–118,7] (104,4 ± 3,9)	99,5 [87,5–108,1]	0,285
ЦВД, мм рт. ст.	9,0 [5,25–10,75] (8,5 ± 0,6)	8,0 [7,0–10,25]	0,478
СИ, л/(мин · м ²)	2,0 [1,4–3,9]	3,3 [2,7–3,8] (3,3 ± 0,2)	< 0,0001
ИМС, Вт/м ²	0,291 [0,207–0,419] (0,334 ± 0,03)	0,621 [0,503–0,754]	< 0,0001
ИУО, мл/м ²	20,7 [14,6–24,4] (20,6 ± 1,6)	33,0 [26,4–43,7]	0,0001
ИОПСС, дин · с · см ⁻⁵ · м ²	2 267,0 [1 448,0–2 815,0]	1 848,5 [1 464,0–2 529,0]	0,277
ИГКДО, мл/м ²	729,5 [629,0–847,0]	804,0 [700,7–893,0]	0,155
ГФИС, %	16,7 [12,2–20,25] (17,2 ± 1,0)	17,1 [12,4–24,0]	0,281
ИФС, мин ⁻¹	2,9 [2,1–4,1] (3,1 ± 0,2)	4,0 [3,0–5,0]	0,002
ИВСВЛ, мл/кг	10,5 [8,0–16,0]	10,0 [8,25–16,00]	0,938
ФИЛЖ, %	50,0 [41,0–55,0]	49,5 [44,0–54,0] (48,1 ± 1,4)	0,673
ДЛА _с , мм рт. ст.	49,5 [40,0–55,0] (49,5 ± 2,3)	51 [41,0–55,0] (48,7 ± 2,1)	0,491
Лактатемия, моль/л	1,9 [1,45–2,65]	1,75 [1,1–2,5]	0,100
ИИ, у. е.	8,0 [5,0–10,0]	5,0 [5,0–8,0]	0,211
ВИИ, у. е.	30,0 [18,25–61,25]	37,5 [16,0–55,0]	0,397
АД _{ср} /доза НЭ, у. е.	190,3 [83,2–381,2]	270,0 [166,2–449,0]	0,388

Таблица 2. Лабораторные, клинические и гемодинамические показатели у обследованных больных с пульмоногенным сепсисом

Table 2. Laboratory, clinical and hemodynamic parameters in the examined patients with pulmonary sepsis

Значения / показатели	Min	Max	Me [P25–P75] (M ± m)
Мужчин/женщин, <i>n</i>	28/6		
Возраст, лет	20	85	56,0 [42–67] (54,5 ± 2,9)
CURB-65, баллы	2	5	4,0 [3,0–4,0]
APACHE II, баллы	9	33	20,0 [16,0–24,0] (20,2 ± 0,8)
SOFA, баллы	5	16	10,0 [9,0–12,0]

NT-proBNP в 1-е сут наблюдения (табл. 3) умеренно прямо коррелировал с ИВСВЛ (рис. 1) и ДЛА_с (рис. 2). Корреляционных связей с другими клинико-лабораторными показателями и параметрами центральной гемодинамики, включая ФИЛЖ, не было.

Таблица 3. Корреляции уровня NT-proBNP в 1-е сут пребывания больных в ОРИТ с клиническими, гемодинамическими и эхокардиографическими показателями

Table 3. Correlations of NT-proBNP level on the 1st day of stay in ICU with clinical, hemodynamic and echocardiographic parameters

Показатели	r	95%-ный ДИ	p
Возраст	-0,094	-0,419–0,252	0,597
CURB-65	-0,168	-0,497–0,180	0,342
APACHE II	-0,032	-0,366–0,310	0,859
SOFA	0,244	-0,103–0,538	0,164
ПКТ	0,195	-0,247–0,570	0,385
АД _{ср}	0,296	-0,065–0,588	0,106
ЧСС	-0,078	-0,420–0,285	0,678
ЦВД	0,119	-0,246–0,454	0,524
СИ	0,020	-0,320–0,356	0,910
ИМС	0,254	-0,110–0,558	0,168
ИУО	0,197	-0,169–0,516	0,288
ИОПСС	-0,189	-0,514–0,184	0,318
ИГКДО	0,050	-0,294–0,381	0,781
ГФИС	0,132	-0,216–0,450	0,456
ИФС	-0,104	-0,427–0,243	0,559
ИВСВЛ	0,445	0,028–0,730	0,038
ФИЛЖ	-0,250	-0,560–0,121	0,182
ДЛА _с	0,414	0,063–0,674	0,023
Лактатемия	0,215	-0,139–0,520	0,231
ИИ	-0,054	-0,558–0,110	0,268
ВИИ	-0,219	-0,542–0,161	0,254
АД _{ср} /доза НЭ	0,224	-0,188–0,569	0,282

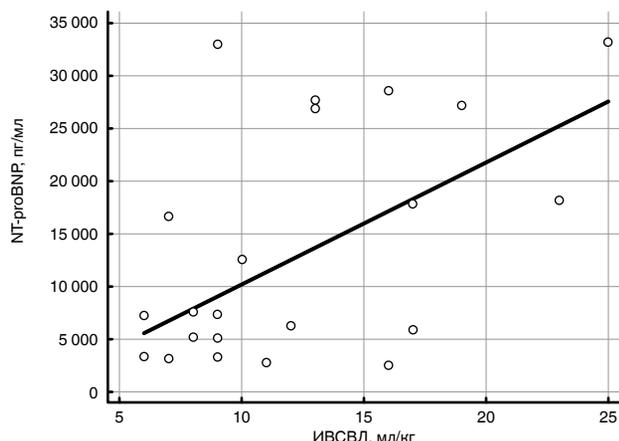


Рис. 1. Корреляция между уровнем NT-proBNP и ИВСВЛ в 1-е сут пребывания больных в ОРИТ

Fig. 1. Correlation of NT-proBNP level with extravascular lung water index on the 1st day of the ICU stay

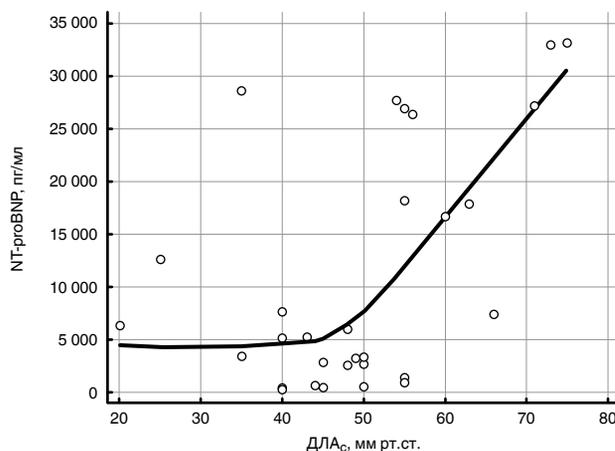


Рис. 2. Корреляция между уровнем NT-proBNP и ДЛА_с в 1-е сут пребывания больных в ОРИТ

Fig. 2. Correlation of NT-proBNP level with systolic pulmonary artery pressure on the 1st day of the ICU stay

На 4–5-е сут интенсивного лечения зарегистрировали умеренные прямые корреляционные связи между NT-proBNP и ПКТ (рис. 3), между NT-proBNP и лактатемией (рис. 4), а также обратную связь уровня биомаркера и значений показателя АД_{ср}/доза НЭ (рис. 5). На этом этапе исследования связей между NT-proBNP и показателями транспульмональной термодилуции и ЭхоКГ не было (табл. 4).

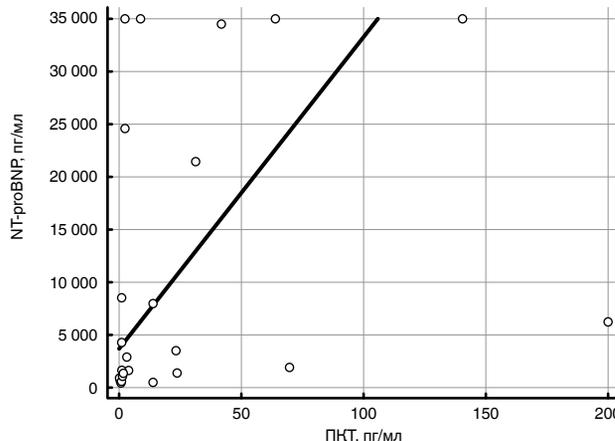


Рис. 3. Корреляция между уровнем NT-proBNP и содержанием в крови ПКТ на 4–5-е сут пребывания больных в ОРИТ

Fig. 3. Correlation of NT-proBNP level with blood level of PCT on the 4th-5th day of the ICU stay

Содержание в крови NT-proBNP в 1-е сут интенсивного лечения пульмогенного сепсиса не было ассоциировано с летальностью в ОРИТ: ОШ 1,0000; 95%-ный ДИ 1,0000–1,0001; $p = 0,395$. На 4–5-е сут интенсивного лечения NT-proBNP становился независимым предиктором летальности в ОРИТ: ОШ 1,0004; 95%-ный ДИ 1,0000–1,0008; $p = 0,046$. При ROC-анализе качество модели было очень хорошим: ППК 0,893; 95%-ный ДИ 0,732–0,974; $p < 0,0001$. ПЗ $> 4\ 260$ пг/мл предсказывало не-

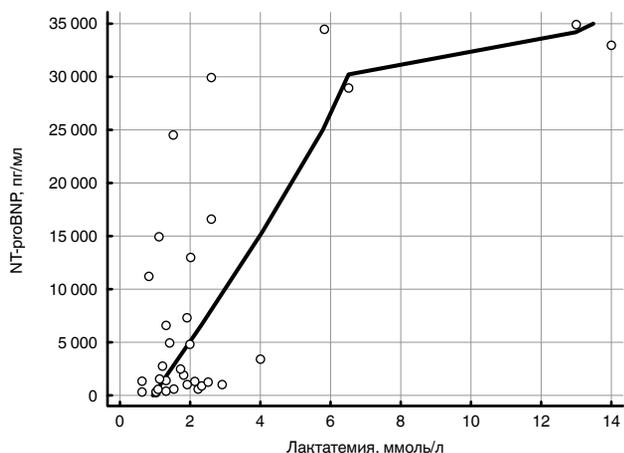


Рис. 4. Корреляция между уровнем NT-proBNP и лактатемией на 4–5-е сут пребывания больных в ОРИТ

Fig. 4. Correlation of NT-proBNP level with blood lactate on the 4th-5th day of the ICU stay

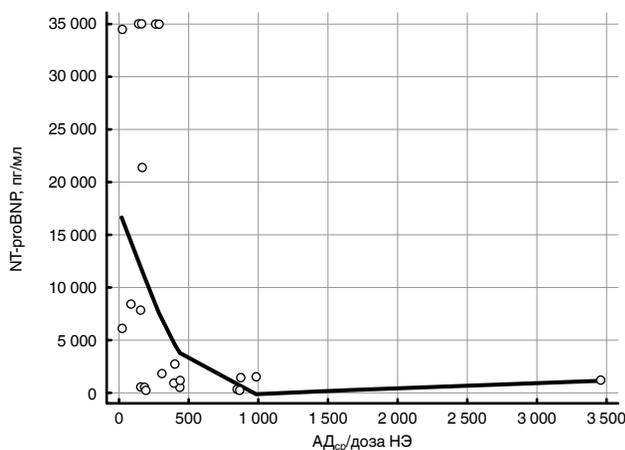


Рис. 5. Корреляция между уровнем NT-proBNP и отношением АД_{ср}/доза НЭ на 4–5-е сут пребывания больных в ОРИТ

Fig. 5. Correlation of NT-proBNP level with mean arterial blood pressure/norepinephrine dosage ratio on the 4th-5th day of the ICU stay

благоприятный исход с чувствительностью 85,7% (95%-ный ДИ 57,10–98,2%) и специфичностью 94,4% (95%-ный ДИ 72,7–99,9%) (рис. 6).

В 1-е сут пребывания в ОРИТ уровень NT-proBNP у выживших и умерших больных значимо не отличался (рис. 7). К 4–5-м сут у больных с неблагоприятным исходом уровень биомаркера резко увеличивался, а в остальных, напротив, значимо снижался. Очевидно, разнонаправленная динамика NT-proBNP определяла отсутствие значимых межэтапных изменений медианных значений по всей группе обследованных.

Из 16 умерших уровень NT-proBNP в течение 4–5 сут наблюдения увеличился у 15 (93,7%) больных (рис. 8). Степень прироста широко варьировалась: от 139 до 17 300 пг/мл (2 140 [529–14 205]) пг/мл. Прирост биомаркера являлся предиктором летального исхода: ОШ 119,0; 95%-ный

Таблица 4. Корреляции уровня NT-proBNP в 4–5-е сут пребывания больных в ОРИТ с клиническими и гемодинамическими показателями

Table 4. Correlations of NT-proBNP level with clinical and hemodynamic parameters on the 4th-5th day of the ICU stay

SOFA	0,311	-0,055–0,604	0,094
ПКТ	0,569	0,224–0,787	0,003
АД _{ср}	0,134	-0,232–0,466	0,473
ЧСС	0,129	-0,236–0,462	0,490
ЦВД	0,225	-0,155–0,546	0,241
СИ	0,071	-0,291–0,415	0,705
ИМС	0,028	-0,329–0,379	0,879
ИУО	-0,247	-0,553–0,117	0,180
ИОПСС	-0,077	-0,451–0,320	0,709
ИГНДО	-0,012	-0,365–0,344	0,948
ГФИС	-0,135	-0,467–0,231	0,471
ИФС	0,006	-0,349–0,359	0,975
ИВСВЛ	0,183	-0,247–0,554	0,402
ФИЛЖ	-0,093	-0,418–0,253	0,601
ДЛас	0,276	-0,069–0,562	0,114
Лактатемия	0,525	0,228–0,733	0,001
ИИ	0,056	-0,305–0,402	0,766
ВИИ	0,132	-0,233–0,465	0,479
АД _{ср} /доза НЭ	-0,422	-0,723... -0,036	0,035

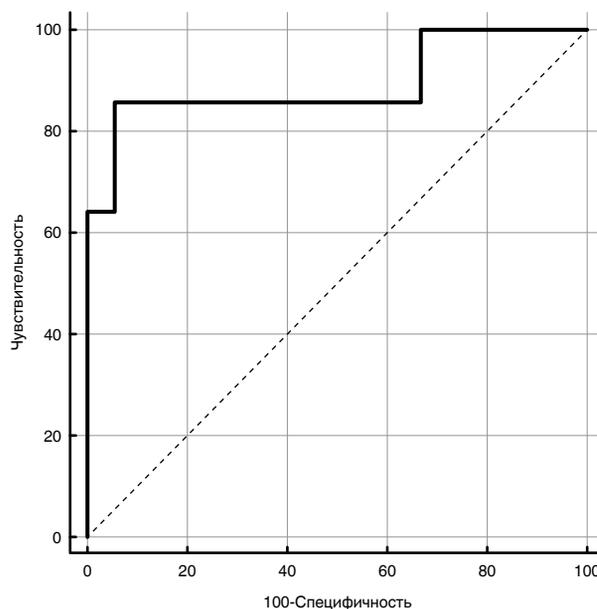


Рис. 6. ROC-кривая, отражающая разделительную способность уровня NT-proBNP на 4–5-е сут пребывания больных с пульмогенным сепсисом в ОРИТ в отношении летальности

Fig. 6. ROC-curve demonstrating the separating power of NT-proBNP level in patients with pulmonary sepsis on the 4th–5th day of the ICU stay in relation to lethality

ДИ 9,7432–1 453,4241; $p = 0,0002$. При ROC-анализе качество модели было отличным (рис. 8): ППК 0,903 (95%-ный ДИ 0,751–0,977; $p < 0,0001$). Любой прирост содержания NT-proBNP в крови

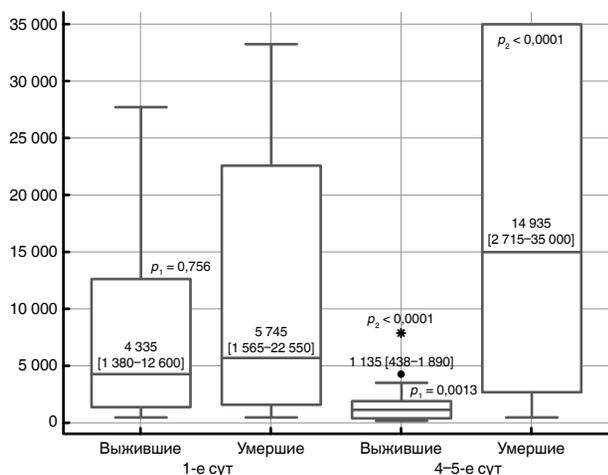


Рис. 7. Динамика NT-proBNP у выживших и умерших больных.

Примечание: p_1 – достоверность отличий у выживших и умерших больных по критерию Манна – Уитни; p_2 – достоверность отличий между данными в 1-е и 4–5-е сут пребывания больных в ОРИТ по критерию Вилкоксона

Fig. 7. Changes in NT-proBNP level in survivors and non-survivors.

Note: p_1 – significance of differences in survivors and non-survivors according to the Mann–Whitney test; p_2 – significance of differences between the data on the 1st and 4–5th days of patients’ stay in ICU according to the Wilcoxon test

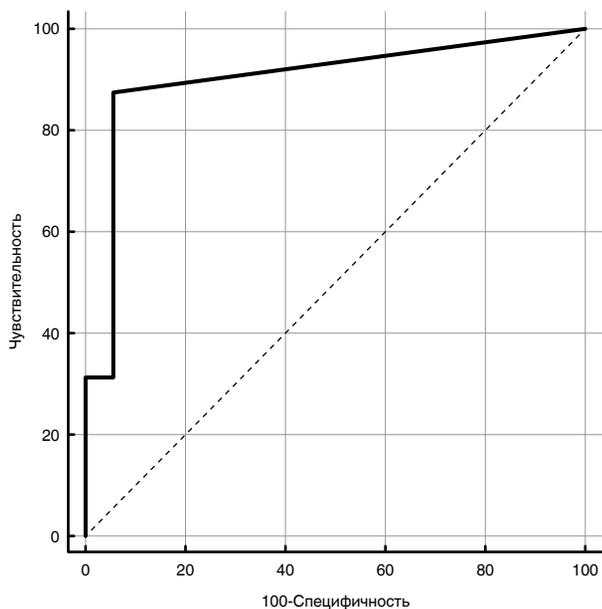


Рис. 8. ROC-кривая, отражающая разделительную способность динамики уровня NT-proBNP в течение 4–5 сут пребывания больных с пульмоногенным сепсисом в ОРИТ в отношении летальности

Fig. 8. ROC-curve demonstrating the separating power of NT-proBNP changes level in patients with pulmonary sepsis during 4-5 days of the ICU stay in relation to lethality

(> 0 пг/мл) предсказывал летальность в ОРИТ с чувствительностью 87,5% (95%-ный ДИ 61,2–98,9%) и специфичностью 94,4% (95%-ный ДИ 72,6–99,9%).

Обсуждение

Повышенный уровень NT-proBNP у обследованных больных вполне соответствует сообщением о накоплении биомаркера в крови при сепсисе и/или септическом шоке до медианных значений 1 500–5 000 пг/мл [6, 8, 10, 19, 24, 38, 44]. Такая степень увеличения содержания в сыворотке NT-proBNP и/или BNP многократно превышает их значения, используемые в качестве диагностических и прогностических показателей в кардиологии [27] и в некардиальной хирургии у больных высокого риска [11]. Причины резкого выброса в кровь BNP (NT-proBNP) в рассматриваемой клинической ситуации остаются предметом дискуссии. Есть веские основания полагать, что гиперпродукция миокардиальных НУП обусловлена сочетанием ряда причин и различных патофизиологических механизмов.

Учитывая, что повышенные концентрации биомаркера могут быть выявлены у больных без явных признаков дисфункции ЛЖ [21], обсуждают ряд негемодинамических этиопатогенетических факторов. Экспрессия гена, регулирующего синтез BNP, и усиление продукции последнего в кардиомиоцитах происходит под влиянием эндотоксина грамотрицательных бактерий, а также провоспалительных интерлейкинов-1 β , -6, -18 и фактора некроза опухоли- α [13, 16, 36, 39]. Предполагают стимулирующие эффекты на инкрецию BNP катехоламинов, ангиотензина II и эндотелина-1 [25]. Косвенным подтверждением того, что прогрессирование провоспалительных и нейроэндокринных сдвигов детерминирует гиперпродукцию BNP, являются более низкие уровни NT-proBNP при ВП, предположительно не осложненной сепсисом [2, 9, 18, 34].

Вместе с тем опубликованы многочисленные свидетельства связи гиперпродукции BNP при сепсисе с нарушениями гемодинамики и проявлениями септической кардиомиопатии [19, 30]. Показана ассоциированность повышенного уровня НУП со снижением ФИЛЖ, уменьшением СИ и ИУО ЛЖ [21], а также корреляции биомаркеров с рядом других гемодинамических параметров [14, 15, 28] и ЭхоКГ-признаками диастолической дисфункции ЛЖ [23], которую считают наиболее ранним проявлением септической кардиомиопатии [42].

В ранние сроки интенсивного лечения (I этап) уровень NT-proBNP не коррелировал с тяжестью ВП (CURB-65), осложнившейся сепсисом. Есть основания полагать, что ухудшение состояния больного ВП за счет развития сепсиса нарушает возможную связь между NT-proBNP и CURB-65 [2]. На этом этапе также не было корреляций между биомаркером и оценкой по SOFA и ПКТ, которые описаны при абдоминальном сепсисе [6].

В 1-е сут наблюдения NT-proBNP коррелировал с ДЛА_c и ИВСВЛ. Медианное (среднее) значение ДЛА_c указывало на умеренную легочную гипертензию, которая может сопровождать как

ВП [5], так и сепсис [14, 37]. Ранее указывали на возможную связь повышения NT-proBNP и ДЛА_c, характеризующего сопротивление сосудов малого круга, у больных тяжелой ВП [2]. Можно полагать, что одной из причин прироста биомаркера при пульмоногенном сепсисе является перегрузка и дисфункция правого желудочка (ПЖ), характерная для ВП [5] и возможная при септической кардиомиопатии [14, 42].

Повышенное медианное значение ИВСВЛ указывало на умеренный интерстициальный отек легочной ткани [4] и полностью совпало с уровнем показателя, выявленным при пульмоногенном сепсисе [22]. Причины зависимости между ИВСВЛ и NT-proBNP остаются не вполне ясными. Между этими параметрами при остром респираторном дистресс-синдроме, в том числе у больных с сепсисом, корреляция не выявлена [3]. Вместе с тем ИВСВЛ взаимосвязан с тяжестью сепсис-индуцированного повреждения легких, в том числе при пульмоногенном сепсисе, и содержанием в крови эндотелина-1 [22]. Учитывая выраженные сосудистые эффекты последнего и данные о его стимулирующем эффекте на инкрецию BNP [25], есть основание предположить, что именно эндотелин-1 определяет взаимосвязь ИВСВЛ и NT-proBNP. Параллельная динамика этих двух параметров может быть обусловлена изменениями легочной микро- и макроциркуляции с прогрессирующей легочной гипертензией и, соответственно, перегрузкой миокарда ПЖ, которая дополнительно стимулирует усиление синтеза BNP [5, 14, 22, 33, 42].

Спустя 4–5 сут после поступления в ОРИТ (II этап) взаимосвязи NT-proBNP с ДЛА_c и ИВСВЛ исчезали, но появлялись корреляции с ПКТ, лактаемией и АД_{ср}/доза НЭ, т. е. общепринятыми показателями тяжести сепсиса. Тенденция к корреляции с оценкой по SOFA приближалась к степени статистической значимости ($p < 0,1$). Сходные данные были получены на 3–4-е сут после поступления в ОРИТ больных с абдоминальным сепсисом [6]. Корреляция NT-proBNP с оценкой по SOFA описана также в смешанных выборках больных, где пульмоногенный сепсис составлял 60–70% от общего числа наблюдений [24, 44]. Связей уровня биомаркера с показателями центральной гемодинамики [15, 21, 28] и ассоциированности с использованием инотропных лекарственных средств [6] при абдоминальном сепсисе не отметили. Возможное объяснение этого заключается в специфике нарушений центральной гемодинамики в обсуждаемой клинической ситуации, когда значимым источником BNP (NT-proBNP) может являться миокард ПЖ, в то время как используемый метод инвазивного мониторинга регистрирует интегральные показатели насосной функции сердца [4], а прикроватная ЭхоКГ оценивает преимущественно сократительную функцию ЛЖ.

Обсуждая обратную корреляцию между NT-proBNP и показателем АД_{ср}/доза НЭ, необходи-

мо отметить, что эта связь теоретически может указывать на усугубление артериальной гипотензии за счет резко повышенного уровня BNP, обладающего вазодилатирующими свойствами [38]. Реализуется ли этот эффект при сепсисе, неизвестно. Например, при хронической недостаточности кровообращения повышение содержания BNP в крови может сопровождаться десенситизацией рецепторов НУП, что снижает его биологические (диуретический, натрийуретический, а возможно, и вазодилатирующий) эффекты [13].

Можно предположить, что в различные сроки от начала пульмоногенного сепсиса этиопатогенез гиперпродукции BNP (NT-proBNP) варьируется. На ранних стадиях осложнения прирост уровня биомаркера, вероятно, обусловлен нарушениями кровообращения в малом круге и возможной перегрузкой ПЖ, характерной для ВП. Вклад BNP-стимулирующих процессов, типичных для сепсиса, на этом этапе развития осложнения может отсутствовать или быть минимальным. В дальнейшем основными стимуляторами синтеза BNP становятся провоспалительные и нейроэндокринные сдвиги. Определенную роль в повышении уровня биологически инертного NT-proBNP, экскретируемого почками, может играть прогрессирование почечной дисфункции [17]. Относительный вклад гемодинамических причин в усиление инкреции BNP (NT-proBNP) у отдельных больных, вероятно, различен, что препятствует линейной корреляции биомаркера с параметрами функции сердца и потребностью в инотропной терапии.

По нашим данным, уровень NT-proBNP становится предиктором летальности не сразу, а только к 4–5-м сут после поступления в ОРИТ. Предикторная значимость повышенного содержания NT-proBNP в крови в отношении госпитальной летальности при сепсисе продемонстрирована в целом ряде целенаправленных исследований и метаанализов [6, 8, 10, 21, 24, 29, 38, 40, 41, 44]. Качество прогностических моделей при ROC-анализе варьируется от среднего до очень хорошего (ППК 0,620–0,825), а сроки проявления предикторной значимости составляют 24–72 ч после поступления в ОРИТ [6, 10, 24, 29, 38, 41]. При этом значения биомаркера, дискриминирующие больных с риском летального исхода, колеблются в диапазоне от 1 000 до 8 000–9 000 пг/мл [8, 10, 15, 21, 38, 44]. Значительный диапазон ПЗ в опубликованных исследованиях, вероятно, связан с различной тяжестью состояния больных, спецификой лечебного процесса и различными субфенотипами сепсиса у обследованных больных [45]. ПЗ, установленное в настоящем исследовании, укладывается в диапазон значений 3 500–5 000 пг/мл, дискриминирующих больных с летальным исходом абдоминального сепсиса [6]. Результаты анализа динамики NT-proBNP у выживших и умерших больных с пульмоногенным сепсисом практически совпали с данными, полученными при изучении биомаркера у больных с сочетанием септического

шока и острого респираторного дистресс-синдрома [31]. В этих наблюдениях в течение первых 2 сут резко повышенное содержание NT-proBNP в крови выживших и умерших больных не различалось; значимое различие появлялось только к 3-м сут наблюдения, причем прирост уровня биомаркера регистрировали только при неблагоприятном исходе сепсиса, а у выживших больных, напротив, происходило уменьшение показателя [31]. В настоящем исследовании также отметили разнонаправленную динамику содержания NT-proBNP в подгруппах выживших и умерших, а любая степень прироста биомаркера к 4–5-м сут интенсивного лечения являлась максимально неблагоприятным прогностическим признаком.

Таким образом, можно констатировать, что при пульмогенном сепсисе в большинстве наблюдений содержание NT-proBNP резко повышено. Этиопатогенез гиперпродукции BNP, вероятно, варьируется в зависимости от стадии и течения сепсиса. В ранние сроки от начала осложнения увеличение уровня биомаркера в значимой степени детерминировано перегрузкой миокарда ПЖ на фоне легочной гипертензии и, возможно, умеренного интерстициального отека легочной ткани, характерных не только для сепсиса, но и для ВП. При этом высокий уровень NT-proBNP не является предиктором летального исхода. В дальнейшем основными BNP-стимулирующими факторами становятся гуморальные провоспалительные и нейроэндокринные сдвиги, характерные для неблагоприятного течения сепсиса. Это определяет дальнейший прирост содержания NT-proBNP в крови, появление корреляций биомаркера с ПКТ, лактатемией и отношением АД_{ср}/доза НЭ. Прогрессирующее увеличение уровня NT-proBNP к 4–5-м сут интенсивного лечения характерно для больных с неблагоприят-

ным исходом сепсиса, в остальных наблюдениях его содержание в эти сроки значимо снижается. Многофакторный этиопатогенез гиперпродукции BNP при пульмогенном сепсисе затрудняет интерпретацию уровня NT-proBNP в качестве маркера септической кардиомиопатии, но не снижает его ценности как чувствительного и специфичного предиктора летального исхода.

Ограничения

Основными ограничениями настоящего исследования являются небольшое число наблюдений в рамках одноцентрового исследования и отсутствие данных, полученных с помощью ЭхоКГ экспертного уровня с детальной оценкой диастолической функции ЛЖ и сократимости ПЖ.

Заключение

Таким образом, для больных с пульмогенным сепсисом характерно существенное повышение содержания NT-proBNP в крови. В 1-е сут нахождения в ОРИТ биомаркер коррелировал с показателями легочной гипертензии и умеренного отека легких и не являлся предиктором летальности. На 4–5-е сут NT-proBNP коррелировал с показателями тяжести инфекции и сепсиса (ПКТ, лактатемия, отношение АД_{ср}/доза НЭ). На этом этапе уровень NT-proBNP, превышающий 4 000 пг/мл, и/или любая степень увеличения содержания биомаркера в крови являлись чувствительными и специфичными предикторами летального исхода. Особенности этиопатогенеза в гиперпродукции BNP при пульмогенном сепсисе затрудняют интерпретацию повышения NT-proBNP как показателя септической кардиомиопатии, что не снижает ценность биомаркера в качестве чувствительного и специфичного предиктора летальности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баутин А. Е., Ксендикова А. В., Белопицкий С. С. и др. О возможности использования фармакологических индексов для прогнозирования течения послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 66–74. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-66-74>.
2. Козлов И. А., Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н. и др. Биомаркер NTproBNP у больных тяжелой внебольничной пневмонией // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 24–33. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3-24-33>.
3. Комаров С. А., Киров М. Ю. Оценка взаимосвязи биомаркера NT-proBNP с показателями гемодинамики и внесосудистой воды легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 31–35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-5-31-35>.
4. Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е изд. Архангельск: Северный государственный медицинский университет. – 2015. – С. 392. ISBN 978-5-91702-180-5.

REFERENCES

1. Bautin A.E., Ksendikova A.V., Belopiletskiy S.S. et al. On the possibility of using pharmacological indices to predict the course of the post-operative period of cardiac surgery. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2019, no. 2, pp. 66-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-66-74>.
2. Kozlov I.A., Tyurin I.N., Avdeikin S.N. et al. Biomarker NTproBNP in patients with severe community acquired pneumonia. *Obschaya Reanimatologiya*, 2016, vol. 12, no. 3, pp. 24-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3-24-33>.
3. Komarov S.A., Kirov M.Yu. Evaluation of correlation between NT-proBNP biomarker with rates of hemodynamics and pulmonary extravascular water in patients with acute respiratory distress syndrome. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 31-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-5-31-35>.
4. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. *Invasivny monitoring hemodinamiki v intensivnoy treapi i anestezologii*. [Invasive monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology]. 2nd ed., Arkhangelsk, Northern State Medical University, 2015, pp. 392. ISBN 978-5-91702-180-5.

5. Титова О. Н., Кузубова Н. А., Александров А. Л. и др. Особенности центральной гемодинамики у больных внебольничной пневмонией в зависимости от течения заболевания и сердечно-сосудистой коморбидности // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 12. – С. 29–34. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000441>.
6. Тюрин И. Н., Раутбарт С. А., Проценко Д. Н. и др. Биомаркер напряжения миокарда NT-proBNP у больных с абдоминальным сепсисом и септическим шоком // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 65–77. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-65-77>.
7. Akpınar E. E., Hoşgün D., Akpınar S. et al. Do N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels determine the prognosis of community acquired pneumonia? // *J. Bras. Pneumol.* – 2019. – Vol. 45, № 4. – P. e20180417. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180417>.
8. Alataby H., Nfonoyim J., Diaz K. et al. The levels of lactate, troponin, and n-terminal pro-b-type natriuretic peptide are predictors of mortality in patients with sepsis and septic shock: a retrospective cohort study // *Med. Sci. Monit. Basic. Res.* – 2021. – Vol. 27. – P. e927834. <http://dx.doi.org/10.12659/MSMBR.927834>.
9. Chang C. L., Mills G. D., Karalus N. C. et al. Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e62612. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062612>.
10. Cheng H., Fan W., Wang S.-C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: A retrospective study // *J. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 30. – № 3. – P. 654.e9–654e14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.12.008>.
11. De Hert S., Staender S., Fritsch G. et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 35, № 6. – P. 407–465. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000817>.
12. Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 167–176. <https://doi.org/10.1002/ehf.656>.
13. Di Somma S., Pittoni V., Raffa S. et al. IL-18 stimulates B-type natriuretic peptide synthesis by cardiomyocytes in vitro and its plasma levels correlate with B-type natriuretic peptide in non-overloaded acute heart failure patients // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2017. – Vol. 6, № 5. – P. 450–461. <http://dx.doi.org/10.1177/2048872613499282>.
14. Ehrman R. R., Sullivan A. N., Favot M. J. et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 112. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2043-8>.
15. Guaricci A. I., Santoro F., Paoletti Perini A. et al. Correlations between NT-proBNP, outcome and haemodynamics in patients with septic shock // *Acta Cardiol.* – 2015. – Vol. 70, № 5. – P. 545–552. <http://dx.doi.org/10.2143/AC.70.5.3110515>.
16. Harada E., Nakagawa O., Yoshimura M. et al. Effect of interleukin-1 beta on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1999. – Vol. 31, № 11. – P. 1997–2006. <http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.1999.1030>.
17. Honore P. M., David C., Mugisha A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels during the acute phase of sepsis may be a useful indicator of higher risk of long-term impairments: some confounders to consider // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 93. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2820-z>.
18. Jagadeesan S., Tripathi Bk., Pranav P. et al. Can B-type natriuretic peptide (bnp) be a predictor of severity and outcome of community-acquired pneumonia (cap)? A prospective follow-up study // *J. Assoc. Physicians India.* – 2022. – Vol. 70, № 4. – P. 11–12. PMID: 35443466
19. Jeong H. S., Lee T. H., Bang C. H. et al. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, № 13. – P. e0263. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010263>.
20. Jeong K. Y., Kim K., Kim T. Y. et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia // *Emerg. Med. J.* – 2011. – Vol. 28, № 2. – P. 122–127. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2009.089383>.
21. Kakoullis L., Giannopoulou E., Papachristodoulou E. et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review // *Int. J. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 73, № 7. – P. e13374. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13374>.
22. Kuzkov V. V., Kirov M. Y., Sovershaev M. A. et al. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 1647–1653. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000218817.24208.2E>.
5. Titova O.N., Kuzubova N.A., Aleksandrov A.L. et al. Features of central hemodynamics in patients with community-acquired pneumonia depending on the course of the disease and cardiovascular comorbidity. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2019, vol. 91, no. 12, pp. 29-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000441>.
6. Tyurin I.N., Rautbart S.A., Protsenko D.N. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a biomarker of myocardial stress in abdominal sepsis and septic shock. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 65-77. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-65-77>.
7. Akpınar E.E., Hoşgün D., Akpınar S. et al. Do N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels determine the prognosis of community acquired pneumonia? *J. Bras. Pneumol.*, 2019, vol. 45, no. 4, pp. e20180417. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180417>.
8. Alataby H., Nfonoyim J., Diaz K. et al. The levels of lactate, troponin, and n-terminal pro-b-type natriuretic peptide are predictors of mortality in patients with sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Med. Sci. Monit. Basic. Res.*, 2021, vol. 27, pp. e927834. <http://dx.doi.org/10.12659/MSMBR.927834>.
9. Chang C.L., Mills G.D., Karalus N.C. et al. Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 5, pp. e62612. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062612>.
10. Cheng H., Fan W., Wang S.C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: a retrospective study. *J. Crit. Care*, 2015, vol. 30, no. 3, pp. 654.e9–654e14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.12.008>.
11. De Hert S., Staender S., Fritsch G. et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2018, vol. 35, no. 6, pp. 407-465. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000817>.
12. Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur. J. Heart Fail.*, 2017, vol. 19, no. 2, pp. 167-176. <https://doi.org/10.1002/ehf.656>.
13. Di Somma S., Pittoni V., Raffa S. et al. IL-18 stimulates B-type natriuretic peptide synthesis by cardiomyocytes in vitro and its plasma levels correlate with B-type natriuretic peptide in non-overloaded acute heart failure patients. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*, 2017, vol. 6, no. 5, pp. 450-461. <http://dx.doi.org/10.1177/2048872613499282>.
14. Ehrman R.R., Sullivan A.N., Favot M.J. et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 112. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2043-8>.
15. Guaricci A.I., Santoro F., Paoletti Perini A. et al. Correlations between NT-proBNP, outcome and haemodynamics in patients with septic shock. *Acta Cardiol.*, 2015, vol. 70, no. 5, pp. 545-552. <http://dx.doi.org/10.2143/AC.70.5.3110515>.
16. Harada E., Nakagawa O., Yoshimura M. et al. Effect of interleukin-1 beta on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1999, vol. 31, no. 11, pp. 1997-2006. <http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.1999.1030>.
17. Honore P.M., David C., Mugisha A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels during the acute phase of sepsis may be a useful indicator of higher risk of long-term impairments: some confounders to consider. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 93. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2820-z>.
18. Jagadeesan S., Tripathi Bk., Pranav P. et al. Can B-type natriuretic peptide (bnp) be a predictor of severity and outcome of community-acquired pneumonia (cap)? A prospective follow-up study. *J. Assoc. Physicians India*, 2022, vol. 70, no. 4, pp. 11-12. PMID: 35443466
19. Jeong H.S., Lee T.H., Bang C.H. et al. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, no. 13, pp. e0263. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010263>.
20. Jeong K.Y., Kim K., Kim T.Y. et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Emerg. Med. J.*, 2011, vol. 28, no. 2, pp. 122-127. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2009.089383>.
21. Kakoullis L., Giannopoulou E., Papachristodoulou E. et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.*, 2019, vol. 73, no. 7, pp. e13374. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13374>.
22. Kuzkov V.V., Kirov M.Y., Sovershaev M.A. et al. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, no. 6, pp. 1647-1653. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000218817.24208.2E>.

23. Landesberg G., Levin P.D., Gilon D. et al. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: no correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting // *Chest*. – 2015. – Vol. 148, № 1. – P. 93-102. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-2259>.
24. Liu J., Bai C., Li B. et al. Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units // *Sci. Rep.* – 2021. – № 11. – P. 1275. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-79843-5>.
25. Ma K.K., Banas K., de Bold A. J. Determinants of inducible brain natriuretic peptide promoter activity // *Regul. Pept.* – 2005. – Vol. 128, № 3. – P. 169-176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2004.12.025>.
26. Martín-Rodríguez F., Melero-Guijarro L. et al. Combination of prehospital NT-proBNP with qSOFA and NEWS to predict sepsis and sepsis-related mortality // *Dis. Markers*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 5351137. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/5351137>.
27. Mueller C., McDonald K., de Boer R. A. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations // *Eur. J. Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 715-731. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1494>.
28. Omar S., Ali A., Atiya Y. et al. Changes in B-type natriuretic peptide and related hemodynamic parameters following a fluid challenge in critically ill patients with severe sepsis or septic shock // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 117-121. http://dx.doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_318_16.
29. Ozcan N., Ozcan A., Kaymak C. et al. Comparison of prognostic value of N-terminal probrain natriuretic peptide in septic and non-septic intensive care patients // *Arch. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 418-425. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.54196>.
30. Pandompatam G., Kashani K., Vallabhajosyula S. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock // *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. – 2019. – Vol. 31, № 3. – P. 368-378. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20190060>.
31. Park B.H., Park M.S., Kim Y.S. et al. Prognostic utility of changes in N-terminal pro-brain natriuretic Peptide combined with sequential organ failure assessment scores in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome concomitant with septic shock // *Shock*. – 2011. – Vol. 36, № 2. – P. 109-114. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e31821d8f2d>.
32. Ranzani O. T., Coelho L., Torres A. Biomarkers in community-acquired pneumonia: can we do better by using them correctly? // *J. Bras. Pneumol.* – 2019. – Vol. 45, № 4. – P. e20190189. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20190189>.
33. Ryan D., Frohlich S., McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS // *Ann. Intens. Care*. – 2014. – Vol. 4. – P. 28. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-014-0028-6>.
34. Seo H., Cha S.I., Shin K. M. et al. Clinical impact of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide on patients hospitalized with community-acquired pneumonia // *Am. J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 360, № 4. – P. 383-391. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.05.042>.
35. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801-810. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
36. Tanaka T., Kanda T., Takahashi T. et al. Interleukin-6-induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes // *J. Int. Med. Res.* – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 57-61. <http://dx.doi.org/10.1177/147323000403200109>.
37. Vallabhajosyula S., Geske J. B., Kumar M. et al. Doppler-defined pulmonary hypertension in sepsis and septic shock // *J. Crit. Care*. – 2019. – Vol. 50. – P. 201-206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2018.12.008>.
38. Varpula M., Pulkki K., Karlsson S. et al. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35, № 5. – P. 1277-1283. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000261893.72811.0F>.
39. Vila G., Resl M., Stelzeneder D. et al. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105, № 6. – P. 1741-1745. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.90442.2008>.
40. Wang F., Wu Y., Tang L. et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care*. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. R74. <https://doi.org/10.1186/cc11331>.
41. Wang J., Ji W., Xu Z. et al. Clinical significance of plasma levels of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with sepsis // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 154-156. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2015.2863>.
42. Wang J., Wang X.T., Liu D.W. et al. Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2020. – Vol. 133, № 18. – P. 2205-2211. <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000929>.
23. Landesberg G., Levin P.D., Gilon D. et al. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: no correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting. *Chest*, 2015, vol. 148, no. 1, pp. 93-102. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-2259>.
24. Liu J., Bai C., Li B. et al. Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units. *Sci. Rep.*, 2021, no. 11, pp. 1275. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-79843-5>.
25. Ma K.K., Banas K., de Bold A.J. Determinants of inducible brain natriuretic peptide promoter activity. *Regul. Pept.*, 2005, vol. 128, no. 3, pp. 169-176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2004.12.025>.
26. Martín-Rodríguez F., Melero-Guijarro L. et al. Combination of prehospital NT-proBNP with qSOFA and NEWS to predict sepsis and sepsis-related mortality. *Dis. Markers*, 2022, vol. 2022, pp. 5351137. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/5351137>.
27. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur. J. Heart Fail.*, 2019, vol. 21, no. 6, pp. 715-731. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1494>.
28. Omar S., Ali A., Atiya Y. et al. Changes in B-type natriuretic peptide and related hemodynamic parameters following a fluid challenge in critically ill patients with severe sepsis or septic shock. *Indian J. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 117-121. http://dx.doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_318_16.
29. Ozcan N., Ozcan A., Kaymak C. et al. Comparison of prognostic value of N-terminal probrain natriuretic peptide in septic and non-septic intensive care patients. *Arch. Med. Sci.*, 2017, vol. 13, no. 2, pp. 418-425. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.54196>.
30. Pandompatam G., Kashani K., Vallabhajosyula S. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2019, vol. 31, no. 3, pp. 368-378. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20190060>.
31. Park B.H., Park M.S., Kim Y.S. et al. Prognostic utility of changes in N-terminal pro-brain natriuretic Peptide combined with sequential organ failure assessment scores in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome concomitant with septic shock. *Shock*, 2011, vol. 36, no. 2, pp. 109-114. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e31821d8f2d>.
32. Ranzani O.T., Coelho L., Torres A. Biomarkers in community-acquired pneumonia: can we do better by using them correctly? *J. Bras. Pneumol.*, 2019, vol. 45, no. 4, pp. e20190189. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20190189>.
33. Ryan D., Frohlich S., McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann. Intens. Care*, 2014, vol. 4, pp. 28. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-014-0028-6>.
34. Seo H., Cha S.I., Shin K.M. et al. Clinical impact of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide on patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med. Sci.*, 2020, vol. 360, no. 4, pp. 383-391. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.05.042>.
35. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801-810. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
36. Tanaka T., Kanda T., Takahashi T. et al. Interleukin-6-induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes. *J. Int. Med. Res.*, 2004, vol. 32, no. 1, pp. 57-61. <http://dx.doi.org/10.1177/147323000403200109>.
37. Vallabhajosyula S., Geske J.B., Kumar M. et al. Doppler-defined pulmonary hypertension in sepsis and septic shock. *J. Crit. Care*, 2019, vol. 50, pp. 201-206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2018.12.008>.
38. Varpula M., Pulkki K., Karlsson S. et al. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2007, vol. 35, no. 5, pp. 1277-1283. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000261893.72811.0F>.
39. Vila G., Resl M., Stelzeneder D. et al. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men. *J. Appl. Physiol.*, 2008, vol. 105, no. 6, pp. 1741-1745. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.90442.2008>.
40. Wang F., Wu Y., Tang L. et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*, 2012, vol. 16, no. 3, pp. R74. <https://doi.org/10.1186/cc11331>.
41. Wang J., Ji W., Xu Z. et al. Clinical significance of plasma levels of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with sepsis. *Exp. Ther. Med.*, 2016, vol. 11, no. 1, pp. 154-156. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2015.2863>.
42. Wang J., Wang X.T., Liu D.W. et al. Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2020, vol. 133, no. 18, pp. 2205-2211. <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000929>.

43. Yin S., Zhang Y., Guo Y. et al. Female-specific association of plasma n-terminal pro-brain natriuretic peptide with organ dysfunction and prognosis in sepsis: a retrospective study // *Crit. Care Explor.* – 2021. – Vol. 3, № 5. – P. e0392. <http://dx.doi.org/10.1097/CCE.0000000000000392>.
44. Zhang Y., Khalid S., Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit // *J. Int. Med. Res.* – 2019. – Vol. 47, № 1. – P. 44–58. <http://dx.doi.org/10.1177/0300060518793791>
45. Zhang Z., Zhang G., Goyal H. et al. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 347. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2279-3>.
43. Yin S., Zhang Y., Guo Y. et al. Female-specific association of plasma n-terminal pro-brain natriuretic peptide with organ dysfunction and prognosis in sepsis: a retrospective study. *Crit. Care Explor.*, 2021, vol. 3, no. 5, pp. e0392. <http://dx.doi.org/10.1097/CCE.0000000000000392>.
44. Zhang Y., Khalid S., Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *J. Int. Med. Res.*, 2019, vol. 47, no. 1, pp. 44–58. <http://dx.doi.org/10.1177/0300060518793791>
45. Zhang Z., Zhang G., Goyal H. et al. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 347. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2279-3>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»,
108814, Москва, поселение Сосенское, посёлок Коммунарка,
ул. Сосенский Стан, д. 8.

Тюрин Игорь Николаевич

кандидат медицинских наук,
заместитель директора по лечебной работе – главный врач.
E-mail: tyurin.dti@yandex.ru

Проценко Денис Николаевич

доктор медицинских наук, директор.
E-mail: ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru

Козлов Игорь Александрович

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реанимации ФУВ.
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
Тел.: +7 (495) 631–04–55.
E-mail: iakozlov@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center,
8, Sosenskiy Stan St.,
Kommunarka,
the Settlement of Sosenskoye,
Moscow, 108814.*

Igor N. Tyurin

*Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Clinical Care – Chief Physician.
Email: tyurin.dti@yandex.ru*

Denis N. Protsenko

*Doctor of Medical Sciences, Director.
Email: ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru*

Igor A. Kozlov

*M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Professor of Anesthesiology and Intensive Department,
Faculty of Medical Professional Development.
61/2, Schepkina St.,
Moscow, 129110.
Phone: +7 (495) 631–04–55.
Email: iakozlov@mail.ru*