

МАРКЕРЫ ПРЕДВИДЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Кулигин А.В.¹, Капралов С.В.¹, Колоколов О.В.¹, Аржаева И.А.¹, Лушников А.В.¹, Фомина Т.А.¹, Букин И.А.¹, Гурьянов А.М.¹, Кабанова И.А.¹, Козлов В.В.¹, Красикова Н.С.¹, Морозов И.А.¹, Беспалова А.Ю.¹, Павлов Д.А.¹, Панченко Е.И.¹, Подrezова Г.В.¹, Прохоров Р.С.¹, Самсонова А.И.¹, Хримин А.С.¹, Зеулина Е.Е.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: zeulina@list.ru

Внебольничная пневмония – форма критического состояния, характеризующаяся инфекционно-воспалительным повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, проявляющаяся стремительным нарушением всех функций легких. Тяжелая внебольничная пневмония – особая форма пневмонии, характеризующаяся декомпенсацией функций систем газообмена и кровообращения. Цель: изучить маркеры дисфункции системы кровообращения у пациентов с внебольничной пневмонией. В научный анализ вошли высокоиндексированные публикации из научных российских и международных баз данных. Поисковые термины включали «внебольничная пневмония», «дисфункция системы кровообращения при внебольничной пневмонии», «маркеры дисфункции правого желудочка», «критическое состояние пациента». В анализ вошли публикации последних 10 лет. Критерии включения: исследования, изучающие нарушения системы кровообращения у пациентов с внебольничной пневмонией; когортные исследования с проспективным или ретроспективным дизайном. Критерии исключения: исследования, изучающие нарушение системы кровообращения у пациентов с нозокомиальной пневмонией, хроническими заболеваниями легких, новой коронавирусной инфекцией. Ключевая проблема критического состояния пациентов – гипоперфузия тканей. В условиях внебольничной пневмонии гипоперфузия наряду с сочетанной гипоксией вызывают нарушение доставки и потребления кислорода тканями, а возникающие нарушения вентиляционно-перфузионных и перфузионно-метаболических отношений приводят к развитию системы множественных острых дисфункций. Поэтому предвидение дисфункции системы кровообращения наряду с протезированием функции внешнего дыхания и комплексом интенсивного лечения пациентов с внебольничной пневмонией является актуальной задачей современной анестезиологии и реаниматологии. Тяжелая внебольничная пневмония характеризуется неблагоприятным течением, высокой летальностью пациентов. Предвидение дисфункции системы кровообращения у пациентов с внебольничной пневмонией будет способствовать своевременной и комплексной профилактике развития системы множественных острых дисфункций.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, маркеры дисфункции системы кровообращения, система множественных острых дисфункций.

MARKERS FOR PREDICTION OF CIRCULATION DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Kuligin A.V.¹, Kapralov S.V.¹, Kolokolov O.V.¹, Arzhaeva I.A.¹, Lushnikov A.V.¹, Fomina T.A.¹, Bukin I.A.¹, Guryanov A.M.¹, Kabanova I.A.¹, Kozlov V.V.¹, Krasikova N.S.¹, Morozov I.A.¹, Bepalova A.Yu.¹, Pavlov D.A.¹, Panchenko E.I.¹, Podrezova G.V.¹, Prokhorov R.S.¹, Samsonova A.I.¹, Khrimin A.S.¹, Zeulina E.E.¹

¹FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: zeulina@list.ru

Community-acquired pneumonia is a form of critical condition characterized by infectious and inflammatory damage to the alveolar-capillary membrane, manifested by a rapid violation of all lung functions. Severe community-acquired pneumonia is a special form of pneumonia characterized by decompensation of the functions of the gas exchange and circulatory systems. To study markers of circulatory system dysfunction in patients with community-acquired pneumonia. The scientific analysis included highly indexed publications from scientific Russian and international databases. Search terms included «community-acquired pneumonia», «dysfunction of the circulatory system in community-acquired pneumonia» «markers of right ventricular dysfunction», «critical condition of the patient». The analysis includes publications of the last ten years. Inclusion criteria: studies investigating circulatory disorders in patients with community-acquired pneumonia; cohort studies with prospective or retrospective design. Exclusion criteria: studies studying circulatory disorders in

patients with nosocomial pneumonia; chronic lung diseases; new coronavirus infection. A key problem in critically ill patients is tissue hypoperfusion. In community-acquired pneumonia, hypoperfusion, along with combined hypoxia, disrupts the delivery and consumption of oxygen by tissues, and the resulting disturbances in ventilation-perfusion and perfusion-metabolic relationships lead to the development of a system of multiple acute dysfunctions. Therefore, the prediction of dysfunction of the circulatory system, along with prosthetics of the function of external respiration and a complex of intensive treatment of patients with community-acquired pneumonia, is an urgent task of modern anesthesiology and resuscitation. Severe community-acquired pneumonia is characterized by an unfavorable course, high mortality of patients. Anticipation of dysfunction of the circulatory system in patients with community-acquired pneumonia will contribute to the timely and comprehensive prevention of the development of the system of multiple acute dysfunctions.

Keywords: community-acquired pneumonia, markers of circulatory system dysfunction, system of multiple acute dysfunctions.

Внебольничная пневмония (ВП) – рутинная междисциплинарная проблема, с которой, в первую очередь сталкиваются врачи анестезиологи-реаниматологи, инфекционисты, пульмонологи, кардиологи, фармакологи, учитывая высокую заболеваемость и смертность пациентов [1]. В нашей стране заболеваемость ВП в 2019 г. в среднем составила 410 на 100 тыс. взрослого населения. Динамика заболеваемости ВП бактериальной этиологии в 2020 г. остается неясной, поскольку лишь с 2021 г. заболеваемость ВП вирусной этиологии регистрируется отдельно. В структуре смертности от болезней органов дыхания в РФ в 2019 г. на долю пневмоний приходилось 41,9%, тогда как в 2018 г. – 17,0% на 100 тыс. населения. Зарегистрированное в России число летальных случаев от ВП в 2020 г. по сравнению с 2019 г. составило 65 232 и 5484 случая среди всего населения соответственно [2]. От 2% до 24% госпитализированных пациентов с ВП нуждаются в интенсивном лечении в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) вследствие генерализации системной воспалительной реакции и развития системы множественных острых дисфункций (СМОД) [3]. Среди пациентов с тяжелой ВП (ТВП) потребность в проведении искусственной вентиляции легких составляет от 25% до 67%, кроме того, в среднем 12% пациентов нуждаются в заместительной почечной терапии, а 47% – в гемодинамической коррекции нарушений системы кровообращения [4]. Летальность у госпитализированных в ОРИТ пациентов с ТВП составляет 17–56% [5, 6]. Ведущими причинами танатогенеза пациентов с ТВП являются острая воспалительная эндотоксемия (ОВЭ), рефрактерная сочетанная гипоксия, генерализованный кризис микроциркуляции, как следствие – СМОД [1].

Таким образом, ключевой проблемой критического состояния пациентов представляется гипоперфузия тканей. В условиях ВП гипоперфузия наряду с сочетанной гипоксией нарушает доставку и потребление кислорода тканями; возникающие нарушения вентиляционно-перфузионных и перфузионно-метаболических отношений приводят к развитию СМОД [1]. Предвидение дисфункции системы кровообращения вместе с протезированием функции внешнего дыхания и комплексом интенсивного лечения пациентов с ВП является актуальной задачей современной анестезиологии и

реаниматологии, поскольку для коррекции нарушений гемодинамики у данных пациентов требуется инвазивное исследование показателей центральной гемодинамики, трудновыполнимое в стационарах с ограниченной материальной базой [1].

Цель исследования: изучить маркеры дисфункции системы кровообращения у пациентов с внебольничной пневмонией.

Материалы и методы исследования. В научный анализ вошли высокоиндексированные публикации из научных российских и международных баз данных. Поиск термины включали «внебольничная пневмония», «дисфункция системы кровообращения при внебольничной пневмонии», «маркеры дисфункции правого желудочка», «критическое состояние пациента». В анализ вошли публикации последних десяти лет. Критерии включения в анализ: исследования, изучающие нарушения системы кровообращения у пациентов с ВП; когортные исследования с проспективным или ретроспективным дизайном. Критерии исключения из анализа: исследования, изучающие нарушение системы кровообращения у пациентов с нозокомиальной пневмонией, хроническими заболеваниями легких, новой коронавирусной инфекцией.

Результаты исследования и их обсуждение. Газообмен – каскадный (последовательно развивающийся) процесс, обеспечивающий содержание кислорода и углекислого газа в клетках и тканях, при котором происходит аэробный метаболизм и функции органа [1]. Газообмен в легких, транспорт дыхательных газов, минутный объем сердца и метаболизм в клетке – основные элементы системы газообмена [7]. Метаболизм в клетке – системообразующий фактор, где кислород осуществляет свое предназначение – обеспечить аэробный метаболизм и сохранить функции клетки. В первую очередь имеется в виду аэробно-энергетический метаболизм, без чего ни одна функция не может состояться. За метаболизмом клетки стоит четвертый главный элемент системы газообмена – сопряженная функция клетки и органа. Кровообращение – это гидродинамическая система, обеспечивающая транспортно-метаболическую и гуморальную функции с целью сохранения целостности организма. Кровообращение – подсистема, элемент целостной системы газообмена – механизм самоорганизации целостного организма, но само по себе кровообращение бессмысленно [7].

Кардиальные осложнения и дисфункция системы кровообращения характерны для 25–35% пациентов с ВП, находящихся в стационаре. В ОРИТ процент таких больных значительно выше, поскольку одним из главных показаний к госпитализации пациентов в ОРИТ как раз являются гемодинамические нарушения [8]. По статистике, нарушения центральной гемодинамики ТВП развиваются в первые семь суток с момента наступления заболевания, поэтому основное направление интенсивного лечения, которым является

своевременная антибактериальная терапия, не успевает подействовать. Нередко итог такой ситуации – летальный исход [9]. Варианты нарушений центральной гемодинамики при ВП описаны в недостаточной степени и без учета сложных механизмов, реализующихся в этой клинической ситуации [1]. Существует несколько вариантов развития нарушений системы кровообращения у пациентов с ВП. Прежде всего, это пульмоногенный сепсис с клинической картиной, характерной для септического осложнения [8]. Другой вариант связан с декомпенсацией системы газообмена, которая проявляется в виде легочной гипертензии, острой правожелудочковой недостаточности, снижения сердечного выброса. Тяжелая ВП характеризуется сочетанием дисфункции указанных систем, что утяжеляет состояние пациентов [10, 11].

Таким образом, несостоятельность системы кровообращения у пациентов с ВП приводит к формированию формы критического состояния – ТВП, патогномоничным признаком которой является СМОД.

В связи с этим стратификация риска прогрессирования ВП у пациентов направлена на выявление наиболее чувствительных и восприимчивых к ОВЭ маркеров повреждения правого желудочка, что является ключевым моментом в разработке превентивных стратегий и оптимизации комплексного интенсивного лечения пациентов с ВП [12]. Биомаркеры при ВП необходимы для идентификации инфекта, оценки тяжести состояния пациентов, мониторинга эффективности целенаправленной антибактериальной терапии, а в последнее время – и для предвидения дисфункции системы кровообращения [13]. Инструментальные методы визуализации дисфункции системы кровообращения, такие как эхокардиография и компьютерная томография, являются чувствительными, но не специфичными индикаторами дисфункции правого желудочка и помогают в стратификации риска, предвидении и интенсивном лечении пациентов с ВП [14]. Биомаркеры должны входить в комплексную клиничко-лабораторно-инструментальную диагностику дисфункции системы кровообращения у пациентов с ВП, т.е. связаны с лежащими в основе патофизиологическими изменениями, возникающими при недостаточности правого желудочка [15]. Приведем и обсудим наиболее изученные биомаркеры, отражающие дисфункцию системы кровообращения у пациентов с ВП.

Тропонины. Сердечные тропонины (Т) и (I) являются хорошо известными по своей чувствительности и специфичности биомаркерами повреждения миокарда. При ВП повреждение миокарда может быть вызвано непосредственно токсинами микроорганизмов, ОВЭ, провоцирующими апоптоз и некроз кардиомиоцитов с повышением уровня сердечных ферментов [16, 17]. В исследовании [18] авторы доказывают, что некоторые патогены, такие как *Streptococcus pneumoniae*, за счет выраженной ОВЭ формируют септическую

кардиопатию, которая проявляется повреждением кардиомиоцитов, что в конечном итоге приводит к их фиброзу. Другие патогенетические механизмы повреждения миокарда при ВП включают снижение сократительной способности миокарда, проявляющееся не только уменьшением его систолической функции (снижением фракции изгнания левого желудочка), но и повышением конечно-диастолического давления в желудочках (диастолическая дисфункция) при нормальной фракции изгнания левого желудочка [19]. Часто врачи анестезиологи-реаниматологи не принимают в расчет, что неадекватный прирост конечно-диастолического давления, увеличивая внутрисердечное давление, может значительно редуцировать диастолическую коронарную перфузию и доставку кислорода к кардиомиоцитам и, как следствие, стать причиной несоответствия потребности миокарда в кислороде, приводящей к его гипоксии. Фактически, острый инфаркт миокарда встречается примерно в 8% случаев (до 15% при ТВП) и связан с неблагоприятным прогнозом исхода пациентов с ВП [20]. Исследователями [15] было показано, что определение тропонина достоверно для краткосрочного и долгосрочного прогнозирования смертности у пациентов с сепсисом и ВП. Так, у больных с исходным уровнем тропонина более 21,9 нг/л отмечалось двукратное увеличение риска развития острой дисфункции системы кровообращения в течение первых 30 дней. Однако на 30-е сутки (при установлении повреждения миокарда и фиброза кардиомиоцитов) повышенные уровни тропонина при ВП имеют потенциальные клинические данные, поскольку они могут помочь при назначении программы реабилитации пациентов, перенесших ВП.

Натрийуретические пептиды. Натрийуретические пептиды представляют собой прогормоны, вырабатываемые во многих тканях. Эти пептиды регулируют ряд функций жизненно важных систем, таких как водно-электролитный гомеостаз, нейрогуморальная регуляция функций миокарда, поскольку чрезмерная активация последнего может привести к гипертрофии, ремоделированию и гибернации, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка [21, 22]. Среди данной группы биомаркеров наиболее изучены среднерегиональный проатриальный (А-тип) натрийуретический пептид (MR-proANP), N-концевой промозговой (В-тип) натрийуретический пептид (NT-proBNP) и натрийуретический пептид С-типа (CNP). Три изученных биомаркера демонстрируют схожие прогностические признаки краткосрочной и долгосрочной смертности по отношению к тяжести пневмонии, оцениваемой по прогностическим шкалам [23, 24]. Роль натрийуретических пептидов в прогнозировании дисфункции миокарда при ВП была доказана при выявлении пациентов с риском раннего и отдаленного развития дисфункции системы кровообращения [25]. В исследовании [15] у пациентов с ВП уровни NT-proBNP выше 1619 пг/мл в первый день госпитализации в ОРИТ коррелировали с более чем

двукратным увеличением риска раннего развития дисфункции системы кровообращения, а уровни выше 315 пг/мл при оценке 30-дневной летальности увеличивали риск долгосрочных сердечно-сосудистых заболеваний (в течение одного года наблюдения). В исследовании профессора И.А. Козлова и коллег [26] у пациентов с ВП доказана предикторная способность биомаркера в отношении летальных исходов, которая отчетливо проявлялась начиная с 3–4-х суток. На риск летальности указывали значения NT-proBNP >3450 пг/мл с чувствительностью 63,6% и специфичностью 66,7%. На 7–8-е сутки в ОРИТ уровень биомаркера продолжал быть предиктором летальности. Значение >5100 пг/мл предсказывало летальный исход с чувствительностью 65,6% и специфичностью 88,2%. Прирост уровня биомаркера на 300 пг/мл и более предсказывал летальный исход с чувствительностью 76,5% и специфичностью 84,4%. Следовательно, повышенный уровень натрийуретических пептидов является предиктором летального исхода у пациентов с генерализованной воспалительной реакцией.

Среднерегиональный проадреномедуллин. Адреномедуллин (ADM) является сильным сосудорасширяющим прогормоном с коротким периодом полураспада, в связи с чем доступным для исследования представляется суррогатный маркер – среднерегиональный проадреномедуллин (MR-proADM) [27]. Проадреномедуллин – маркер гиперволемии по правому отделу сердца, сердечной дисфункции и ОВЭ, поэтому его можно применять для диагностики тяжести как кардиальной, так и воспалительной составляющей ВП. Изолированно повышенная концентрация MR-proADM в плазме наблюдается у больных с острой сердечной недостаточностью, острым инфарктом миокарда и окклюзией периферических артерий [28]. В случае MR-proADM его биологическая активность находится в стадии изучения, но, по-видимому, он обладает про- и противовоспалительной активностью, индуцируя местное воспаление в поврежденной ткани миокарда [29]. Было установлено, что исследование MR-proADM у пациентов с ВП имело связь между информативностью прогностических шкал тяжести ВП, состоянием пациентов и необходимостью госпитализации последних в ОРИТ [30, 31]. Следовательно, изолированное исследование MR-proADM позволяет клиницистам оценить краткосрочную и долгосрочную выживаемость пациентов с ВП с точностью, сравнимой с клиническими проявлениями и баллами прогностических шкал, что повышает его чувствительность и специфичность. Кроме того, увеличение концентрации MR-proADM в плазме не зависит от микробиологической этиологии ВП [32]. Поскольку неблагоприятный исход у пациентов при ВП часто обусловлен сердечно-сосудистыми осложнениями, авторы [29] в многоцентровом исследовании доказали специфичность MR-proADM в качестве маркера предвидения дисфункции кровообращения у госпитализированных в ОРИТ пациентов с ВП. R. Menendez

и коллеги [15] показали, что пациенты с начальным уровнем MR-proADM выше 1,2 нмоль/л были подвержены двукратному увеличению риска дисфункции системы кровообращения с поправкой на возраст, острую дыхательную недостаточность и сепсис. Кроме того, уровни выше 0,83 нмоль/л при оценке 30-дневной летальности увеличивали риск долгосрочных сердечно-сосудистых заболеваний (в течение одного года наблюдения). Следовательно, комбинация MR-proADM с баллами прогностических шкал по сравнению с воспалительными биомаркерами показала превосходство в прогнозировании краткосрочной и долгосрочной выживаемости пациентов с ВП.

Эндотелин-1. Эндотелин-1 (ЕТ-1) – пептид, продуцируемый эндотелиальными клетками, является более сильным вазоконстриктором по сравнению с ангиотензином II [15]. Plasma proendothelin-1 (СТ-proET-1) – более стабильный предшественник ЕТ-1, и его легче измерить. Эндотелин-1 вызывает снижение сердечного выброса и генерализованную вазоконстрикцию [27, 33]. В исследовании [34] установлено, что у пациентов с ВП СТ-proET-1 продемонстрировал корреляцию тяжести заболевания (баллы прогностических шкал) с независимой оценкой краткосрочной и долгосрочной смертности. У пациентов с ВП, госпитализированных в ОРИТ, исходно высокие уровни (выше 104 пмоль/л) СТ-proET-1 являются маркером предвидения дисфункции системы кровообращения, тогда как уровни выше 70,7 пмоль/л при оценке 30-дневной летальности увеличивали риск долгосрочных сердечно-сосудистых заболеваний (в течение одного года наблюдения). Доказано, что сочетание высоких уровней СТ-proET-1 и интерлейкина-6 с независимой оценкой краткосрочной смертности свидетельствует о значимом риске развития дисфункции системы кровообращения у пациентов с ВП [15].

Таким образом, роль биомаркеров в клинико-лабораторно-инструментальной диагностике дисфункции системы кровообращения у пациентов с ВП значима для врача анестезиолога-реаниматолога с позиции рутинной оценки тяжести состояния, ОВЭ, генерализации системной воспалительной реакции, СМОДа и прогноза исхода [13, 15, 16, 26]. При этом исследуемый биомаркер отражает лишь специфическую и неспецифическую патофизиологическую реакцию организма на инфекцию без оценки межорганного взаимодействия всех дисфункций, возникающих у пациентов с ВП, тогда как целостное понимание критического состояния пациента на основе функционального системного подхода будет иметь решающее значение в успешном лечении ТВП, патогномичным признаком которой является СМОД [1, 7, 35].

Заключение. Тяжелая внебольничная пневмония характеризуется неблагоприятным течением, высокой летальностью пациентов, в связи с чем предвидение дисфункции системы

кровообращения у пациентов с ВП будет способствовать своевременной и комплексной профилактике развития и прогрессирования СМОД.

Список литературы

1. Зеулина Е.Е. Коррекция гемодинамических нарушений у больных внебольничной двусторонней тотальной пневмонией: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015. 140 с.
2. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Грицан А.И., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Киров М.Ю., Козлов Р.С., Кузьков В.В., Проценко Д.Н., Рачина С.А., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Ярошецкий А.И. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России // Анестезиология и реаниматология. 2022. № 1. С. 6-35.
3. Aliberti S., Dela Cruz C.S., Amati F., Sotgiu G., Restrepo M.I. Community-acquired pneumonia. The Lancet. 2021. Vol. 398. № 10303. P. 906-919.
4. Violi F., Cangemi R., Falcone M., Taliani G., Pieralli F., Vannucchi V., Nozzoli C., Venditti M., Chirinos J.A., Corrales-Medina V.F., Battaglia S., Bertazzoni G., Calvieri C., Calabrese C.M., Casciaro M., Marzio P.D., Fazi L., Ferro D., Morelli S., Pastori D., Raparelli V., Romiti F.G., Rossi E., Ruscio E., Scarpellini M.G., Trapè S., Toriello F., Palange P., Tiseo G., Angelis M.D., Esvan R., Sulekova L.F., Franchi C., Capparuccia M.R. Cardiovascular Complications and Short-Term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. Clinical Infectious Diseases. 2017. № 64. P. 1486-1493.
5. Espinoza R., Lapa e Silva J.R., Bergmann A. Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: A multicenter cohort study. Journal of Critical Care. 2019. № 50. P. 82–86.
6. Ito A., Ishida T., Tokumasu H., Washio Ya., Yamazaki A., Ito Yu., Tachibana H. Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort. BMC Pulmonary Med. 2017. Vol. 17. № 1. P. 78.
7. Садчиков Д.В., Кулигин А.В., Зеулина Е.Е. Функциональный системный подход к больному в критическом состоянии: учебное пособие. Саратов: Изд. центр Саратов. гос. мед. ун-та, 2021. 445 с.
8. Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Козлов И.А. Кардиальные осложнения внебольничной пневмонии в ОРИТ: виды, частота, прогностическое значение // Актуальные вопросы медицины критических состояний: материалы доклада на II Всероссийском конгрессе с международным участием (г. Санкт-Петербург, 11–14 мая, 2019 г.).

9. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Александров А.Л., Перлей В.Е., Волчкова Е.В., Барышникова К.А. 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.
10. Cilloniz C., Dominedo C., Garcia-Vidal C., Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency condition. *Current Opinion in Critical Care*. 2018. Vol. 24. № 6. P. 531-539.
11. Reyes L.F., Restrepo M.I., Hinojosa C.A., Soni N.J., Anzueto A., Babu B.L., Gonzalez-Juarbe N., Rodriguez A.H., Jimenez A., Chalmers J.D., Stefano A., Sibila O., Winter V.T., Coalson J.J., Giavedoni L.D., Dela Cruz C.S., Waterer G.W., Witzenrath M., Suttorp N., Dube P.H., Orihuela C.J. Severe Pneumococcal Pneumonia Causes Acute Cardiac Toxicity and Subsequent Cardiac Remodeling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017. № 196. P. 609-620.
12. Aldás I., Menéndez R., Méndez R., España P.P., Almirall J., Boderías L., Rajas O., Vendrell M., Mir I., Torres A., Pablo P., Echeverria A.U., Muñoz E.B., Terron M.C., Viu R.B., Zalacaín R., Motjé M., Bello S., Cifre A.P., Morales C., Molinos L., Ferrer R., Briones M.L., Malo R., Amaro R. Eventos cardiovasculares tempranos y tardíos en pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad. *Archivos Bronconeumología*. 2020. Vol. 56. № 9. P. 551-558.
13. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Биомаркеры прогноза тяжести течения и исхода внебольничной пневмонии // Пульмонология. 2018. № 2. С. 55-60.
14. Акрамова А.Ф., Ахатов А.Ф. Ультразвуковые изменения сердца при внебольничной пневмонии // Практическая медицина. 2017. Т. 103. № 2. С. 107-112.
15. Menéndez R., Méndez R., Aldás I., Reyes S., Gonzalez-Jimenez P., España P.P., Almirall J., Alonso R., Suescun M., Torres A. Community-Acquired Pneumonia Patients at-risk for Early and Long-term Cardiovascular Events are Identified by Cardiac Biomarkers. *Chest*. 2019. Vol. 156. № 6. P. 1080-1091.
16. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012. № 126. P. 2020-2035.
17. Vallabhajosyula S., Sakhuja A., Geske J.B., Kumar M., Poterucha J.T., Kashyap R., Kashani K., Jaffe A.S., Jentzer J.C. Role of Admission Troponin – T and Serial Troponin – T Testing in Predicting Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *Journal of the American Heart Association*. 2017. № 6. P. 005930.
18. Frencken J.F., van Baal L., Kappen T.H., Donker D.W., Horn J., van der Poll T., van Klei W.A., Bonten M.J.M., Cremer O.L., Members of the MARS Consortium. Myocardial Injury in Critically Ill Patients with Community-acquired Pneumonia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2019. № 16. P. 606-612.

19. Козлов И.А., Тюрин И.Н. Септическая кардиопатия: спорные вопросы и перспективы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17. № 2. С. 49-58.
20. Violi F., Cangemi R., Falcone M., Taliani G., Pieralli F., Vannucchi V., Nozzoli C., Venditti M., Chirinos J.A., Corrales-Medina V.F., Battaglia S., Bertazzoni G., Calvieri C., Calabrese C.M., Casciaro M., Marzio P.D., Fazi L., Ferro D., Morelli S., Pastori D., Raparelli V., Romiti F.G., Rossi E., Ruscio E., Scarpellini M.G., Trapè S., Toriello F., Palange P., Tiseo G., Angelis M.D., Esvan R., Sulekova L.F., Franchi C., Capparuccia M.R. Cardiovascular Complications and Short-Term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2017. № 64. P. 1486-1493.
21. Matsuo A., Nagai-Okatani C., Nishigori M., Kangawa K., Minamino N. Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use. *Peptides*. 2019. № 111. P. 3-17.
22. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции // Российский кардиологический журнал. 2017. № 9 (149). С. 83-92.
23. Nowak A., Bredthardt 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. P. 974-982.
24. Viasus D., Del Rio-Pertuz G., Simonetti A.F., Garcia-Vidal C., Acosta-Reyes J., Garavito A., Carratalà J. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*. 2016. № 72. P. 273-282.
25. Alan M., Grolimund E., Kutz A., Christ-Crain M., Thomann R., Falconnier C., Hoess C., Henzen C., Zimmerli W., Mueller B. Clinical risk scores and blood biomarkers as predictors of long-term outcome in patients with community-acquired pneumonia: A 6-year prospective follow-up study. *Journal of Internal Medicine*. 2015. № 278. P. 174-184.
26. Козлов И.А., Тюрин И. Н., Авдейкин С.Н., Уфимцева И.Ю., Саликов А.В., Карпун Н.А. Биомаркер NTproBNP у больных тяжелой внебольничной пневмонией // Общая реаниматология. 2016. Т. 12. № 3. С. 24-33.
27. Méndez R., Aldás I., Menéndez R. Biomarkers in Community-Acquired Pneumonia (Cardiac and Non-Cardiac). *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. № 549. P. 1-17.
28. Siljan W.W., Holter J.C., Michelsen A.E., Nymo S.H., Lauritzen T., Oppen K., Husebye E., Ueland T., Molines T.E., Aukrust P., Heggelund L. Inflammatory biomarkers are associated with aetiology and predict outcomes in community-acquired pneumonia: Results of a 5-year follow-up cohort study. *ERJ Open Research*. 2019. № 5. P. 1-10.

29. Hinrichs S., Scherschel K., Krüger S., Neumann J.T., Schwarzl M., Yan I., Warnke S., Ojeda F.M., Zeller T., Karakas M., Keller T., Meyer C., Blankenberg S., Westermann D., Lindner D. Precursor proadrenomedullin influences cardiomyocyte survival and local inflammation related to myocardial infarction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018. Vol. 115. № 37. P. E8727-E8736.
30. España P.P., Capelastegui A., Mar C., Bilbao A., Quintana J.M., Diez R., Esteban C., Bereciartua E., Unanue U., Uranga A. Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*. 2015. № 70. P. 457-466.
31. Renaud B., Schuetz P., Claessens Y.-E., Labarère J., Albrich W., Mueller B. Proadrenomedullin Improves Risk of Early Admission to ICU Score for Predicting Early Severe Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2012. № 142. P. 1447-1454.
32. Bello S., Lasierra A.B., Mincholé E., Fandos S., Ruiz M.A., Vera E., de Pablo F., Ferrer M., Menendez R., Torres A. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *European Respiratory Journal*. 2012. № 39. P. 1144-1155.
33. Ким А.П., Котельников В.Н., Макаров А.Б., Дергунов А.В., Гельцер Б.И. Вазомоторная функция сосудистого эндотелия и состояние легочной гемодинамики у больных внебольничной пневмонией с различной степенью тяжести эндогенной интоксикации // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 2-1. [Электронный ресурс]. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36887> (дата обращения: 10.03.2022).
34. Benito J., Luaces-Cubells C., Mintegi S., Astobiza E., Martinez-Indart L., Valls-Lafont A., García-García J.J. Lack of value of midregional pro-adrenomedullin and C-terminal pro-endothelin-1 for prediction of severe bacterial infections in infants with fever without a source. *European Journal of Pediatrics*. 2013 Vol. 172. № 11. P. 1441-1449.
35. Садчиков Д.В., Зеулина Е.Е. Методологические проблемы в реаниматологии // *Медицинский алфавит. Неотложная медицина*. 2015. Т. 1. № 3. С. 57-61.