

Биомаркер напряжения миокарда NT-proBNP у больных с абдоминальным сепсисом и септическим шоком

Для корреспонденции:

Козлов Игорь Александрович
iakozlov@mail.ru

Поступила в редакцию 22 января 2020 г.
Исправлена 27 января 2020 г.
Принята к печати 11 февраля 2020 г.

Цитировать:

Тюрин И.Н., Раутбарт С.А., Проценко Д.Н., Шурыгин С.Н., Козлов И.А. Биомаркер напряжения миокарда NT-proBNP у больных с абдоминальным сепсисом и септическим шоком. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020; 24(1):65-77. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-65-77>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы:
И.Н. Тюрин, Д.Н. Проценко, И.А. Козлов
Сбор и анализ данных: И.Н. Тюрин,
С.А. Раутбарт, С.Н. Шурыгин
Статистическая обработка данных:
И.Н. Тюрин, С.А. Раутбарт
Написание статьи: И.Н. Тюрин,
Д.Н. Проценко, И.А. Козлов,
С.Н. Шурыгин
Исправление статьи: И.Н. Тюрин,
И.А. Козлов
Утверждение окончательного
варианта статьи: все авторы

ORCID ID

И.Н. Тюрин, <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>
С.А. Раутбарт, <https://orcid.org/0000-0001-8833-3886>
Д.Н. Проценко, <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>
С.Н. Шурыгин, <https://orcid.org/0000-0001-5867-5519>
И.А. Козлов, <http://orcid.org/0000-0003-1910-0207>

© И.Н. Тюрин, С.А. Раутбарт,
Д.Н. Проценко, С.Н. Шурыгин,
И.А. Козлов, 2020

Статья открытого доступа,
распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0.

И.Н. Тюрин^{1,2}, С.А. Раутбарт^{3,4}, Д.Н. Проценко², С.Н. Шурыгин⁵,
И.А. Козлов⁴

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр физической культуры и спорта», Москва, Российская Федерация

Цель. Изучить динамику и прогностическую значимость NT-proBNP у больных с тяжелым абдоминальным сепсисом.

Методы. Проанализировали данные обследования 54 больных (28 мужчин и 26 женщин) в возрасте 64,5 [56,25; 78,00] года с абдоминальным сепсисом или септическим шоком. Тяжесть состояния по APACHE II составила 16,3 ± 0,8 балла, по SOFA — 3 [3; 6] балла. Статистическую обработку данных выполнили с использованием корреляционного анализа, логистической регрессии и ROC-анализа.

Результаты. NT-proBNP в течение первой недели пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии превышал нормальные значения: от 2 570 [1 16,25; 6 559,5] до 4 600 [1 680; 18 200] пг/мл. На этапах исследования уровень биомаркера коррелировал с показателями тяжести сепсиса — оценкой по SOFA, уровнем прокальцитонина и лактатемией, а также со средним артериальным давлением, частотой сердечных сокращений, инотропным и вазоактивно-инотропным индексами ($\rho = 0,329-0,433$; $p < 0,02$). На 7–8-е сут. пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии связь между NT-proBNP и прокальцитонином становилась тесной. На риск летальности на 3–4-е сут. пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии указывали NT-proBNP > 3 450 пг/мл с чувствительностью и специфичностью 63,6 и 66,7% (площадь под ROC-кривой 0,708; $p = 0,0041$); на 7–8-е сут. > 5 100 пг/мл (65,6 и 88,2%; площадь под ROC-кривой 0,806; $p < 0,0001$). Начиная с 3–4-х сут. NT-proBNP был ассоциирован с потребностью в инотропных препаратах (отношение шансов 1,0001, 95%-й доверительный интервал 1,0000–1,0002, $p < 0,0059$); NT-proBNP > 5 250 пг/мл (76,9 и 79,0%) выделял больных, получающих инотропы (адреналин, допамин, добутамин). Ассоциированность с показателями, учитываемыми при использовании норадреналина, отсутствует либо выражена слабо.

Заключение. У больных абдоминальным сепсисом или септическим шоком резко повышен NT-proBNP, который связан как с традиционными показателями тяжести сепсиса, так и с показателями состояния системы кровообращения. Кардиодепрессия подтверждается ассоциированностью уровня NT-proBNP с потребностью в назначении инотропных препаратов. Независимо от причин усиления инкреции, повышение NT-proBNP является предиктором неблагоприятного исхода сепсиса.

Ключевые слова: натрийуретический пептид; сепсис; септическая кардиопатия; септический шок; NT-proBNP

Введение

Поиск информативных биомаркеров, обладающих предикторной способностью в отношении клинического течения и исходов сепсиса, сохраняет постоянную актуальность [1, 2]. Натрийуретический пептид (НУП) В-типа (BNP) играет важную роль в регуляции кровообращения и служит чувствительным биомаркером степени напряжения миокарда [3–5]. В различных клинических ситуациях диагностически значимые уровни НУП В-типа и свойства его динамики могут существенно варьироваться в зависимости от особенностей патофизиологических процессов [5–8]. Опубликованы сообщения о диагностической и прогностической значимости увеличения содержания в крови BNP и неактивной части его предшественника (NT-proBNP) при сепсисе и септическом шоке [9–11]. Вместе с тем подобные исследования остаются немногочисленными. Однозначно не установлена степень повышения биомаркеров, указывающая на высокий риск осложнений и/или летального исхода абдоминального сепсиса.

Цель исследования — изучить динамику и прогностическую значимость NT-proBNP у больных тяжелым абдоминальным сепсисом.

Методы

В соответствии с разрешением этического комитета выполнили одноцентровое простое проспективное обсервационное исследование. Проанализировали данные обследования 54 больных абдоминальным сепсисом или септическим шоком, диагностированными в соответствии с критериями «Сепсис-3» [12]. Критерии включения в исследование: абдоминальный сепсис, возраст 18–90 лет, письменное информированное согласие больного на использование мер интенсивного наблюдения, обследования и лечения. Критерии невключения: клинически значимые пороки сердца, постинфарктный кардиосклероз с фракцией изгнания левого желудочка (ЛЖ) менее 50%, болезни миокарда, беременность, терминальная стадия онкологических заболеваний, тяжелые заболевания эндокринной системы, черепно-мозговая или сочетанная травма, терминальная стадия хронических легочных заболеваний.

У больных диагностировали острый деструктивный панкреатит ($n = 5$), острый аппендицит ($n =$

1), перфоративную язву желудка или двенадцатиперстной кишки ($n = 12$), перфорацию кишечника ($n = 8$), кишечную непроходимость ($n = 6$), острый холецистит и/или холангит ($n = 3$), мезентериальный тромбоз ($n = 2$), цирроз ($n = 2$), новообразования органов брюшной полости ($n = 6$), проникающие ранения брюшной полости ($n = 2$), абсцесс брюшной полости ($n = 1$) и другие заболевания ($n = 6$). Возраст больных (28 мужчин и 26 женщин) составил 27–90 (64,5 [56,25; 78,00]) лет; тяжесть состояния при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по шкале APACHE II составила 4–31 (16,3 \pm 0,8) балл, по шкале SOFA — 2–11 (3 [3; 6]) баллов. Симпатомиметические препараты назначены в 36 (66,7%) наблюдениях; гиперлактатемия в пределах 2,7–20,3 (4,2 [3,4; 5,9]) ммоль/л выявили у 37 (68,5%) больных. По совокупности клинико-лабораторных показателей в соответствии с критериями «Сепсис-3» у 34 (63%) больных диагностировали септический шок. Летальность в ОРИТ составила 63% (34 больных).

Больные получали стандартное интенсивное лечение, включавшее инфузию сбалансированных кристаллоидных растворов, стартовую дезэскалационную антибиотикотерапию с дальнейшей сменной препаратов, согласно результатам бактериологических посевов биологических сред, и другие лечебные меры. Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с протоколом коррекции нарушений в системе кровообращения по рекомендациям «Сепсис-3» [12]. Для гемодинамического мониторинга использовали системы Infinity Delta XL (Dräger, Германия). Регистрировали артериальное давление (АД) инвазивным методом, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и данные пульсоксиметрии.

Данные исследования анализировали на этапах: 1-й — 1-е сут. после поступления в ОРИТ; 2-й — 3–4-е сут. после поступления; 3-й — 7–8-е сут. после поступления. У всех больных на этапах исследования регистрировали среднее АД (АД_{ср 1–3}) и ЧСС (ЧСС_{1–3}), определяли содержание в плазме венозной крови NT-proBNP (NT-proBNP_{1–3}) фотометрическим методом с помощью автоматического анализатора Dimension Xpand Plus (Siemens, США); прокальцитонина (ПКТ_{1–3}) — иммуноферментным методом с помощью анализатора miniVIDAS

(BioMerieux, Франция); лактатемию (лактат₁₋₃) стандартным методом. Анализировали тяжесть состояния больных по шкале SOFA (SOFA₁₋₃), а также показатель, характеризующий эффективность терапии норадреналином (НА): АДср/НА₁₋₃ (усл. ед.) = АДср (мм рт. ст.) / доза НА (нг/кг/мин), инотропный индекс (ИИ₁₋₃) и вазоактивно-инотропный индекс (ВИИ₁₋₃) [13]. ИИ и ВИИ рассчитывали по формулам:

ИИ (усл. ед.) = доза допамина (мкг/кг/мин) + доза добутамина (мкг/кг/мин) (мкг/кг/мин) + доза адреналина (мкг/кг/мин) × 100;

ВИИ (усл. ед.) = доза НА (мкг/кг/мин) × 100 + доза допамина (мкг/кг/мин) + доза добутамина (мкг/кг/мин) + доза адреналина (мкг/кг/мин) × 100.

Статистический анализ

Для хранения и обработки использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Развернутый статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15.

Характер распределения данных анализировали с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении данные представили в виде среднеарифметических величин и ошибок средних, при ненормальном — в виде медианы и квартилей (25 и 75%). Частоту признаков представляли в виде средней

частоты (р). Количественные признаки в связанных выборках с ненормальным распределением сравнивали с помощью t-критерия Уилкоксона, в несвязанных выборках — с помощью U-критерия Манна – Уитни. При нормальном распределении данных использовали t-критерий Стьюдента. Отличия частотных признаков в выборках определяли с помощью точного критерия Фишера. Отличия считали значимыми при вероятности ошибки менее 5% (p<0,05).

Для оценки корреляционных связей между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rho). При значениях rho 0,3–0,5 связь считали слабой, при значениях 0,5–0,7 — умеренной, более 0,7 — сильной. Достоверность rho оценивали по t-критерию Стьюдента. Достоверность считали установленной при расчетной вероятности ошибки менее 5% (p<0,05).

С помощью логистической регрессии оценивали влияние независимых переменных на зависимые, закодированные в бинарном виде. Для оценки разделительной способности независимых переменных выполнили ROC-анализ. В ROC-анализ включали показатели, которые продемонстрировали предикторную способность, по данным логистической регрессии. При логистической регрессии

Таблица 1 Значения NT-proBNP, показателей тяжести состояния больных, параметров кровообращения и биомаркеров на этапах исследования

Показатель	Этапы исследования			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1-й	2-й	3-й			
NT-proBNP, пг/мл	2 570 [1 116,25; 6 559,50]	4 190 [1 340; 11 275]	4 600 [1 680; 18 200]	0,008	0,0009	0,0071
SOFA, баллы	5 [3; 6]	6 [4,00; 7,75]	6 [3; 8]	0,0015	0,0116	0,4810
Прокальцитонин, нг/мл	7,0 [0,655; 41,82]	11,14 [3,48; 37,30]	8,11 [1,99; 21,89]	0,9690	0,4320	0,0373
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	89,5 [82,00; 97,75]	89,08 ± 1,31 (104 [98,00; 116,75])	85,22 ± 1,85 (90 [83; 95])	0,5886	0,3247	0,0613
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	106,43 ± 2,79 (104 [98,00; 116,75])	99,55 ± 2,35 (100 [88; 109])	97 [83,5; 121,0]	0,0168	0,1381	0,0148
Лактат, ммоль/л	3,4 [2,4; 5,0]	3,1 [2,00; 4,58]	4,0 [1,58; 6,13]	0,065	0,863	0,140
Среднее артериальное давление / норадреналин, усл. ед.	0,583 [0,557; 0,131] (n = 36)	0,612 [0,557; 0,109] (n = 40)	0,299 [0,412; 0,092] (n = 29)	0,3123	0,0109	
Инотропный индекс, усл. ед.	15 [7,4; 22,0] (n = 13)	11,2 [6,5; 30,6] (n = 15)	15 [11,5; 33] (n = 19)	0,945	0,399	0,298
Вазоактивно-инотропный индекс, усл. ед.	29,25 [18,38; 55,6] (n = 36)	21,5 [9,95; 36,65] (n = 40)	40 [22; 73] (n = 29)	0,110	0,145	0,005

рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и значимость влияния (р). Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК) и статистической достоверности (р) выявленной зависимости. Качество модели считали при ППК $\geq 0,9$ — отличным, 0,8–0,9 — очень хорошим, 0,7–0,8 — хорошим, 0,6–0,7 — средним, 0,5–0,6 — неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной (порог отсечения, точка cut-off) 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.

Результаты

Медиана значений NT-proBNP на этапе 1 отчетливо превышала физиологическую норму и возрастала на последующих этапах (табл. 1). Тяжесть состояния, оцененная по шкале SOFA, на этапах 2 и 3 была больше, чем на этапе 1. Уровень ПКТ был максимальным на этапе 2, а затем снижался. АДср в течение исследования не менялось. ЧСС была наибольшей на этапе 1, а затем урежалась. Тем не менее медианы показателя на этапах 2 и 3 соответствовали уровню умеренной тахикардии. Гиперлактатемия на этапах не менялась. Отношение АДср/НА у больных, получавших вазопрессор, на этапах 1 и 2 было одинаковым, а на этапе 3 становилось меньше, чем на двух предшествующих, то есть эффективность вазопрессорной терапии отчетливо снижалась. ИИ не имел межэтапных отличий, а ВИИ возрастал на этапе 3 в сравнении с этапом 2. Анализируя динамику ВИИ, отметили, что на 74,1% больных получали симпатомиметики на этапе 2, а 53,7% на этапе 3 ($p = 0,04$). Таким образом, в ряде наблюдений вазоактивно-инотропная терапия на этапе 3 была прекращена, вместе с тем больные, нуждающиеся в ней, получали значительные дозы препаратов.

Значения NT-proBNP на этапах исследования зависели от возраста (табл. 2), но эти связи были слабыми. Корреляция между NT-proBNP₁ и оценкой по APACHE II при поступлении больных в ОРИТ отсут-

Таблица 2 Корреляционные связи (ρ) между NT-proBNP, возрастом, показателями тяжести состояния больных, параметрами кровообращения и другими биомаркерами

Показатель	NT-proBNP ₁	NT-proBNP ₂	NT-proBNP ₃
Возраст	0,296 ($p = 0,03$)	0,370 ($p = 0,0076$)	0,311 ($p = 0,0297$)
APACHE II	0,119 ($p = 0,393$)	-	-
SOFA ₁	0,329 ($p = 0,0153$)	-	-
SOFA ₂	-	0,248 ($p = 0,0798$)	-
SOFA ₃	-	-	0,568 ($p < 0,0001$)
ПКТ ₁	0,402 ($p = 0,0026$)	-	-
ПКТ ₂	-	0,425 ($p = 0,0019$)	-
ПКТ ₃	-	-	0,744 ($p < 0,0001$)
АДср ₁	-0,074 ($p = 0,593$)	-	-
АДср ₂	-	-0,381 ($p = 0,0069$)	-
АДср ₃	-	-	-0,299 ($p = 0,0371$)
ЧСС ₁	0,0737 ($p = 0,5966$)	-	-
ЧСС ₂	-	0,0829 ($p = 0,5712$)	-
ЧСС ₃	-	-	0,382 ($p = 0,0068$)
Лактат ₁	-0,08 ($p = 0,564$)	-	-
Лактат ₂	-	0,331 ($p = 0,0178$)	-
Лактат ₃	-	-	0,433 ($p = 0,0019$)
АДср/НА ₁	0,0351 ($p = 0,8463$)	-	-
АДср/НА ₂	-	-0,278 ($p = 0,1598$)	-
АДср/НА ₃	-	-	-0,088 ($p = 0,7058$)
ИИ ₁	0,0638 ($p = 0,646$)	-	-
ИИ ₂	-	0,427 ($p = 0,0018$)	-
ИИ ₃	-	-	0,394 (0,0051)
ВИИ ₁	0,0467 ($p = 0,74$)	-	-
ВИИ ₂	-	0,252 ($p = 0,0744$)	-
ВИИ ₃	-	-	0,448 (0,0012)

Примечание. ПКТ — прокальцитонин; АДср — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; НА — норадреналин; ИИ — инотропный индекс; ВИИ — вазоактивно-инотропный индекс

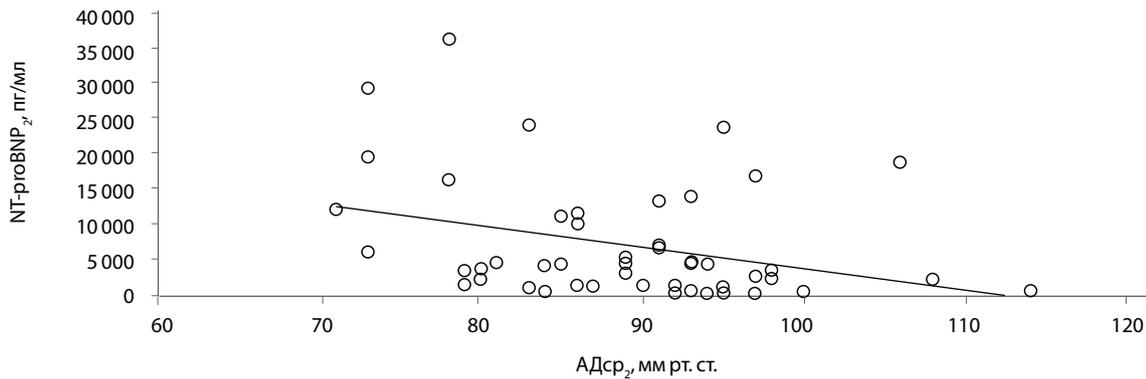


Рис. 1. Распределение значений NT-proBNP₂ и Адср₂ ($\rho = 0,381$; $p < 0,0069$)

Примечание. Адср — среднее артериальное давление

ствовала. NT-proBNP₁ слабо коррелировал с SOFA₁ и ПКТ₁ и не коррелировал с другими показателями. На этапе 2 сохранялась слабая связь биомаркера с ПКТ₂, появлялись слабые, но вполне отчетливые связи между NT-proBNP₂ и Адср₂ (рис. 1), показателями лактат₂ и ИИ₂. Связь между NT-proBNP₃ и SOFA₃ была умеренной а между NT-proBNP₃ и ПКТ₃ — сильной (рис. 2). Корреляция уровня биомаркера с Адср₃ отсутствовала, но проявлялась слабая прямая зависимость между NT-proBNP₃ и ЧСС₃ (рис. 3). Сохранялась связь биомаркера с гиперлактатемией и ИИ₃, и появлялась слабая корреляция между NT-proBNP₃ и ВИИ₃.

Таким образом, уровень NT-proBNP на различных этапах исследования имел достоверные корреляционные связи с известными показателями тяжести сепсиса — оценкой по SOFA, уровнем ПКТ и лактатемией, а также с Адср и ЧСС. Однако большинство

этих связей были слабыми, лишь на этапе 3 отчетливо усиливались корреляция NT-proBNP₃ с SOFA₃ и ПКТ₃. Прямая связь между NT-proBNP₃ и ЧСС₃, вероятно, была обусловлена хронотропным действием симпатомиметических препаратов: между ЧСС₃ и ВИИ₃ выявили тесную прямую корреляцию: $\rho = 0,771$ ($p < 0,0001$).

У выживших больных ($n = 20$) уровень NT-proBNP на этапах исследования не менялся (рис. 4) и составил: 2 500 [728; 5 535] пг/мл, 1 800 [764; 4 530] пг/мл ($p = 0,966$ при сравнении с этапом 1) и 2 100 [317; 4 380] пг/мл ($p = 0,207$ при сравнении с этапом 1). У умерших больных ($n = 34$) уровень биомаркера прогрессивно возрастал: 2 570 [1 250; 7 191,5] пг/мл, 4 560 [2 220; 16 300] пг/мл ($p = 0,001$ при сравнении с этапом 1) и 8 140 [2 888; 34 256] пг/мл ($p < 0,0001$ при сравнении с этапом 1).

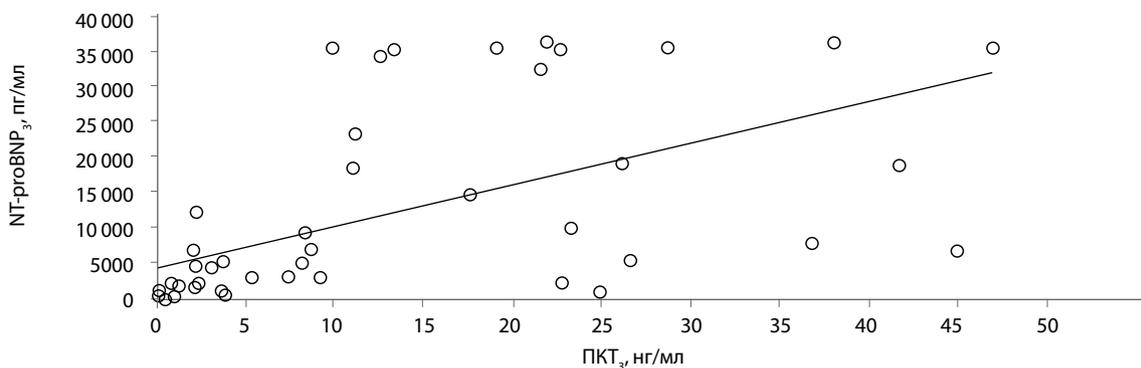


Рис. 2. Распределение значений NT-proBNP₃ и ПКТ₃ ($\rho = 0,744$; $p < 0,0001$)

Примечание. ПКТ — прокальцитонин

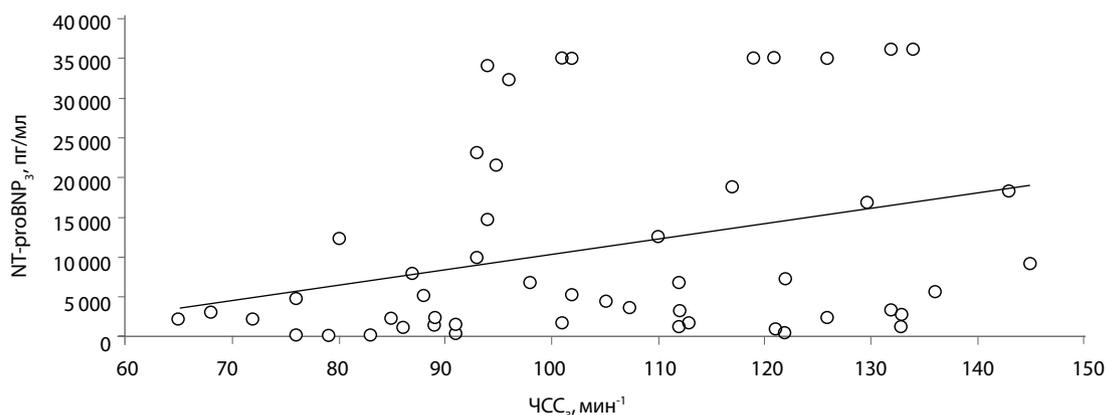


Рис. 3. Распределение значений NT-proBNP₃ и ЧСС₃ ($\rho = 0,382$; $p = 0,0068$)

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений

NT-proBNP₁ не обладал предикторной способностью в отношении риска летального исхода (табл. 2). NT-proBNP₂ являлся предиктором летального исхода, его разделительная способность соответствовала модели хорошего качества, а ПЗ предсказывало риск летальности с чувствительностью и специфичностью, превышавшими 60%. Совместный анализ NT-proBNP₂ и SOFA₂ выявил существенное улучшение разделительной способности комбинированного показателя в отношении летальности, его ППК составила 0,820 (95% ДИ 0,687–0,913), что соответствовало модели очень хорошего качества, при этом оба параметра сохранили предикторную способность:

для NT-proBNP₂ ОШ 1,0002 (95% ДИ 1,0000–1,00003, $p = 0,045$); для SOFA₂ ОШ 1,487 (95% ДИ 1,0870–2,0336, $p = 0,013$).

NT-proBNP₃ обеспечивал модель очень хорошего качества (табл. 2), ПЗ предсказывало летальный исход с чувствительностью, превышавшей 65%, и специфичностью, приближающейся к 90%. Совместный анализ NT-proBNP₃ с другими предикторами не выявил существенного улучшения разделительной способности.

В течение 7–8 сут. интенсивной терапии отмечены 2 типа динамики NT-proBNP (Δ NT-proBNP₁₋₃) (рис. 5). При первом типе (снижение, $n = 15$) NT-proBNP₁, составлявший 4 675 [1 432; 7 672,5] пг/мл, снижался на 1 850 [666,75; 5 144] пг/мл; при втором (повышение, $n = 39$) NT-proBNP₁ составлял 2 310 [1 092,5; 3 350] пг/мл, а Δ NT-proBNP₁₋₃ — 3 900 [1 200; 18 550] пг/мл.

У больных с первым типом динамики биомаркера летальность в ОРИТ составила 20%, при вто-

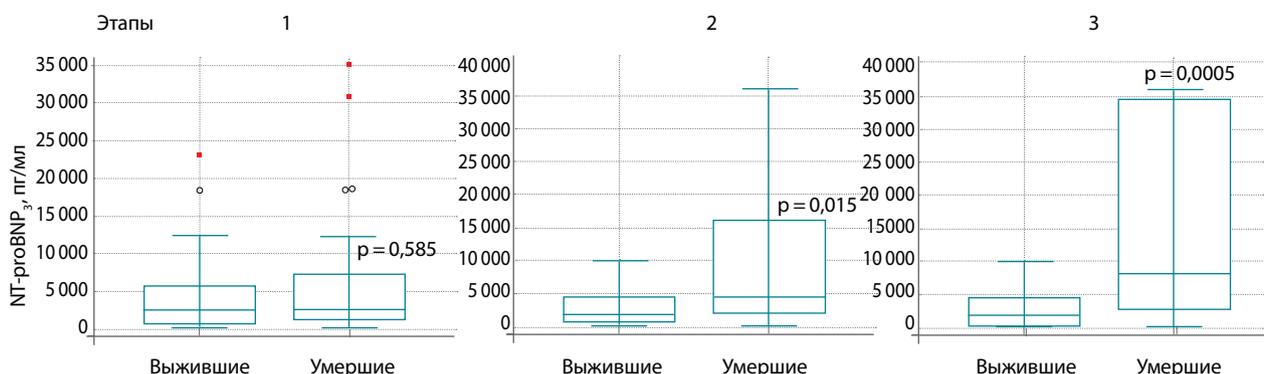


Рис. 4. Отличия уровня NT-proBNP у выживших ($n = 20$) и умерших ($n = 34$) больных на этапах исследования

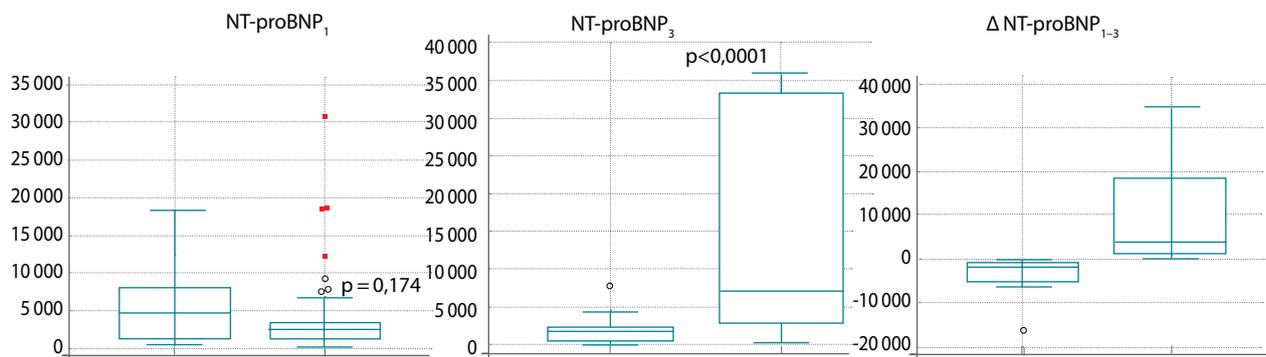


Рис. 5. Различные типы динамики NT-proBNP в течение 7–8 сут. интенсивного лечения сепсиса

ром — 79,5% ($p < 0,0001$). Изменение уровня NT-proBNP, таким образом, являлось предиктором летального исхода, что подтвердила логистическая регрессия: ОШ 0,9997; 95% ДИ 0,9995–1,0000; $p < 0,0001$. ROC-анализ показателя Δ NT-proBNP₁₋₃ (рис. 6) продемонстрировал модель очень хорошего качества. Пороговое значение Δ NT-proBNP₁₋₃ >300 пг/мл предсказывало риск летального исхода с чувствительностью 76,5% и специфичностью 84,4%. Таким образом, прирост уровня NT-proBNP

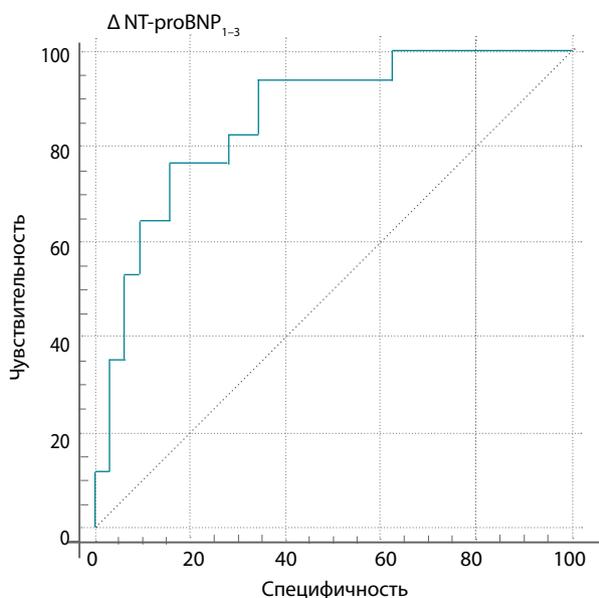


Рис. 6. ROC-кривая (чувствительность – специфичность) показателя Δ NT-proBNP₁₋₃ в отношении риска летального исхода: ППК 0,858 (95% ДИ 0,729–0,941; $p < 0,0001$)

Примечание. ППК — площадь под кривой; ДИ — доверительный интервал

на 300 пг/мл и более в течение 7–8 сут. указывал на высокий риск летальности с большей чувствительностью и специфичностью, чем абсолютные значения NT-proBNP₂ и NT-proBNP₃.

При изучении связи уровня биомаркера с потребностью в назначении симпатомиметических препаратов установили, что NT-proBNP₁ не был ассоциирован с назначением инотропных препаратов, входящих в ИИ (табл. 3). NT-proBNP₂ был ассоциирован с потребностью в использовании этих лекарственных средств, причем разделительная способность биомаркера соответствовала модели хорошего качества. Повышение NT-proBNP₂ до уровня более 5 250 пг/мл обеспечивало выделение больных, получающих инотропные препараты с близкими к 80% чувствительностью и специфичностью. NT-proBNP₃ также был ассоциирован с использованием инотропных препаратов, однако ПЗ биомаркера обладало худшей, чем NT-proBNP₂, чувствительностью при практически такой же специфичности (табл. 4).

В связи с изложенным, есть веские основания полагать, что NT-proBNP является биомаркером, отражающим раннюю сократительную дисфункцию миокарда при сепсисе и септическом шоке. Это предположение подтверждается и тем, что ассоцированность NT-proBNP с назначением препаратов, входящих в ВИИ, среди которых был вазопрессор НА (табл. 5), была выражена значительно слабее, чем ассоцированность с ИИ. При ROC-анализе модель приемлемого качества, выделяющую больных, получающих входящие в ВИИ лекарственные средства, обеспечил только NT-proBNP₃. Вместе с

Таблица 3 Ассоциированность уровня NT-proBNP на этапах исследования с риском летального исхода

Показатель	ОШ	95% ДИ	р	ППК	р	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
NT-proBNP ₁	1,0000	0,9999–1,0001	0,545	–	–	–	–	–
NT-proBNP ₂	1,0002	1,0000–1,0003	0,0014	0,708	0,0041	>3 450 пг/мл	63,6	66,7
NT-proBNP ₃	1,0002	1,0000–1,0004	0,0001	0,806	<0,0001	>5 100 пг/мл	65,6	88,2

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ППК — площадь под кривой; ПЗ — пороговое значение

тем, чувствительность ПЗ NT-proBNP₃ была явно недостаточной.

Обсуждение

Медиана значений NT-proBNP, зарегистрированных на этапах настоящего исследования, превышала верхнюю границу нормы (450 пг/мл) в 5,5–10 раз.

Установленные уровни биомаркера соответствовали диапазону значений, описанных в литературе [10, 14–17]. Первые сообщения о содержании НУП В-типа в крови больных с сепсисом появились в начале 2000-х гг. [18–20]. Авторы показали, что сепсис и септический шок сопровождаются существенным приростом уровня NT-proBNP, однако не смогли убедительно связать это повышение с дисфункцией миокарда. В качестве альтернативной причины обсуждали экспериментально установленные цитокин- и липополисахарид-индуцируемую активацию синтеза и секреции BNP [19]. В одном из первых аналитических обзоров, посвященных целесообразности мониторинга НУП В-типа в практике ОРИТ общего профиля, на основании изучения немногочисленных публикаций был сделан вывод о невысокой диагностической ценности этих биомаркеров при сепсисе [21]. По мере накопления научной информации взгляд на информативность

НУП В-типа изменился. В следующем метаанализе, включившем данные 12 исследований (1 865 обследованных больных), показано, что повышенный уровень BNP и NT-proBNP у больных с сепсисом является предиктором летального исхода [22]. При этом авторы отметили широкую вариабельность ПЗ NT-proBNP, предсказывающих летальный исход (от 400 до 13 600 пг/мл), и подчеркнули необходимость дальнейших уточняющих исследований.

В первые сутки нахождения больных в ОРИТ мы не отметили описанных в ряде исследований [14–17] отличий в уровне NT-proBNP у выживших и умерших. Разделительная способность биомаркера в отношении летальных исходов в нашем исследовании проявлялась с 3–4-х сут. и сохранялась к 7–8-м. Качество моделей на этих этапах было хорошим или очень хорошим.

В настоящее время предикторная значимость повышения BNP и NT-proBNP в отношении летальности у больных с сепсисом или септическим шоком не вызывает сомнений [9]. В большинстве исследований указывают, что в первые трое суток интенсивной терапии сепсиса уровень NT-proBNP у выживших и умерших больных существенно отличается [14–17]. Качество моделей при ROC-анализе оказалось средним (ППК 0,620–0,648) [14, 15] либо

Таблица 4 Ассоциированность уровня NT-proBNP на этапах исследования с использованием инотропных средств, входящих в инотропный индекс

Показатель	ОШ	95% ДИ	р	ППК	р	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
NT-proBNP ₁	1,0000	0,9999–1,0001	0,713	–	–	–	–	–
NT-proBNP ₂	1,0001	1,0000–1,0002	0,0059	0,769	0,0007	>5 250 пг/мл	76,9	79,0
NT-proBNP ₃	1,0001	1,0000–1,0001	0,0103	0,734	0,0017	>6 730 пг/мл	68,4	76,7

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ППК — площадь под кривой; ПЗ — пороговое значение

Таблица 5 Ассоциированность уровня NT-proBNP на этапах исследования с использованием инотропных и вазопрессорных средств, входящих в вазоактивно-инотропный индекс

Показатель	ОШ	95% ДИ	p	ППК	p	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
NT-proBNP ₁	1,0000	0,9999–1,0000	0,512	–	–	–	–	–
NT-proBNP ₂	1,0001	1,0000–1,0003	0,020	0,635	0,107	>3 450 пг/мл	54,1	50,0
NT-proBNP ₃	1,0001	1,0000–1,0002	0,0004	0,763	0,0001	>5 150 пг/мл	62,1	80,0

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ППК — площадь под кривой; ПЗ — пороговое значение

хорошим (ППК 0,730–0,779) [16, 17]. Крайне редко сообщают об отличном [23] или неудовлетворительном [10] качестве моделей.

Диапазон ПЗ, указывающий на повышенный риск летальности, варьируется в пределах значений от более 1 000 до более 8 950 пг/мл [9, 14, 23]. Приводят и значения, близкие к установленным в настоящем исследовании (от более 3 500 до более 5 000 пг/мл) [10, 15]. Можно предположить, что значительный разброс ПЗ в опубликованных исследованиях связан с различной тяжестью больных, а также с различной локализацией первичных очагов инфекции в обследованных группах больных. Мы обследовали в достаточной степени однородную группу тяжелых больных с абдоминальным сепсисом или септическим шоком. ПЗ биомаркера в других группах больных с сепсисом, очевидно, могут отличаться как в большую, так и меньшую сторону.

Представляет интерес, что степень повышения при сепсисе BNP, по-видимому, является предиктором не только 90-суточной летальности, но 5-летней выживаемости. Последняя при уровне BNP, определенном в 1-е сутки нахождения больных в ОРИТ, менее 200 пг/мл составляла 60,1%, при 200–500 пг/мл — 46,3%, а при 500–999 пг/мл — 33,2% [24].

В задачи настоящего обсервационного исследования не входила оценка предикторной значимости NT-proBNP в отношении риска развития септического шока. Можно лишь отметить, что при поступлении уровень биомаркера не был ассоциирован с клинико-лабораторными признаками шока (ОР 1,000; 95% ДИ 0,9999–1,0001; $p = 0,762$). Вместе с тем показано [10], что ПЗ NT-proBNP около 6 500 пг/мл предсказывает развитие септического шока с приемлемыми чувствительностью и специфичностью, хотя качество модели остается средним (ППК 0,607) [10].

Причины резкого прироста содержания в крови НУП В-типа при сепсисе остаются не вполне ясными. Не вызывает сомнений, что уровень этих биомаркеров может быть повышен у больных с нормальной функцией ЛЖ [9], поэтому уделяют пристальное внимание негемодинамическим этиопатогенетическим факторам. Как указывалось выше, уже на начальном этапе изучения проблемы предполагали возможную роль экспрессии гена, регулирующего синтез BNP под влиянием интерлейкинов 1 β и 6, фактора некроза опухолей α [25, 26]. Указывали на возможность стимуляции выработки BNP ангиотензином II, эндотелином-1 и катехоламинами [27, 28]. В настоящее время в эксперименте и клинике убедительно продемонстрирована связь повышенного уровня провосполнительного интерлейкина 18 и миокардиального синтеза BNP [29]. Получили подтверждение данных о возможной экспрессии гена, регулирующего синтез BNP, под влиянием липополисахарида грамотрицательных бактерий [19]. Показано, что введение эндотоксина кишечной палочки здоровым добровольцам сопровождается повышением содержания NT-proBNP в плазме [30]. На взаимосвязь уровня НУП В-типа и тяжести сепсиса указывает ряд исследований. В частности, выявлена корреляция между NT-proBNP и оценкой по шкале SOFA [10]. Мы также отметили прямые корреляционные связи между значениями NT-proBNP на различных этапах исследования и содержанием ПКТ в крови, а также тяжестью состояния, оцененной по SOFA.

Вместе с тем появляется все больше оснований связывать прирост НУП В-типа при сепсисе с гемодинамическими нарушениями и различными проявлениями миокардиальной дисфункции [31]. Взгляд на вероятность последней при сепсисе за последние годы претерпел существенные изменения. Не вызы-

вает сомнений, что септическая кардиопатия имеет сложный специфический этиопатогенез, возникает в ранние сроки сепсиса и играет важную роль в его неблагоприятных исходах [11, 32–34]. В реальных клинических условиях выявление ранних признаков миокардиальной дисфункции требует либо эхокардиографического обследования экспертного уровня, либо инвазивного мониторинга [11, 34]. Более методически доступное определение НУП В-типа в качестве биомаркеров, отражающих наличие и динамику септической кардиопатии, имеет несомненные перспективы.

В одном из последних систематических обзоров [9] авторы подчеркнули, что НУП В-типа при сепсисе и септическом шоке ассоциированы с различными проявлениями септической кардиопатии: снижением фракции изгнания ЛЖ, уменьшением ударного объема ЛЖ и сердечного индекса. Вместе с тем есть основания считать, что НУП могут быть взаимосвязаны с параметрами кровообращения в общей популяции больных, в том числе без снижения фракции изгнания ЛЖ, характерного для септической кардиопатии. В различные сроки после поступления больных в ОРИТ выявлены корреляции между BNP или NTproBNP и конечно-диастолическим объемом ЛЖ [11, 35], заклинивающим давлением в легочной артерии (ДЛА) [14], АДср, сердечным индексом [23], а также эхокардиографическими признаками диастолической дисфункции (характеристики трансмитрального потока) [36]. Последнюю считают наиболее ранним проявлением септической кардиопатии, когда еще нет снижения фракции изгнания ЛЖ [37]. Наконец, у больных с сепсисом продемонстрирована тесная корреляция между NT-proBNP и кардиоспецифическим тропонином Т [16].

Мы отметили обратную корреляцию между NTproBNP и АДср, которая проявлялась начиная с 3-х сут. интенсивного лечения. На этом же этапе выявили отчетливую ассоциированность биомаркера с назначением инотропных препаратов. Наиболее отчетливые взаимосвязи между уровнем НУП В-типа и параметрами кровообращения через 72 ч нахождения в ОРИТ отмечали и другие исследователи [11, 23]. Детерминированность прироста NTproBNP у обследованных больных именно миокардиальной дисфункцией подтверждается связью биомаркера с назначением инотропных препаратов, в то время как

корреляция с показателем АДср/НА отсутствовала, а ассоциированность с ВИИ проявлялась только на поздних сроках интенсивной терапии. Есть основания полагать, что повышение содержания NT-proBNP до определенного уровня (например, 3 500 пг/мл) может явиться показанием к назначению симпатомиметических препаратов с более выраженными, чем у НА, инотропным эффектом.

Обсуждая проблему НУП при сепсисе, необходимо отметить предположение отдельных исследователей [14] о возможности усугубления за счет повышенного уровня BNP вазодилатации и артериальной гипотензии. Теоретически это может способствовать развитию рефрактерного шока. Убедительных доказательств в пользу этой гипотезы нет. Известно, что у больных хронической недостаточностью кровообращения существенное повышение выработки BNP сопровождается развитием своеобразной рефрактерности рецепторных структур со снижением биологических эффектов этого нейrogормона [38]. Неизвестно, реализуются ли вазодилатирующие эффекты резко повышенных концентраций НУП в крови при сепсисе и септическом шоке. Отмеченная корреляция NT-proBNP с АДср может отражать связь биомаркера не только с состоянием сосудистого тонуса, но и с насосной функцией сердца, тем более что корреляции с показателем АДср/НА не было. Кроме того, мы не отметили ассоциированности уровня NT-proBNP при поступлении больных в ОРИТ с развитием проявлений шока. Вместе с тем начиная с 3-х сут. интенсивной терапии прослеживались прямые корреляции между повышением биомаркера и гиперлактатемией. Несомненно, эти аспекты патофизиологии НУП нуждаются в дальнейших исследованиях.

Можно предположить, что стимуляция синтеза BNP при сепсисе определяется относительным увеличением нагрузки на миокард за счет кардиодепрессивных эффектов комплекса провосполительных факторов, тоскемии и других этиопатогенетических звеньев септической кардиопатии.

Ограничения

Ограничениями исследования являются небольшое число наблюдений в рамках одноцентрового исследования и отсутствие данных, полученных с помощью инвазивного мониторинга гемодинамики и/или эхокардиографии.

Заключение

Таким образом, можно констатировать, что у больных с абдоминальным сепсисом или септическим шоком резко повышен уровень NT-proBNP, который связан как с традиционными показателями тяжести сепсиса, так и с показателями, характеризующими состояние системы кровообращения. Наличие кардиодепрессии подтверждается ассоциированностью уровня NT-proBNP с потребностью в назначении инотропных препаратов. Независимо от причин усиления инкреции, повышение уровня NT-proBNP является предиктором неблагоприятного исхода сепсиса.

Список литературы / References

1. Руднов В.А., Молдованов А.В., Астафьева М.Н., Перевалова Е.Ю. Клиническое значение содержания проадреномедулина в крови у пациентов с сепсисом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(5):36-42. [Rudnov V.A., Moldovanov A.V., Astafieva M.N., Perevalova E.Y. The clinical significance of proadrenomedullin level in blood in sepsis patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(5):36-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-5-36-42>
2. Редкин И.В., Лопатин А.Ф., Скрипкин Ю.В., Самойленко В.В., Лихванцев В.В. Определение уровня антитромбина позволяет прогнозировать клинические исходы сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(3):41-46. [Redkin I.V., Lopatin A.F., Skripkin Y.V., Samoilenko V.V., Likhvantsev V.V. Testing antithrombin level allows predicting a clinical outcome of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;15(3):41-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-3-41-46>
3. Rubattu S., Volpe M. Natriuretic peptides in the cardiovascular system: multifaceted roles in physiology, pathology and therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):E3991. PMID: PMC6721730, PMID: 31426320. <https://doi.org/10.3390/ijms20163991>
4. Fu S., Ping P., Wang F., Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng*. 2018;12:2. PMID: 29344085, PMID: PMC5766980. <https://doi.org/10.1186/s13036-017-0093-0>
5. Savic-Radojevic A., Pljesa-Ercegovac M., Matic M., Simic D., Radovanovic S., Simic T. Novel biomarkers of heart failure. *Adv Clin Chem*. 2017;79:93-152. PMID: 28212715. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.09.002>
6. Буржунова М.Г., Гусева О.Г., Рыбаков В.Ю., Козлов И.А. Информативность натрийуретического пептида В-типа у кардиохирургических больных с гиперкреатинемией. *Общая реаниматология*. 2011;7(6):40-47. [Burzhunova M.G., Guseva O.G., Rybakov V.Y., Krichevsky L.A., Kozlov I.A. The informative value of n-terminal pro-type b natriuretic peptide in cardiac surgical patients with hypercreatininemia. *General Reanimatology*. 2011;7(6):40-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-40>
7. Козлов И.А., Буржунова М.Г., Чумаков М.В., Тимербаев В.Х. Периоперационная динамика и клиническая значимость содержания натрийуретического пептида В-типа в крови кардиохирургических больных. *Общая реаниматология*. 2012;8(4):133-138. [Kozlov I.A., Burzhunova M.G., Chumakov M.V., Timerbayev V.K. The Perioperative Changes in and clinical value of B-type natriuretic peptide levels in the blood of cardio-surgical patients. *General Reanimatology*. 2012;8(4):133. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-133>
8. 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;12(3):24-33. [Kozlov I.A., Tyurin I.N., Avdeykin S.N., Ufimtseva I.Y., Salikov A.V., Karpun N.A. Biomarker NTproBNP in patients with severe community-acquired pneumonia. *General Reanimatology*. 2016;12(3):24-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3-24-33>
9. Kakoullis L., Giannopoulou E., Papachristodoulou E., Pantzaris N., Karamouzou V., Kounis N. G., Koniari I., Velissaris D. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2019;73(7):e13374. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13374>
10. 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;47(1):44-58. <https://doi.org/10.1177/0300060518793791>
11. Ehrman R.R., Sullivan A.N., Favot M.J., Sherwin R.L., Reynolds C.A., Abidov A., Levy P.D. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care*. 2018;22(1):112. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2043-8>
12. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
13. Баутин А.Е., Ксендикова А.В., Белоплицкий С.С., Абу-талимова Н.Р., Маричев А.О., Наймушин А.В., Этин В.Л., Радовский А.М., Карпова Л.И., Гребенник В.К., Гордеев М.Л. О возможности использования фармакологических индексов для прогнозирования течения послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019;(2):66-74. [Bautin A.E., Ksendikova A.V., Belolipetskii S.S., Abutalimova N.R., Marichev A.O., Naimushin A.V., Etin V.L., Radovskii A.M., Karpova L.I., Grebennik V.K., Gordeev M.L. About efficiency of the pharmacological scores as a predictors of outcomes after cardiac surgery. *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova*. 2019;(2):66-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-66-74>
14. Varpula M., Pulkki K., Karlsson S., Ruokonen E., Pettilä V.; FINNSEPSIS Study Group. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1277-1283. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000261893.72811.0F>
15. Cheng H., Fan W.Z., Wang S.C., Liu Z.H., Zang H.L., Wang L.Z., Liu H.J., Shen X.H., Liang S.Q. 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;30(3):654. e9-14. PMID: 25575850. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.12.008>
16. Wang F, Wu Y, Tang L, Zhu W, Chen F, Xu T, Bo L, Li J, Deng X. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(3):R74. PMID: PMC3580616, PMID: 22559153. <https://doi.org/10.1186/cc11331>
 17. Ozcan N, Ozcan A, Kaymak C, Basar H, Kotanoglu M, Kose B. Comparison of prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in septic and non-septic intensive care patients. *Arch Med Sci*. 2017;13(2):418-425. PMID: PMC5332440, PMID: 28261297. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.54196>
 18. Chua G, Kang-Hoe L. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. *Crit Care*. 2004;8(4):R248-250. PMID: PMC522851, PMID: 15312225. <https://doi.org/10.1186/cc2889>
 19. Almog Y, Novack V, Megralishvili R, Kobal S, Barski L, King D, Zahger D. Plasma level of N terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in critically ill patients. *Anesth Analg*. 2006;102(6):1809-1815. PMID: 16717330. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000217202.55909.5d>
 20. Shah K.B., Nolan M.M., Rao K., Wang D.J., Christenson R.H., Shanholtz C.B., Mehra M.R., Gottlieb S.S. The characteristics and prognostic importance of NT-ProBNP concentrations in critically ill patients. *Am J Med*. 2007;120(12):1071-1077. PMID: 18060928. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.07.032>
 21. Christenson R.H. What is the value of B-type natriuretic peptide testing for diagnosis, prognosis or monitoring of critically ill adult patients in intensive care? *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(11):1524-1532. PMID: 18847367. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.294>
 22. Wang J, Ji W, Xu Z, Pan T. Clinical significance of plasma levels of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with sepsis. *Exp Ther Med*. 2016;11(1):154-156. PMID: 26889232, PMID: PMC4726858. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2863>
 23. Guaricci A.I., Santoro F, Paoletti Perini A., Ioffredo L., Trivedi C., Pontone G., Di Biase M., Brunetti N.D. Correlations between NT-proBNP, outcome and haemodynamics in patients with septic shock. *Acta Cardiol*. 2015;70(5):545-552. <https://doi.org/10.2143/AC.70.5.3110515>
 24. Khoury J., Arow M., Elias A., Makhoul B.F., Berger G., Kaplan M., Mashlach T., Ismael-Badarnah R., Aronson D., Azzam Z.S. The prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) in non-cardiac patients with sepsis, ultra-long follow-up. *J Crit Care*. 2017;42:117-122. PMID: 28719839. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.07.009>
 25. Harada E., Nakagawa O., Yoshimura M., Harada M., Nakagawa M., Mizuno Y., Shimasaki Y., Nakayama M., Yasue H., Kuwahara K., Saito Y., Nakao K. Effect of interleukin-1 beta on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31(11):1997-2006. PMID: 10591026. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1999.1030>
 26. Tanaka T., Kanda T., Takahashi T., Saegusa S, Moriya J., Kurabayashi M. Interleukin-6-induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes. *J Int Med Res*. 2004;32(1):57-61. PMID: 14997707. <https://doi.org/10.1177/147323000403200109>
 27. Ma K.K., Banas K., de Bold A.J. Determinants of inducible brain natriuretic peptide promoter activity. *Regul Pept*. 2005;128(3):169-176. PMID: 15837525. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.12.025>
 28. Hanford D.S., Thuerauf D.J., Murray S.F., Glembotski C.C. Brain natriuretic peptide is induced by alpha 1-adrenergic agonists as a primary response gene in cultured rat cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 1994;269(42):26227-26233. PMID: 7929338.
 29. Di Somma S., Pittoni V., Raffa S., Magrini L., Gagliano G., Marino R., Nobili V., Torrisi MR. 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;6(5):450-461. PMID: 24585936. <https://doi.org/10.1177/2048872613499282>
 30. Vila G., Resl M., Stelzeneder D., Struck J., Maier C., Riedl M., Hülsmann M., Pacher R., Luger A., Clodi M. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men. *J Appl Physiol*. 2008;105(6):1741-1745. PMID: 18845786. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90442.2008>
 31. Jeong H.S., Lee T.H., Bang C.H., Kim J.H., Hong S.J. 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;97(13):e0263. PMID: 29595686, PMID: PMC5895365. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010263>
 32. Tartavouille T., Fowler L. Cardiogenic shock in the septic patient: early identification and evidence-based management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(3):379-387. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.05.006>
 33. Walley K.R. Sepsis-induced myocardial dysfunction and mammalian target of rapamycin signalling pathways. *Can J Cardiol*. 2019;35(7):809-812. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.04.003>
 34. Козлов И.А., Тюрин И.Н., Раутбарт С.А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(2):6-15. [Kozlov I.A., Tyurin I.N., Rautbart S.A. Early hemodynamic predictors of lethal outcomes of abdominal sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;15(2):6-15. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15>
 35. Omar S., Ali A., Atiya Y., Mathivha R.L., Dulhunty J.M. 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;21(3):117-121. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_318_16
 36. Landesberg G., Levin P.D., Gilon D., Goodman S., Georgieva M., Weissman C., Jaffe A.S., Sprung C.L., Barak V. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: no correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting. *Chest*. 2015;148(1):93-102. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2259>
 37. Rolando G., Espinoza E.D., Avid E., Welsh S., Pozo J.D., Vazquez A.R., Arzani Y., Masevicius F.D., Dubin A. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(4):333-339. PMID: 26761470, PMID: PMC4738818. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150057>
 38. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(2):167-176. PMID: 27766748, PMID: PMC5297869. <https://doi.org/10.1002/ejhf.656>

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a biomarker of myocardial stress in abdominal sepsis and septic shock

Igor N. Tyurin^{1,2}, Sergey A. Rautbart^{3,4}, Denis N. Protsenko², Sergey N. Shurygin⁵, Igor A. Kozlov⁴

¹City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³V.M. Bujanov City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁵Federal Scientific Center for Physical Culture and Sports, Moscow, Russian Federation

Corresponding author. Igor A. Kozlov, iakozlov@mail.ru

Aim. To evaluate the dynamics and prognostic significance of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level in patients with severe abdominal sepsis

Methods. We analysed survey data of 54 patients (28 men and 26 women) aged 64.5 years [56.25–78.00] with abdominal sepsis or septic shock. Disease severity scored according to the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II criteria was 16.3 ± 0.8 and according to the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) was 3 [3–6]. Statistical analysis of these data was performed using correlation analysis, logistic regression and receiver operating characteristic analysis.

Results. Serum NT-proBNP level during the 1st week following admission to the intensive care unit (ICU) exceeded normal values, i.e. 2,570 [116.25–6,559.5] to 4,600 [1,680–18,200] pg/ml. At all disease stages, serum NT-proBNP level correlated with sepsis severity scores (SOFA), procalcitonin (PCT) levels, lactatemia, mean arterial pressure, heart rate and inotropic and vasoactive-inotropic scales ($\rho = 0.329\text{--}0.433$; $p < 0.02$). On ICU days 3–4, serum NT-proBNP level of >5100 pg/ml was associated with increased risk of mortality [65.6%–88.2%; area under the curve (AUC) = 0.806; $p < 0.0001$]. Similarly, during this interval, elevated serum NT-proBNP level was associated with the use of inotropic drugs (OR = 1.0001, 95% CI = 1.000–1.0002, $p < 0.0059$). Notably, we found that 76.9%–79.0% of the patients with serum NT-proBNP level of >5250 pg/ml were receiving inotropic drugs including adrenaline, dopamine and dobutamine. We were unable to identify a specific association between serum NT-proBNP level and norepinephrine administration. On ICU days 7 and 8, among patients with serum NT-proBNP level of >3450 pg/ml, we observed a very close relationship between serum NT-proBNP level and PCT (sensitivity = 63.6%, specificity = 66.7%, AUC = 0.708; $p = 0.0041$).

Conclusion. Serum NT-proBNP level is considerably elevated in patients with abdominal sepsis or septic shock. NT-proBNP level was associated with both traditional indicators of sepsis severity and indicators characterising the state of systemic circulation. Notably, serum NT-proBNP level correlates with cardiac failure and inotropic drug requirement. Although the mechanisms underlying the observed increases in serum NT-proBNP level remain unclear, the present findings indicate that this mediator is clearly a significant biomarker and predictor of adverse outcomes related to abdominal sepsis and septic shock.

Key words: abdominal sepsis; natriuretic peptide; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; septic cardiopathy; septic shock

Received 22 January 2020. Revised 27 January 2020. Accepted 11 February 2020.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Conception and study design: I.N. Tyurin, D.N. Protsenko, I.A. Kozlov

Data collection and analysis: I.N. Tyurin, S.A. Rautbart, S.N. Shurygin

Statistical analysis: I.N. Tyurin, S.A. Rautbart

Drafting the article: I.N. Tyurin, D.N. Protsenko, I.A. Kozlov, S.N. Shurygin

Critical revision of the article: I.N. Tyurin, I.A. Kozlov

Final approval of the version to be published: I.N. Tyurin, S.A. Rautbart, D.N. Protsenko, S.N. Shurygin, I.A. Kozlov

ORCID ID

I.N. Tyurin, <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>; S.A. Rautbart, <https://orcid.org/0000-0001-8833-3886>; D.N. Protsenko, <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>; S.N. Shurygin, <https://orcid.org/0000-0001-5867-5519>; I.A. Kozlov, <http://orcid.org/0000-0003-1910-0207>

Copyright: © 2020 Tyurin et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Tyurin I.N., Rautbart S.A., Protsenko D.N., Shurygin S.N., Kozlov I.A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a biomarker of myocardial stress in abdominal sepsis and septic shock. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(1):65-77. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-65-77> (In Russ.).