

Прогностическое значение компонентов системы натрийуретических пептидов как маркеров миокардиальной дисфункции, ассоциированной с сепсисом и септическим шоком

Ключевые слова:

биологические маркеры, натрийуретические пептиды, миокардиальная дисфункция, сепсис, прогноз, клинические исходы.

Сепсис рассматривается как общее тяжелое инфекционное заболевание, возникающее вследствие распространения инфекции из первичного очага в связи с нарушением механизмов местного и общего иммунитета. Ежегодно во всем мире от сепсиса погибает более 200 тыс. человек, и это количество продолжает расти из года в год. Ранее на согласительной конференции в Чикаго (1991 г.) сепсис был определен как системная воспалительная реакция (Systemic Inflammatory Response Syndrom — SIRS), вызванная доказанной инфекцией, способствующая неконтролируемой моноцитарно-сакрофагальной активации с последующей неконтролируемой продукцией широкого спектра провоспалительных цитокинов. В последующем эта концепция эволюционировала в гипотезу компенсаторного противовоспалительного синдрома (Compensatory antiinflammatory response — CARS), в соответствии с которой SIRS является первой стадией в возникновении взаимоотношений инфект–организм человека, а CARS, являющаяся следующей стадией развития заболевания (SIRS/CARS-стадия) [21]. Предполагается, что на этом этапе возможно наступление выздоровления или появления нового качественного феномена — сепсиса. Таким образом, системная воспалительная реакция рассматривается как первая стадия в эволюции заболевания, в значительной мере определяющей вероятность возникновения синдрома полиорганной недостаточности, включающего в себя респираторный дистресс-синдром, кардиоренальный синдром, острую почечную и печеночную недостаточность, синдром ДВС, нарушение функций ЦНС и являющейся основной причиной летальности при сепсисе [41]. Несмотря на существование широкой дискуссии вокруг этой концепции, последняя во многом объясняет патогенетическую эволюцию многих кардиоваскулярных событий, а также потенциальную роль биологических маркеров в идентификации больных с сепсисом и высоким риском их возникновения [8]. Кроме того, необходимо отметить, что у пациентов с сепсисом без ранее документированного кардиоваскулярного заболевания развивающаяся дисфункция миокарда носит потенциально обратимый характер [18, 33]. Это обстоятельство создает предпосылки для изучения роли биомаркерной диагностики у пациентов, находящихся в критическом состоянии



А.Е. Березин

Запорожский
государственный
медицинский
университет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Березин Александр Евгеньевич
д. мед. н., проф. кафедры
внутрішніх хвороб № 2

69121, м. Запоріжжя-121, а/с 6323,
E-mail: dr_berezin@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
20 жовтня 2012 р.

Таблица. Основные характеристики представителей семейства сердечных натрийуретических пептидов (модифицированы из работы M. Vanderheyden, J. Bartunek, M. Goethals, 2004) [40]

| Характеристика | Натрийуретический пептид | | | | |
|---|---|---------------------------|---|------------------------------------|-----------------------|
| | ПНУП | МНУП | NT-pro-МНУП | С-НУП | Д-НУП |
| Локализация кодирующего гена | 1p36.2 | 1p36.2 | 1p36.2 | 2 | Неизвестна |
| Компоненты молекулы | • Карбокситерминальный ПНУП (28 АО) • Nt-ПНУПt (28 АО) | МНУП (32 АО) | • Nt фрагмент (1-76 АО) • NT-proВНУП (1-108 АО) | • С-НУП (22 АО) • С-НУП (53 АО) | Д-НУП-подобный пептид |
| Механизм гормональной регуляции | Эндокринный / паракринный | Эндокринный / паракринный | — | Паракринный | Неизвестен |
| Период полужизни | — | 20 мин | 120 мин | — | — |
| Механизм клиренса | Деградация НЭП | Деградация НЭП | Ренальный клиренс | Деградация НЭП | Неизвестен |
| Минимальная концентрация, подтверждающая наличие СН | Не установлена | 100 пг/мл | • 125 пг/мл (для пациентов моложе 75 лет) • 450 пг/мл (для лиц старческого возраста) | — | — |

Примечание. АО — аминокислотный остаток, НЭП — нейтральная эндопептидаза, СН — сердечная недостаточность.

вследствие SIRS/CARS/сепсиса и септического шока [2].

Физиологическое значение системы натрийуретических пептидов

Среди представителей системы натрийуретических пептидов (НУП) наиболее изученными являются мозговой (МНУП), предсердный (ПНУП) и их длинноцепочечные N-терминальные фрагменты (NT-pro-МНУП и NT-pro-ПНУП соответственно). Кроме того, описаны С- и D-типы НУП (уродилатин), продуцируемые эндотелиоцитами и клетками паренхимы почек [43]. Прогормон pro-МНУП в ответ на растяжение стенки желудочков сердца конститутивно высвобождается из кардиомиоцитов непосредственно после синтеза и немедленно превращается в активный пептид МНУП (33 аминокислотных остатка) путем фрагментации прогормона на МНУП и биологически неактивный NT-pro-МНУП (76 аминокислотных остатков). Напротив, ПНУП активно депонируется в гранулах кардиомиоцитов предсердий после внутриклеточного синтеза [7].

Механизмы, контролирующие секрецию МНУП, до настоящего времени полностью не изучены, хотя предполагается, что, в отличие от ПНУП, синтез МНУП обеспечивается транскрипционно. Тем не менее, многие исследователи склоняются к тому, что активная секреция этого пептида осуществляется под воздействием тех же стимулов, которые приводят к высвобождению и ПНУП [32]. Установлено, что повышение синтеза МНУП в секреторных гранулах кардиомиоцитов желудочков сердца может индуцироваться даже субэндокардиальной ишемией [6].

Кроме того, непосредственными индукторами высвобождения МНУП являются ангиотензин-2, эндотелин-1 и катехоламины [9].

Основные физиологические эффекты МНУП, как и ПНУП, сводятся к индукции вазодилатации за счет релаксации гладкой мускулатуры сосудов, модулированию диуреза и натрийуреза, а также ингибированию секреции ренина, ангиотензина-2, альдостерона [2, 44]. Кроме того, МНУП способен увеличивать экскрецию электролитов в тубулярном отделе нефрона, повышать клубочковый кровоток, а также модулировать активность автономной нервной системы [15]. Биологический эффект НУП осуществляется посредством связывания со специфическими рецепторными субъединицами. К настоящему времени уже идентифицированы три типа таких рецепторов: А-тип, В-тип и С-тип [13]. Первые два рецептора опосредуют эндокринную активность пептидов, а С-тип непосредственно связан с их клиренсом [20, 43]. Все три типа рецепторов широко представлены практически во всех тканях организма человека, в том числе почках, надпочечниках, сердце, легких, эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов и ЦНС [22] (таблица).

Описаны также и метаболические эффекты МНУП, к которым можно отнести его способность к ограничению накопления внеклеточного коллагенового матрикса, предотвращению пролиферации гладкомышечных клеток, а также супрессированию продукции тканевого и плазменного ингибиторов активатора пламиногена [34, 38]. Установлено, что, как и предсердный НУП, МНУП способен оказывать мощное вазодилатирующее влияние в отношении коронарных, легочных и периферических резистивных артерий [4].

Клиренс НУП осуществляется посредством двух основных механизмов, а именно эндоцитозом с последующей лизосомальной деградацией, модулированной С-типом рецепторов к НУП, а также с помощью неспецифической мембран-ассоциированной нейтральной эндопептидазы [19]. NT-фрагмент МНУП имеет больший период полужизни, чем МНУП [3].

Деградация NT-МНУП не связана непосредственно с активацией нейтральной эндопептидазы и может осуществляться другими менее изученными энзиматическими путями. В целом необходимо отметить, что клиренс НУП преимущественно осуществляется в печени, почках и легочной ткани [12].

В настоящее время измерение циркулирующего уровня компонентов системы НУП, в основном МНУП и NT-pro-МНУП, рекомендованы с целью идентификации наиболее вероятной причины возникновения острого диспноэ, оценки риска наступления смертельного исхода или других кардиоваскулярных событий, а также с целью мониторинга эффективности лечения острой и хронической сердечной недостаточности (СН) [24]. Установлено, что внедрение в рутинную клиническую практику анализа концентрации МНУП и NT-pro-МНУП позволяет сократить пребывание пациента с СН в стационаре и существенно снизить экономические затраты на его лечение за счет интенсификации медицинской помощи путем своевременной оценки риска наступления неблагоприятных клинических исходов [29].

Так, содержание МНУП < 100 пг/мл в плазме крови больных с внезапно возникшей одышкой делает диагноз «сердечная недостаточность» маловероятным. Напротив, повышение уровня МНУП > 400 пг/мл [37] или > 500 пг/мл [29] тесно ассоциируется с высокой вероятностью возникновения СН. Промежуточный уровень концентрации МНУП (в пределах от 100 до 400–500 пг/мл) составляет так называемую серую зону, не позволяющую однозначно трактовать изменения плазменной концентрации последнего [29]. Чаще всего умеренная элевация МНУП рассматривается как компонент биомеханического стресса, присущего различным состояниям, включая стабильную ишемическую болезнь сердца, острый коронарный синдром/инфаркт миокарда, артериальную гипертензию, гипертрофию левого желудочка, а также септический шок [1, 3, 4].

Система НУП у пациентов с сепсисом и септическим шоком

Для пациентов с септическим шоком повышение уровня циркулирующих компонентов

НУП не является редкостью. Полагают, что основными причинами возникновения этого феномена могут являться как повышение уровня продукции НУП, так и нарушение его клиренса (рисунок). В многочисленных клинических исследованиях было подтверждено существование тесной ассоциации между концентрацией МНУП / NT-pro-МНУП и давлением наполнения левого желудочка (ЛЖ) в когорте больных с септическим шоком [26, 27]. Предполагалось, что измерение МНУП / NT-pro-МНУП сможет заменить проведение инвазивного мониторинга последнего при проведении вазопрессорной и инфузионной терапии [39].

Однако внедрение этого положения в клиническую практику требовало получения доказательств существования прогностической ценности элевации МНУП / NT-pro-МНУП у пациентов с сепсисом в отношении риска возникновения дисфункции миокарда и/или острой СН [5, 42].

Прогностическое значение компонентов системы НУП у пациентов с септическим шоком

Уровень МНУП у больных с септическим шоком обычно достоверно выше, чем у здоровых лиц, а также устойчиво и негативно коррелирует с величинами ударного объема и сердечного индекса [10, 41]. Однако эта взаимосвязь не носила абсолютный характер и выполнялась только в когорте пациентов с тяжелым шоком. С другой стороны, ассоциации между МНУП и легочным капиллярным давлением установлено не было [42]. В целом многие исследователи отмечали, что содержание МНУП обычно не коррелирует с тяжестью шока, однако концентрация последнего менее 350 пг/мл обладает достаточно высокой негативной предсказующей ценностью в отношении возникновения шока у пациентов с сепсисом [38].

При этом превышение точки разделения плазменного уровня МНУП, соответствующей 190 пг/мл, позволяет с хорошей точностью предсказать формирование дисфункции миокарда с негативным прогнозом в течение последующих 72 ч (чувствительность = 70 %, специфичность = 67 %) [25]. Напротив, элевация МНУП в плазме крови больных с сепсисом ассоциируется с устойчивым трендом в отношении улучшения выживаемости при краткосрочном наблюдении [39]. Причем были наблюдения, не подтвердившие существование какой-либо прогностической ценности элевации уровня МНУП у пациентов с сепсисом [10, 14].

Таким образом, стал очевиден тот факт, что у пациентов с сепсисом и острой СН ассоциация

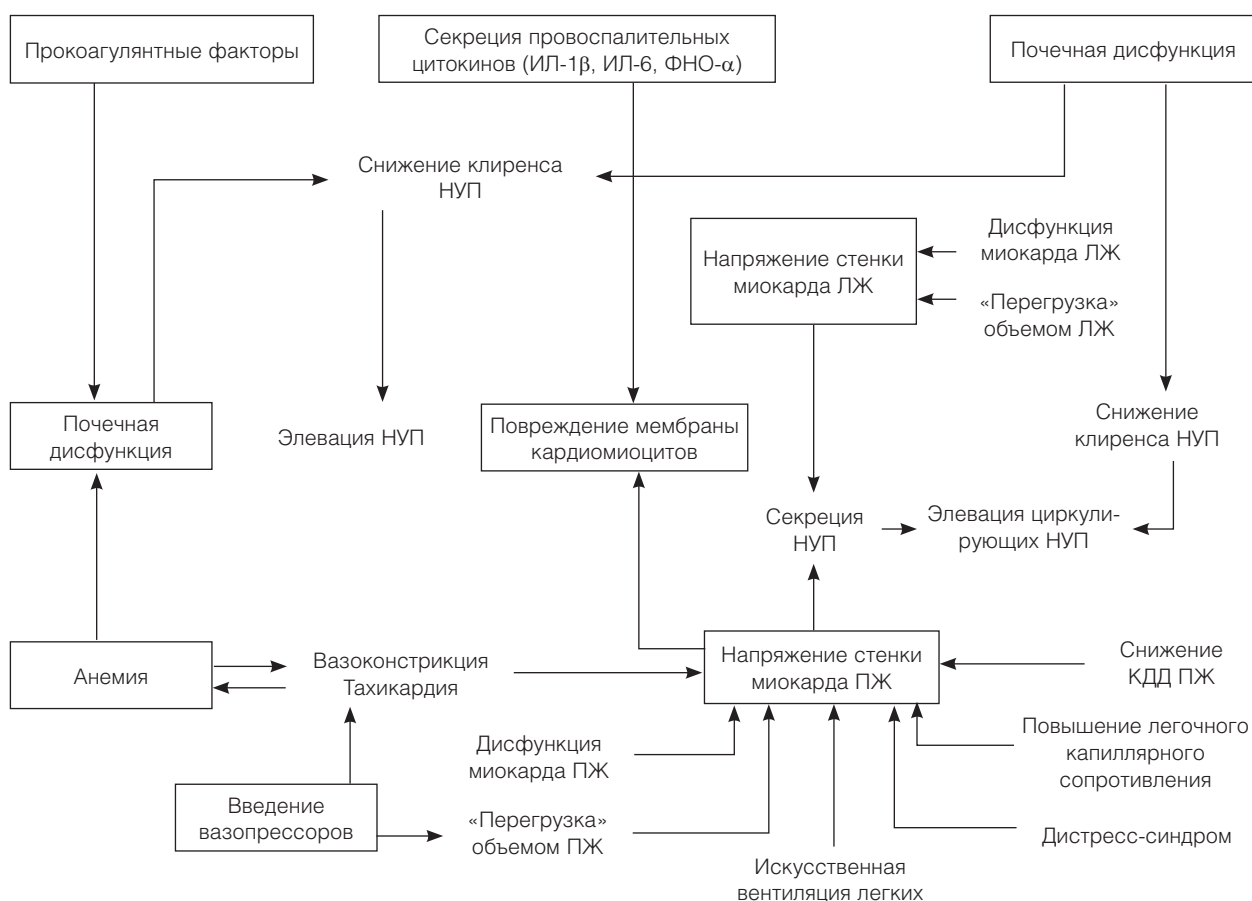


Рисунок. Возможные механизмы, опосредующие продукцию, секрецию и клиренс компонентов НУП у пациентов с сепсисом

между МНУП и давлением наполнения ЛЖ не подтверждается, в связи с чем МНУП не может являться маркером повышения конечно-диастолического давления (КДД) ЛЖ и, вероятно, прогностическим индикатором в этой когорте лиц [16, 17]. Вместе с тем необходимо отметить, что степень элевации МНУП у больных с сепсисом с сохраненной фракцией выброса ЛЖ может быть даже выше, чем у пациентов с документированной СН. Так, в небольшом ретроспективном наблюдении за пациентами с сепсисом без ранее диагностированной кардиоваскулярной патологии и больными с хронической СН было показано, что при поступлении в госпиталь у 6 из 8 лиц с сепсисом уровень МНУП превышал 1000 пг/мл, тогда как у больных с СН подобная элевация МНУП была детектирована в 5 из 8 случаев. В ряде наблюдений получены данные, свидетельствующие об элевации ПНУП выше референсных значений ($(14,9 \pm 1,2)$ пг/мл) в когорте пациентов с сепсисом ($(82,7 \pm 9,9)$ пг/мл) [11, 42], иногда достигающие пятикратного превышения ожидаемых значений [28]. При этом отмечалась средней интенсивности корре-

ляционная взаимосвязь между концентрацией ПНУП с одной стороны и ударным объемом правого желудочка (ПЖ) ($r = -0,65$), ударным индексом ЛЖ ($r = -0,86$), ИЛ-6 ($r = 0,73$), а также суточной дозой допамина — с другой [42]. При этом, в отличие от МНУП, для среднерегинарного про-ПНУП (прогормон про-ПНУП) удалось доказать существование различий между концентрациями последнего в группе выживших и умерших пациентов с септическим шоком (194 пг/мл; 95 % ДИ = 20–2000 пг/мл и 853 пг/мл; 95 % ДИ = 100–2000 пг/мл, $p = 0,001$ соответственно) [30]. Исследователи установили, что пороговый уровень про-ПНУП, соответствующий 530 пг/мл, обладает даже более высокой предсказующей ценностью ($AUC = 0,88$) в отношении риска смерти от септического шока, чем шкалы APACHE II ($AUC = 0,86$). В то же время прогностический потенциал для NT-про-ПНУП выявить не удалось [3]. Вероятно, последнее обстоятельство может быть объяснено высокой скоростью фрагментации NT-про-ПНУП в крови пациентов, что способствует занижению концентрации последнего при проведении аналитичес-

ких исследований [30]. По данным А. Roch, J. Allardet-Servent, P. Michelet и соавт. (2005) [32], NT-pro-MНУП, который обладает более стабильной молекулой и большим периодом полужизни, может быть более оптимальным индикатором тяжести сопутствующей дисфункции миокарда, чем NT-pro-ПНУП. Так, содержание NT-pro-MНУП у пациентов, умерших вследствие септического шока, было достоверно выше (34028 пг/мл; 95 % ДИ = 11735–49320 пг/мл) по сравнению с выжившими больными (7856 пг/мл; 95 % ДИ = 1291–12972 пг/мл; $p < 0,002$) [23]. При этом повышение концентрации NT-pro-MНУП выше точки разделения 13600 пг/мл обладало высокой предсказующей ценностью в отношении наступления смертельного исхода в последующие 24 ч (чувствительность = 73 %; специфичность = 83 %, AUC (area under the curve) = 0,80). В целом МНУП и NT-pro-MНУП могут являться индикаторами краткосрочного риска возникновения дисфункции миокарда и смертельного исхода у пациентов с сепсисом [23]. Вместе с тем, очевидно, сопутствующие нарушения клиренса компонентов НУП (СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м²), гиповолемия, механическая вентиляционная поддержка, а также парентеральные инфузии и использование вазопрессоров могут в значительной мере повлиять на точность прогноза, основанного на динамике содержания НУП в периферической крови

больных с сепсисом [27]. По данным некоторых исследователей, прогностическая ценность МНУП, NT-pro-MНУП и NT-pro-ПНУП существенно уступает доплерографическому критерию E/e', отражающему тяжесть сопутствующей диастолической дисфункции миокарда ЛЖ [35, 36]. Так, площадь под кривой ROC для E/e', TnT, МНУП и NT-pro-MНУП у пациентов с септическим шоком составила 0,94; 0,86; 0,78 и 0,67 соответственно. Причем элевация E/e', в отличие от биологических маркеров, продемонстрировала 100 % чувствительность и 83 % специфичность в отношении детекции высокого риска возникновения острой СН у пациентов с сепсисом [36]. Однако экономические затраты на выполнение этого теста были выше, чем при использовании экспресс-тестов для анализа уровня TnT, МНУП и NT-pro-MНУП [31, 44].

Таким образом, роль компонентов системы НУП в прогнозировании клинических исходов, в частности риска возникновения острой СН и септического шока, у пациентов с SIRS/сепсисом продолжает уточняться. Вероятно, требуется проведение специально спланированных исследований, посвященных этому вопросу, обладающих высокой статистической мощностью, до завершения которых рутинное использование в клинической практике анализа уровня компонентов НУП не вполне целесообразно.

Список литературы

1. Annane D., Bellissant E., Cavallion J.M. Septic shock // *Lancet*.— 2005.— N 365.— P. 63—78.
2. Arnold J.M., Liu P., Demers C. et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: Diagnosis and management // *Can. J. Cardiol.*— 2006.— N 22.— P. 23—45.
3. Brueckmann M., Huhle G., Lang S. et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis // *Circulation*.— 2005.— N 112.— P. 527—534.
4. Cargill R.I., Lipworth B.J. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in cor pulmonale: Hemodynamic and endocrine effects // *Chest*.— 1996.— N 110.— P. 1220—1225.
5. Cuthbertson B.H., Patel R.R., Croal B.L. et al. B-type natriuretic peptide and the prediction of outcome in patients admitted to intensive care // *Anaesthesia*.— 2005.— N 60.— P. 16—21.
6. Davidson S.M., Yellon D.M. Urocortin: a few inflammatory remarks // *Endocrinology*.— 2009.— N 150 (12).— P. 5205—5207.
7. De Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease // *Lancet*.— 2003.— N 362.— P. 316—322.
8. Dellinger R.P. Cardiovascular management of septic shock // *Crit. Care Med.*— 2003.— N 31.— P. 946—955.
9. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine // *Eur. Heart J.*— 2008.— N 29.— P. 2388—2442.
10. Forfia P.R., Watkins SP, Rame J.E. et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— N 5.— P. 1667—1671.
11. Hartemink K.J., Groeneveld J., De Groot M.C.M. et al. α -atrial natriuretic peptide, cyclic guanosine monophosphate, and endothelin in plasma as markers of myocardial depression in human septic shock // *Crit. Care Med.*— 2001.— N 29.— P. 80—87.
12. Hollister A.S., Rodeheffer R.J., White F.J. et al. Clearance of atrial natriuretic factor by lung, liver, and kidney in human subjects and the dog // *J. Clin. Invest.*— 1989.— N 83.— P.623—628.
13. Jamison R.L., Cnaan-Kühl S., Pratt R. The natriuretic peptides and their receptors // *Am. J. Kid. Dis.*— 1992.— N 20.— P. 519—530.
14. Jelic D., Lee J.W., Jelic D. et al. Utility of B-type natriuretic peptide an N-terminal Pro B-type natriuretic peptide in evaluation of respiratory failure in critically ill patients // *Chest*.— 2005.— N 128.— P. 288—295.
15. Jensen K.T., Carstens J., Pedersen E.B. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans // *Am. J. Physiol.*— 1998.— N 274.— P. F63—F72.
16. Johnson W., Omland T., Hall C. et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— N 39.— P.1623—1629.
17. Kazanegra R., Cheng V., Garcia A. et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study // *J. Card. Fail.*— 2001.— N 7.— P. 21—29.
18. Krishnagopalan S., Kumar A., Parrillo J.E. et al. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis // *Curr. Opin. Crit. Care*.— 2002.— N 8.— P. 376—388.
19. Latini R., Masson S. Biomarkers of myocyte injury in heart failure // *Heart Fail. Clin.*— 2009.— N 5 (4).— P. 529—536.
20. Latour-Perez J., Coves-Orts F.J., Abad-Terrado C. et al. Accuracy of B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis of left ven-

- tricular dysfunction and heart failure: A systematic review // *Eur. J. Heart Fail.*— 2006.— N 8.— P. 390—399.
21. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit. Care Med.*— 2003.— N 31.— P. 1250—1256.
 22. Maack T. Receptors of atrial natriuretic factor // *Ann. Rev. Physiol.*— 1992.— N 54.— P. 11—27.
 23. Maeder M., Fehr T., Rickli H., Ammann P. Sepsis-Associated Myocardial Dysfunction: Diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides // *Chest.*— 2006.— N 129.— P. 1349—1366.
 24. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— N 347.— P. 161—167.
 25. McLean A., Huang S.J., Nalos M. et al. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients // *Crit. Care Med.*— 2003.— N 31.— P. 2611—2618.
 26. McLean A., Tang B., Nalos M. et al. Increased B-type natriuretic peptide (BNP) levels is a strong predictor for cardiac dysfunction in intensive care unit patients // *Anaesth. Intensive Care.*— 2003.— N 31.— P. 21—27.
 27. McLean A.S., Poh G., Huang S.J. The effects of acute fluid loading on plasma B-type natriuretic peptide levels in a septic shock patient // *Anaesth. Intensive Care.*— 2005.— N 33.— P. 528—530.
 28. Mitaka C., Hirata Y., Makita K. et al. Endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in septic shock // *Am. Heart J.*— 1993.— N 126.— P. 466—468.
 29. Mueller C., Scholer A., Laule-Kilian K. et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— N 350.— P. 647—654.
 30. Morgenthaler N.G., Struck J., Christ-Crain M. et al. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study // *Crit. Care.*— 2005.— N 9.— P. R37—R45.
 31. Nielsen O.W., McDonagh T.A., Robb S.D., Dargie H.J. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— N 41.— P. 113—120.
 32. Roch A., Allardet-Servent J., Michelet P. et al. NH₂-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients // *Crit. Care Med.*— 2005.— N 33.— P. 1001—1007.
 33. Ruiz Bailén M., Aguayo de Hoyos E., López Martínez A. et al. Reversible myocardial dysfunction, a possible complication in critically ill patients without heart disease // *J. Crit. Care.*— 2003.— N 18 (4).— P. 245—252.
 34. Schirger J.A., Grantham J.A., Kullo I.J. et al. Vascular actions of brain natriuretic peptide: modulation by atherosclerosis and neural endopeptidase inhibition // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2000.— N 35.— P. 796—801.
 35. Sturges D.J., Marwick T.H., Joyce C. et al. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers // *Crit. Care.*— 2010.— N 14 (2).— P. R44.
 36. Sturges D.J., Pascoe R.L.S., Scalia G., Venkatesh B. A Comparison of Transcutaneous Doppler corrected flow time, B-type natriuretic peptide and central venous pressure as predictors of fluid responsiveness in septic shock: a preliminary evaluation // *Anaesth. Intensive Care.*— 2010.— N 38.— P. 336—341.
 37. Tabbibizar R., Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnosis and management of congestive heart failure // *Curr. Opin. Cardiol.*— 2002.— N 17.— P. 340—345.
 38. Tang W.H., Francis G.S., Morrow D.A. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: utilization of cardiac biomarker testing in heart failure // *Circulation.*— 2007.— N 116.— P. E99—E109.
 39. Tung R.H., Garcia C., Morss A.M. et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock // *Crit. Care Med.*— 2004.— N 32.— P. 1643—1647.
 40. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects // *Eur. J. Heart Failure.*— 2004.— N 6.— P. 261—268.
 41. Vieillard-Baron A., Schmitt J.M. et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis // *Crit. Care Med.*— 2001.— N 29.— P. 1551—1555.
 42. Witthaut R., Busch C., Fraunberger P. et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction // *Intensive Care Med.*— 2003.— N 29.— P. 1696—1702.
 43. Wright S.P., Doughty R.N., Frampton C.M. et al. Plasma Urocortin 1 in Human Heart Failure // *Circulation: Heart Failure.*— 2009.— N 2.— P. 465—471.
 44. Yancy C.W., Lopatin M., Stevenson L.W. et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— N 47.— P. 76—84.

О.Є. Березін

Прогностичне значення компонентів системи натрійуретичних пептидів як маркерів міокардіальної дисфункції, асоційованої із сепсисом та септичним шоком

В огляді висвітлено значення компонентів системи натрійуретичних пептидів як маркерів міокардіальної дисфункції в пацієнтів із сепсисом та септичним шоком. Обговорюється діагностична та прогностична цінність мозкового натрійуретичного пептиду та його неактивного пропептиду тощо на стадіях формування синдрому SIRS/ CARS і сепсису. Наведено дані експериментальних і клінічних досліджень, присвячених цьому питанню.

A.E. Berezin

Prognostic value of natriuretic peptides as markers of myocardial dysfunction, associated with both sepsis and septic shock

The article reviews the significance of the components of natriuretic peptides' system as markers of myocardial dysfunction in subjects with sepsis and septic shock. The diagnostic and prognostic value of brain-type natriuretic peptide and N-terminal non-active pro-peptide at stage SIRS / CARS and sepsis has been considered. The data of the experimental and clinical studies on this subject have been presented.