

Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP в реальной клинической практике

И. А. Козлов^{1*}, Д. А. Соколов^{2,3}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

³ Областная клиническая больница, Россия, 150062, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7

Для цитирования: И. А. Козлов, Д. А. Соколов. Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP в реальной клинической практике. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1); 4–12. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2272> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Игорь Александрович Козлов, iakozlov@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить в клинической практике информативность данных о содержании NT-proBNP в крови, полученных с помощью отечественного набора для иммуноферментного анализа.

Материал и методы. Обследовали 35 больных, которым выполняли сосудистые операции разной степени кардиологического риска. Забор проб крови осуществили на трех этапах: 1 — перед операцией (NT-proBNP₁), 2 — после операции (NT-proBNP₂), 3 — перед выпиской (NT-proBNP₃). Каждую пробу делили на две части для количественного определения биомаркера с помощью разных методик (1-я серия анализов — твердофазный иммуноферментный метод с использованием отечественных реактивов, 2-я серия — иммунохемилюминесцентный метод с использованием импортного набора). Регистрировали периоперационные сердечно-сосудистые осложнения. Оценку согласованности результатов измерений, полученных двумя разными методами, выполнили с помощью методики Бланд–Альмана. Разделительную способность независимых переменных в отношении зависимой переменной, закодированной бинарно, изучили с помощью ROC-анализа.

Результаты. В 1-й серии NT-proBNP₁ колебалось в пределах 24–774 пг/мл, NT-proBNP₂ — 41,2–889,1 пг/мл, NT-proBNP₃ — 39,3–1013,3 пг/мл. Во 2-й серии NT-proBNP₁ составило 31,2–2087,0 пг/мл, NT-proBNP₂ — 32,5–754,0 пг/мл, NT-proBNP₃ — 34,1–2728,0 пг/мл. При проведении анализа Бланд–Альмана 97,03% значений укладывалась в нижний и верхний пределы согласованности ($\pm 1,96$ SD от средней разницы), что указывало на сопоставимость результатов в сериях, однако значения NT-proBNP в 1-й серии были ниже, чем во 2-й. Сердечно-сосудистые осложнения зарегистрировали у 3 (8,5%) больных. В 1-й серии NT-proBNP₁ > 218 пг/мл предсказывало сердечно-сосудистые осложнения с чувствительностью 66,7% и специфичностью 81,3% (ППК 0,844, 95% ДИ 0,681–0,944, $p = 0,0003$). Во 2-й серии NT-proBNP₁ > 315 пг/мл предсказывало сердечно-сосудистые осложнения с чувствительностью 66,7% и специфичностью 75,0% (ППК 0,828, 95% ДИ 0,663–0,934, $p = 0,001$).

Заключение. Определение NT-proBNP с помощью отечественного набора для твердофазного иммуноферментного анализа обладает несомненной клинической информативностью, может быть использовано для диагностических и прогностических целей, а также для научных исследований. Отечественный метод обеспечивает стабильное получение воспроизводимых результатов, но имеет более низкие референсные значения, по сравнению с зарубежным методом на основе иммунохемилюминесцентного анализа.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды; NT-proBNP; некардиальная хирургия; кардиальные осложнения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of the Myocardial Stress Biomarker NT-proBNP in Real Clinical Practice

Igor A. Kozlov^{1*}, Dmitrii A. Sokolov^{2,3}

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia,
5 Revolutionary Str., 150000 Yaroslavl, Russia

³ Regional Clinical Hospital,
7 Yakovlevskaya Str., 150062 Yaroslavl, Russia

Summary

The objective. To compare the clinical informativeness of NT-proBNP plasma concentrations measured using a domestic enzyme-linked immunoassay (ELISA) kit or commonly employed in clinical practice direct immunochemiluminescence assay (ICLA).

Subjects and Methods. The study involved 35 vascular surgery patients of varying degrees of cardiological risk. Blood specimens were collected from each patient at 3 time-points: 1. prior to surgery (NT-proBNP₁), 2 — after the procedure (NT-proBNP₂), 3 — before the discharge from the hospital (NT-proBNP₃). Each specimen was split into equal aliquots for biomarker quantification using two different techniques (ELISA using domestic reagents — for the 1st series of analyses, and ICLA using an imported kit — for the 2nd series). Perioperative cardiovascular complications were recorded. The consistency of the measurement results obtained by two different methods was evaluated using the Bland–Altman technique. A discrimination ability of independent variables in relation to a binary dependent variable was studied using ROC analysis.

Results. In the 1st series, ranges of the biomarker were as follows: NT-proBNP₁ — 24–774 pg/ml, NT-proBNP₂ — 41.2–889.1 pg/ml, NT-proBNP₃ — 39.3–1013.3 pg/ml. In the 2nd series, NT-proBNP₁ was 31.2–2087.0 pg/ml, NT-proBNP₂ — 32.5–3754.0 pg/ml, NT-proBNP₃ — 34.1–2728.0 pg/ml. In the Bland–Altman analysis, 97.03% of the values fell within the lower and upper limits of consistency (± 1.96 SD of the average difference), which indicated comparability of the results in the series, but the values of NT-proBNP in the 1st series were lower than in the 2nd ones. Cardiovascular complications were registered in 3 (8.5%) patients. In the 1st series, NT-proBNP₁ > 218 pg/ml predicted cardiovascular complications with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 81.3% (AUC 0.844, 95% CI 0.681–0.944, $P = 0.0003$). In the 2nd series, NT-proBNP₁ > 315 pg/ml predicted cardiovascular complications with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 75.0% (AUC 0.828, 95% CI 0.663–0.934, $P = 0.001$).

Conclusion. The domestic ELISA kit for solid-phase enzyme immunoassay proved its clinical informativeness for quantitation of NT-proBNP demonstrating its value for diagnostic and prognostic purposes, or scientific studies. The novel domestic technique provides consistently reproducible results, although with lower reference values as compared to the standard immunochemiluminescence assay.

Keywords: *natriuretic peptides; NT-proBNP; non-cardiac surgery; cardiac complications*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Последние годы ознаменовались резко возросшим интересом к использованию в кардиологии и анестезиологии-реаниматологии различных биомаркеров, в том числе натрийуретических пептидов (НУП) В-типа [1–5]. Уровень последних в крови оценивают по концентрации в плазме собственно активного НУП В-типа (BNP) и неактивного N-терминального фрагмента молекулы прогормона (NT-proBNP), которые образуются путем ферментозависимого расщепления полипептидного предшественника и поступают в кровь одновременно. Эти биомаркеры, хотя и имеют биохимические особенности [6, 7], обладают вполне сопоставимой информативностью. Поэтому в различные международные и отечественные нормативные документы включены и BNP, и NT-proBNP с указанием концентраций, которые следует использовать в качестве диагностических и прогностических признаков [4, 8–16].

Широкое внедрение мониторинга НУП В-типа в реальную медицинскую практику напрямую зависит от доступности этого варианта лабораторного анализа не только в специализированных клиниках, но и в стационарах общего профиля, в частности, с помощью экономически рентабельных и качественных отечественных реактивов. Внедряя новые биомаркеры, следует иметь в виду, что методики их определения могут быть не полностью стандартизованы и иметь разный диапазон референсных значений [2, 17]. Учитывая такие особенности другого биомаркера (кардиоспецифический тропонин), в «Четвертом универсальном определении инфаркта мио-

карда», например, приводят не его конкретные концентрации, а предлагают ориентироваться на превышение 99-го перцентиля верхней границы референсных значений, уточняя последние в каждом конкретном случае [18]. В отношении NT-proBNP известно, что методы его определения могут быть как иммунохемилюминесцентными, так иммуноферментными [2, 7], что может сказываться на количественных результатах анализа. Поэтому, расширяя применение NT-proBNP с помощью новых наборов для различных вариантов иммунохимического анализа, целесообразно не только обратить внимание на границы нормы, но и уточнить скрининговые уровни биомаркера, имеющие диагностическую и прогностическую значимость. Следует учитывать, что скрининговые значения NT-proBNP могут широко варьироваться, как превышая физиологическую норму, так и находясь в диапазоне физиологической нормы [2, 3, 19, 20]. Это может затруднять адекватную трактовку результатов анализа и даже приводить к диагностическим ошибкам.

Цель исследования — оценить в клинической практике информативность данных о содержании NT-proBNP в крови, полученных с помощью отечественного набора для иммуноферментного анализа.

Материал и методы

В соответствии с разрешением этического комитета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (протокол № 50/2021) выполнили одноцентровое простое проспективное

обсервационное исследование. Критерии включения в исследование:

- возраст 45–85 лет;
- плановые открытые сосудистые операции в условиях общей анестезии;
- наличие письменного информированного согласия больных на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- эндоскопические вмешательства;
- операции в условиях нейроаксиальных блокад;
- гиперкреатининемия (> 120 мкмоль/л);
- клинически значимые пороки сердца;
- снижение фракции изгнания левого желудочка до уровня $< 40\%$;
- морбидное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) > 40 кг/м².

Критерии исключения:

- отмена операции;
- тяжелые интраоперационные хирургические осложнения;
- повторные оперативные вмешательства во время госпитализации;
- отказ больного от участия на этапах исследования.

В соответствии с критериями включения первично отобрали 37 больных. Из исследования исключили 2 больных: в 1 наблюдении операция была отменена и 1 больной после операции отказался от участия в исследовании.

Обследовали 35 больных (21 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 52 до 74 (66 [61–83]; 64,4±5,4) лет. Предоперационное состояние больных соответствовало III–IV (3 [3–3]) классу по номенклатуре Американской ассоциации анестезиологов. ИМТ составил 19,0–38,1 (27,9 [25,1–30,1]; 27,7±4,5) кг/м²; ИМТ > 30 кг/м² зарегистрировали в 9 (25,7%) наблюдениях.

Больным выполнили сосудистые оперативные вмешательства разной степени кардиологического риска: реконструкцию позвоночных артерий в 8 (22,9%) наблюдениях, каротидную эндартерэктомию с бессимптомным течением — в 12 (34,3%), каротидную эндартерэктомию при наличии клинических симптомов — в 9 (25,7%), операции на аорте и крупных сосудах — 6 (17,1%). Оперативные вмешательства были выполнены в условиях многокомпонентной общей анестезии с ИВЛ и стандартным мониторингом. Продолжительность анестезии — 150–480 (180 [180–240]) мин. По окончании операции всех больных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Забор проб крови для определения NT-proBNP выполняли на 3 этапах: 1 — до оперативного вмешательства (NT-proBNP₁); 2 — утром первых послеоперационных суток (NT-proBNP₂), через 12–16 ч после оперативного вмешательства; 3 — через 5–7 сут после операции перед выпиской из стационара (NT-proBNP₃). Всего было получено 105 проб. Каждую пробу делили на две части для количественного определения биомаркера с помощью разных методов.

Получили:

1-я серия анализов ($n = 105$), выполненных путем твердофазного иммуноферментного метода с помощью набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия) на иммуноферментном анализаторе «ЛАЗУРИТ автоматический» (Dunex Tec., США);

2-я серия — анализы ($n = 105$), выполненные путем иммунохемилюминесцентного анализа с помощью набора реагентов в кассете для количественного определения NT-proBNP в сыворотке и плазме крови («Рош Диагностикс ГмбХ», Германия) на анализаторе иммунохимическом «Cobas e411» (Roche, Швейцария).

К периоперационным сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) относили: кардиальную летальность, нефатальный инфаркт миокарда, преходящую ишемию миокарда, развитие острой или декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, острое нарушение мозгового кровообращения, артериальную гипотензию, потребовавшую назначения симпатомиметических вазопрессоров, клинически значимые нарушения сердечного ритма. Наличие одного или нескольких ССО рассматривали как композитную конечную точку, в отношении которой оценивали чувствительность и специфичность прогноза на основе оценки NT-proBNP.

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе «Microsoft Office Excel». Развернутый статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов «Microsoft Office Excel» и «MedCalc», версия 19.4.1. Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали.

Характер распределения данных анализировали с помощью критериев Шапиро–Уилка и ДеАгости-ни–Пирсона. Описание всех данных представили в виде минимального (*min*) и максимального (*max*) значений, медианы (*Me*) и интерквартильного интервала (*P25–P75*); для данных, имевших нормальное распределение, дополнительно рассчитывали среднее значение (*M*) и ошибку среднего (*m*).

Оценку согласованности результатов измерений, полученных двумя разными методами, выполнили с помощью методики Бланд–Альтмана. Рассчитывали стандартное отклонение разности и его 95% доверительный интервал (95% ДИ) и статистическую значимость (*p*), среднюю разность между измерениями (смещение, Bias) и ее 95% ДИ. Строили диаграмму рассеяния (диаграмма Бланд–Альтмана), характеризующую зависимость разности измерений от среднего значения измерений.

Статистическую значимость отличий несвязанных выборок оценивали по критерию Манна–Уитни; отличий связанных выборок — по критерию Вилкоксона, при множественном сравнении — с поправкой Бонферрони.

Разделительную способность независимых переменных в отношении зависимой переменной, закодированной бинарно (1 — есть признак, 0 — нет признака), изучили с помощью ROC-анализа. Оце-

нивали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95% ДИ и p . Качество модели считали при ППК > 0,9 отличным, 0,89–0,8 — очень хорошим, 0,79–0,7 — хорошим, 0,69–0,6 — средним, < 0,6 — неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной 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.

Выполнили следующие варианты ROC-анализа:

- значений NT-proBNP₁ 1-й и 2-й серий (независимые переменные) в отношении композитной конечной точки, указывающей на наличие ССО (зависимая переменная);
- значений NT-proBNP₁ 1-й серии (независимая переменная) в отношении значений NT-proBNP₁ 2-й серии > 350 пг/мл (зависимая переменная);
- значений NT-proBNP₁ 1-й серии (независимая переменная) в отношении значений NT-proBNP₁ 2-й серии > 125 пг/мл (зависимая переменная).

Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 1-й серии NT-proBNP₁ колебалось в пределах 24–774 пг/мл, NT-proBNP₂ — 41,2–889,1 пг/мл, NT-proBNP₃ — 39,3–1013,3 пг/мл. Во 2-й серии NT-proBNP₁ — 31,2–2087,0 пг/мл, NT-proBNP₂ — 32,5–3754,0 пг/мл, NT-proBNP₃ — 34,1–2728,0 пг/мл.

С помощью анализа Бланд–Альтмана (рис. 1) установили, что средняя разность между значениями NT-proBNP в 1-й и 2-й сериях достигла 157,65 пг/мл (95% ДИ 80,27–235,03; $p = 0,0001$). Большинство значений (97,03%) укладывалось в нижний и верхний пределы согласованности, которые составили –602,8 (95% ДИ –735,37––470,07) и 918,1 (95% ДИ 785,37–1050,74) пг/мл, соответственно. Полученные данные показали, что, с одной стороны, значения NT-proBNP в 1-й серии ниже, чем во 2-й; с другой — более 95% значений находились в пределах $\pm 1,96$ SD от средней разницы, что указывало на сопоставимость результатов в сериях.

Учитывая количественные отличия значений биомаркера в 1-й и 2-й сериях по данным анализа Бланд–Альтмана, выполнили дальнейшее изучение информативности оценки уровня биомаркера с помощью твердофазного иммуноферментного метода в различных клинических ситуациях, возможных в реальной практике.

Таблица 1. Динамика NT-proBNP (пг/мл) на этапах исследования по данным анализов 1-й и 2-й серий.

Показатель	1-я серия	2-я серия	p
NT-proBNP ₁	79,7 [45–257]	154,6 [89,5–382,9]	0,028
NT-proBNP ₂	194,5 [123–370,2]	274,2 [154,3–568,5]	0,189
NT-proBNP ₃	206 [72,8–474,9]	243,2 [107–531]	0,263

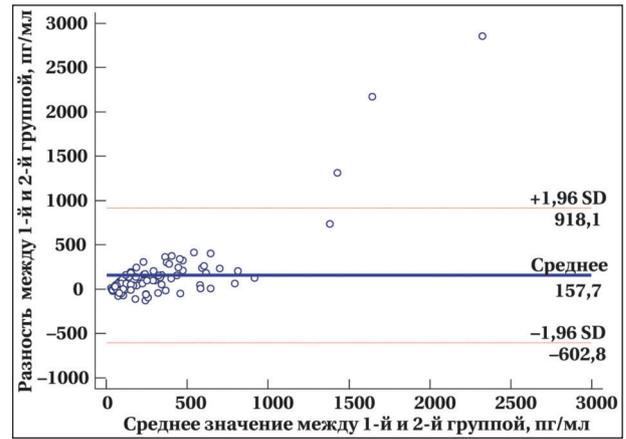


Рис. 1. Диаграмма Бланд–Альтмана при оценке сопоставимости результатов анализов 1-й и 2-й серий.

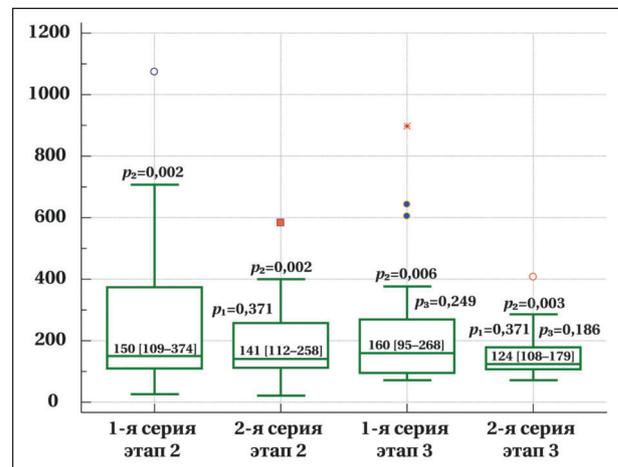


Рис. 2. Динамика концентрации NT-proBNP в 1-й и 2-й сериях по отношению к уровню этапа 1, принятому за 100%.

Примечание. По оси ординат — % относительно значений этапа 1, принятых за 100%. p_1 — статистическая значимость отличий между данными 1-й и 2-й серий по критерию Манна–Уитни; p_2 — статистическая значимость отличий данных 2-го этапа от 1-го по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони; p_3 — статистическая значимость отличий данных 3-го этапа от 1-го по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

Выполнили поэтапный анализ данных в периоперационный период и установили, что медианные значения NT-proBNP на этапе 1 (табл. 1) в 1-й серии анализов были статистически значимо ниже, чем во 2-й. На остальных этапах отличия значений в сериях не достигали статистической значимости.

В 1-й серии значения биомаркера на этапах 2 ($p = 0,004$) и 3 ($p = 0,010$) были значимо выше, чем на этапе 1. Значения этапов 2 и 3 не различались ($p = 1,0$). Во 2-й серии анализов на

Таблица 2. Разделительная способность дооперационной концентрации NT-proBNP (пг/мл) в отношении периоперационных ССО.

Серии	ППК	95% ДИ	<i>p</i>	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
1	0,844	0,681–0,944	0,0003	>218	66,7	81,3
2	0,828	0,663–0,934	0,001	>315	66,7	75,0

этапе 2 содержание NT-proBNP проявляло тенденцию к приросту ($p = 0,076$), а на этапе 3 увеличивалось ($p = 0,016$) по сравнению с этапом 1. Статистически значимых отличий между этапами 2 и 3 не было ($p = 1,0$). При поэтапном анализе относительно значений этапа 1, принятых за 100% (рис. 2), установили, что степень прироста биомаркера на этапе 2 в обеих сериях была практически одинаковой: 50 и 41%. На этапе 3 степень прироста также значимо не различалась.

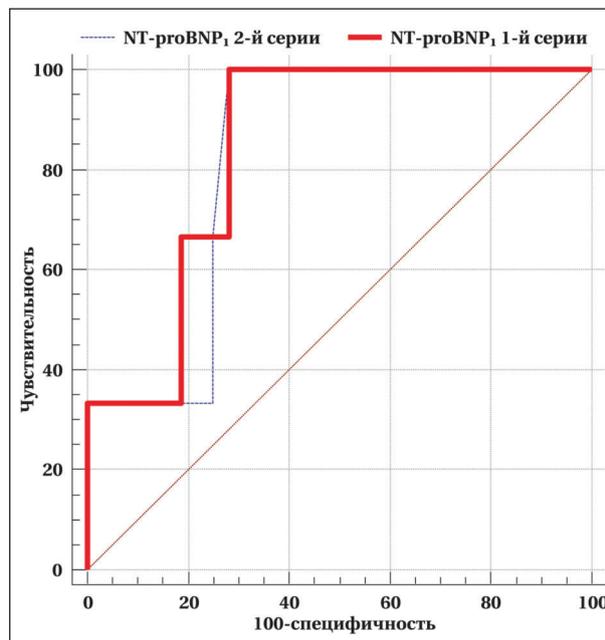
Таким образом, можно констатировать, что, несмотря на определенные количественные отличия, метод на основе отечественных реактивов не уступает зарубежной в оценке динамики NT-proBNP под влиянием тех или иных воздействий (операционная травма). Это указывает на возможность использования твердофазного иммуноферментного метода как для научных, так и для практических целей, например, для оценки эффективности кардиопротективных мер, при «BNP-ориентированной» кардиальной терапии и др. [2, 5].

На следующем этапе оценили качество разделительной способности данных полученных в обеих сериях до операции (NT-proBNP₁) в отношении периоперационных ССО. Последние регистрировали у 3 (8,5%) больных. Летальных случаев, обусловленных ССО, не было. Спектр ССО был представлен проходящей ишемией миокарда в 1 (2,9%) наблюдении, артериальной гипотензией, потребовавшей назначения симпатомиметических вазопрессоров — в 2 (5,7%).

ППК (рис. 3) NT-proBNP₁ в обеих сериях были максимально близки и соответствовали моделям очень хорошего качества. Разность ППК составила 0,016 ($p = 0,714$). ПЗ биомаркера в сериях имели одинаковую чувствительность и близкую специфичность, но заметно отличались количественно (табл. 2).

ПЗ NT-proBNP₁ во 2-й серии приближалось к уровню биомаркера (300–350 пг/мл), который обычно указывают в качестве предиктора ССО в некардиальной хирургии [14–16]. NT-proBNP₁ в 1-й серии было в 1,5 раза ниже, причины чего нуждаются в более подробном обсуждении.

В международных рекомендациях, посвященных риск-снижающей стратегии в некардиальной хирургии, приводят значения NT-proBNP, определенные с помощью распространенных за рубежом иммунохимических методов. При использовании последних верхняя граница

**Рис. 3. ROC-кривые, отражающие разделительную способность NT-proBNP₁ в отношении периоперационных ССО.**

референсных значений биомаркера составляет в зависимости от возраста 300–350 пг/мл или даже несколько выше [7]. Вместе с тем, в мета-анализе [20], объединившем результаты определения NT-proBNP с помощью трех различных коммерческих методик, ПЗ биомаркера, указывающее на высокий риск периоперационных ССО, варьировалось в диапазоне 201–791 пг/мл. Однозначного объяснения такой вариабельности авторы не предоставили.

По нашим данным, ПЗ NT-proBNP₁ 1-й серии практически совпало с верхней границей нормальных значений (до 200 пг/мл), которую разработчики отечественного набора для твердофазного иммуноферментного анализа указали в прилагаемой инструкции. Очевидно, при таком уровне референсных значений, можно ожидать более низкого скринингового значения для прогнозирования ССО в некардиальной хирургии. Для подтверждения этого положения выполнили ROC-анализ значений NT-proBNP₁ 1-й серии в отношении значений 2-й серии > 350 пг/мл (рис. 4). ППК составила 0,958 (95% ДИ 0,898–0,988; $p < 0,0001$), что соответствовало модели отличного качества. Значение биомаркера во 2-й серии > 350 пг/мл предсказывалось ПЗ NT-proBNP₁ 1-й серии > 206 пг/мл с чувствительностью 91,4%

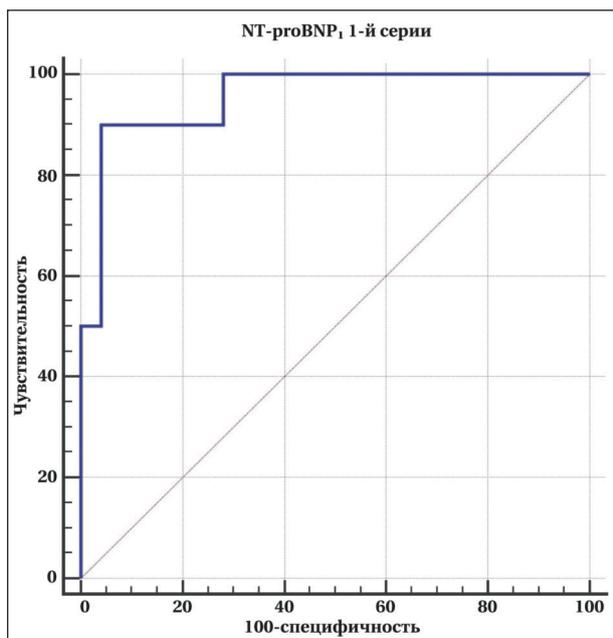


Рис. 4. ROC-кривая, отражающая разделительную способность NT-proBNP₁ 1-й серии в отношении значений NT-proBNP₁ 2-й серии > 350 пг/мл.

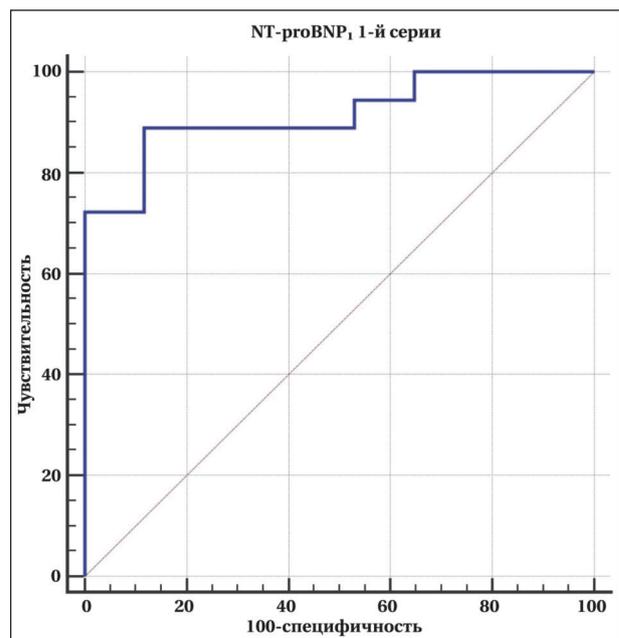


Рис. 5. ROC-кривая, отражающая разделительную способность NT-proBNP₁ 1-й серии в отношении значений NT-proBNP₁ 2-й серии \geq 125 пг/мл.

(95%ДИ 76,9–98,2%) и специфичностью 89,1% (95% ДИ 78,8–95,5%). Такое ПЗ практически совпало с ПЗ, полученным при прогнозировании ССО в реальной клинической практике (см. табл. 2).

Полученные результаты дают основания считать, что скрининговому значению > 350 мг/мл, приводимому в зарубежных рекомендациях, при использовании отечественного набора для иммуноферментного анализа соответствует уровень около 200 пг/мл. Несомненно, необходимы дальнейшие обширные исследования для уточнения ПЗ NT-proBNP, уверенно дискриминирующего больных с высоким риском ССО в некардиальной хирургии. Именно эти значения должны быть внесены в отечественные рекомендации соответствующего профиля.

Это крайне важный аспект внедрения мониторинга НУП В-типа в реальную клиническую практику, учитывая, что в отечественные клинические рекомендации нередко переносят скрининговые значения биомаркеров, установленные в зарубежных исследованиях. При этом может возникать не только существенное расхождение количественных характеристик NT-proBNP, но и не вполне корректная трактовка результатов их определения.

Например, в рекомендациях по периоперационному ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [13] совершенно справедливо рекомендовано «для определения риска развития неблагоприятных со-

бытий в периоперационном периоде» исследовать уровень НУП. Однако в качестве «предела нормального интервала концентрации NT-proBNP» авторы указали содержание 125 пг/мл, которое приведено в зарубежных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [4, 8–12], но не в качестве верхней границы референсных значений, а в качестве скринингового значения: уровень NT-proBNP ниже 125 пг/мл свидетельствует об отсутствии ХСН у больных с соответствующими жалобами (одышка и др.). К сожалению, указанное заблуждение в оценке границ нормы НУП В-типа, а также некорректная трактовка скринингового значения биомаркера получили достаточно широкое распространение и могут приводить к диагностическим ошибкам.

При использовании отечественного набора для иммуноферментного анализа возникают условия для не вполне корректной трактовки уровня NT-proBNP не только у анестезиологов-реаниматологов, но и в кардиологической практике. Есть основания полагать, что содержанию NT-proBNP 125 пг/мл, рекомендуемому в качестве важного диагностического критерия ХСН [11, 12], будет соответствовать существенно более низкое значение.

Для проверки этого предположения выполнили ROC-анализа значений NT-proBNP₁ 1-й серии в отношении значений 2-й серии > 125 пг/мл (рис. 5). ППК составила 0,915 (95% ДИ 0,770–0,982; $p < 0,0001$), что соответствует модели отличного качества. Значение биомар-

кера во 2-й серии > 125 пг/мл предсказывалось ПЗ NT-proBNP₁ 1-й серии > 56 пг/мл с чувствительностью 88,9% (95% ДИ 65,3–98,6%) и специфичностью 88,2% (95% ДИ 63,6–98,5%).

Эти предварительные данные, подтверждающие наше предположение, представляются важными для корректной диагностики ХСН. Безусловно, необходимы дальнейшие обширные целенаправленные исследования, уточняющие диагностические лимиты НУП В-типа в кардиологии при использовании отечественных реактивов.

Еще одним дискуссионным аспектом интерпретации результатов изучения НУП В-типа может явиться сопоставление уровней BNP и NT-proBNP в одной пробе крови. Концентрация NT-proBNP в образце должна всегда заметно превышать концентрацию активного гормона [2, 4, 6]. Выравнивание концентраций или даже инверсия их отношения чаще всего является результатом преаналитических погрешностей [2]. Можно предположить, что более низкие референсные значения при использовании твердофазного иммуноферментного метода также могут обусловить получение «парадоксальных» результатов, когда концентрация NT-proBNP в пробе окажется ниже концентрации BNP. Такие данные не следует интерпретировать как выявленную закономерность.

Очевидно, в настоящем исследовании более низкие значения NT-proBNP в 1-й серии при анализе Бланд–Альтмана, а также при оценке периоперационной динамики биомаркера и его прогностической значимости в отношении ССО были обусловлены отличиями использованных аналитических методов. Вместе с тем, комплексное изучение показало хорошую воспроизводимость и несомненную клиническую информативность количественного определения биомаркера с помощью твердофазного иммуноферментного метода.

Можно сформулировать несколько рекомендаций, которым целесообразно следовать при внедрении лабораторного определения NT-proBNP с помощью отечественного набора реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа в повседневную практику анестезиологии-реаниматологии.

1. Перед клинической трактовкой результатов анализа необходимо уточнить диапазон нормальных значений биомаркера.

Литература

1. Драккина О.М., Джиоева О.Н. Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (5): 253–258. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2558. [Drapkina O.M., Dzhoieva O.N. Predictive

2. Не следует выполнять сравнительный анализ результатов, полученных с помощью твердофазного иммуноферментного и иммунохемилюминесцентного методов.

3. Не следует сопоставлять данные определения NT-proBNP в разных лабораториях, если отсутствует точная информация о референсных значениях использованных методик.

4. Если нормальные значения биомаркера по данным отечественного производителя составляют 0–200 пг/мл, не следует ориентироваться на скрининговые значения биомаркера, приведенные в зарубежных рекомендациях.

5. При верхней границе нормальных значений NT-proBNP 200 пг/мл в качестве ориентировочного скринингового уровня биомаркера, указывающего на повышенный риск ССО в некардиальной хирургии, можно использовать содержание в крови > 200 пг/мл, учитывая, что это значение нуждаются в дальнейших исследованиях и окончательной верификации.

Заключение

Определение NT-proBNP с помощью отечественного набора для твердофазного иммуноферментного анализа обладает несомненной клинической информативностью, может быть использовано для диагностических и прогностических целей, а также для научных исследований. Метод обеспечивает стабильное получение воспроизводимых результатов, но имеет более низкие референсные значения по сравнению с зарубежной методикой на основе иммунохемилюминесцентного анализа. В результате количественные, в том числе диагностические и прогностические, скрининговые значения биомаркера могут быть снижены по сравнению с данными, представленными в зарубежных исследованиях и клинических рекомендациях. Установленные количественные отличия диктуют необходимость обширных исследований с использованием отечественной методики в различных клинических ситуациях. Кроме того, при интерпретации анализов необходимо соблюдение ряда практических рекомендаций, исключающих диагностические ошибки и некорректные заключения.

- value of brain natriuretic peptide for cardiovascular risk assessment in non-cardiac surgery. *Cardiovascular therapy and prevention/ Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2020; 19 (5): 253–258. (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2558].
2. Clerico A., Zaninotto M., Aimo A., Musetti V., Perrone M., Padoan A., Dittadi R., Sandri M.T., Bernardini S., Sciacovelli L., Trenti T., Malloggi L., Moretti M., Burgio M.A., Manno M.L., Migliardi M., Fortunato A., Plebani M. Evaluation of

- the cardiovascular risk in patients undergoing major non-cardiac surgery: role of cardiac-specific biomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2022; 60 (10): 1525–1542. DOI: 10.1515/cclm-2022-0481. PMID: 35858238.
3. Morfino P., Aimo A., Castiglione V., Vergaro G., Emdin M., Clerico A. Biomarkers of HFpEF: Natriuretic Peptides, High-Sensitivity Troponins and Beyond. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022; 9 (8): 256. DOI: 10.3390/jcdd9080256. PMID: 36005420.
 4. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., Maisel A., Cleland J.G.F., Kozhuharov N., Coats A.J.S., Metra M., Mebazaa A., Ruschitzka F., Lainscak M., Filippatos G., Seferovic P.M., Meijers W.C., Bayes-Genis A., Mueller T., Richards M., Januzzi J.L. Jr., Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (6): 715–731. DOI: 10.1002/ejhf.1494. PMID: 31222929.
 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. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.09.002. PMID: 28212715.
 6. Nakagawa Y., Nishikimi T., Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019; 111: 18–25. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.05.012. PMID: 29859763.
 7. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 89–97. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-89. [Kozlov I.A., Kharlatova I.E. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical implication. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya.* 2009; 5 (1): 89–97. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-89].
 8. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M.F., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibelund A.K. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24 (1): 4–131. DOI: 10.1002/ejhf.2333. PMID: 35083827.
 9. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masouli F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2017; 23 (8): 628–651. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014. PMID: 28461259.
 10. Bozkurt B., Coats A.J., Tsutsui H., Abdelhamid M., Adamopoulos S., Albert N., Anker S.D., Atherton J., Böhm M., Butler J., Drazner M.H., Felker G.M., Filippatos G., Fonarow G.C., Fiuzat M., Gomez-Mesa J.-E., Heidenreich P., Imamura T., Januzzi J., Jankowska E.A., Khazanie P., Kinugawa K., Lam C.S.P., Matsue Y., Metra M., Ohtani T., Piepoli M.F., Ponikowski P., Rosano G.M.C., Sakata Y., Seferović P., Starling R.C., Teerlink J.R., Vardeny O., Yamamoto K., Yancy C., Zhang J., Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the universal definition of heart failure. *J Card Fail.* 2021; S1071-9164 (21)00050-6. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022. PMID: 33663906.
 11. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018; 58 (6S): 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gauthier S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Z.D., Koziołova N.A., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Yu.M., Sitnikova M.Yu., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology/Kardiologiya.* 2018; 58 (6S): 8–158. (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475].
 12. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гупало Е.М., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затеищников Д.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Мацкеплишвили С.Т., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недошивин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перепеч Н.Б., Самко А.Н., Саидова М.А., Сафиуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко А.С., Чесникова А.И., Фомин И.В., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (11): 4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083. [Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevsky S.R., Glezer M.G., Gauthier S.V., Gupalo E.M., Dovzhenko T.V., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Zhirov I.V., Zateyschikov D.A., Kobalava Zh.D., Koziołova N.A., Koroteev A.V., Libis R.A., Lopatin Y.M., Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Matskeplishvili S.T., Nasonova S.N., Narusov O.Yu., Nedoshivin A.O., Ovchinnikov A.G., Orlova Ya.A., Perepech N.B., Samko A.N., Saidova M.A., Safiullina A.A., Sitnikova M.Yu., Skvortsov A.A., Skibitsky V.V., Stukalova O.V., Tarlovskaya E.I., Tereshchenko A.S., Chesnikova A.I., Fomin I.V., Shevchenko A.O., Shaposhnik I.I., Sharia M.A., Shlyakhto E.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology/Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal.* 2020; 25 (11): 4083. (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083].
 13. Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., Лебединский К.М., Потиевская В.И., Трэмбач Н.В. Perioperative ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология.* 2021; (3): 5–24. DOI: 10.17116/anaesthesiology20190315. [Zabolotskikh I.B., Bautin A.E., Zamyatin M.N., Lebedinskii K.M., Potievskaya V.I., Trembach N.V. Perioperative management of patients with chronic heart failure. *Anesthesiol.Reanimatol/Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2021; (3): 5–24. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20190315].
 14. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaite V., Wagner G., Wappler F. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35 (6): 407–465. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000817. PMID: 29708905.

15. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2017; 33 (1): 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008. PMID: 27865641.
16. Yurttas T., Hidvegi R., Filipovic M. Biomarker-based preoperative risk stratification for patients undergoing non-cardiac surgery. *J Clin Med.* 2020; 9 (2): 351. DOI: 10.3390/jcm9020351. PMID: 32012699.
17. Thygesen K., Mair J., Katus H., Plebani M., Venge P., Collinson P., Lindahl B., Giannitsis E., Hasin Y., Galvani M., Tubaro M., Alpert J.S., Biasucci L.M., Koenig W., Mueller C., Huber K., Hamm C., Jaffe A.S. Study group on biomarkers in cardiology of the ESC Working Group on acute cardiac care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010; 31 (18): 2197–2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251. PMID: 20685679.
18. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D. ESC scientific document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart J.* 2019; 40 (3): 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462. PMID: 30165617.
19. Mohananey D., Mewhort H., Shekhar S., Mohananey A., Chaudhary R., Gaglianella N., Ramakrishna H. Heart Failure Trial update-analysis of recent data. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021; 35 (9): 2792–2800. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.085. PMID: 33039289.
20. Ryding A.D.S., Kumar S., Worthington A.M., Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology.* 2009; 111 (2): 311–319. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181aaeb11. PMID: 19602961.

Поступила 05.10.2022
Принята в печать 20.12.2022