



Прогностическая и диагностическая значимость кардиального биомаркера NT-proBNP в периоперационный период хирургических вмешательств на сосудах

И. А. КОЗЛОВ¹, Д. А. СОКОЛОВ^{2,3}, П. А. ЛЮБОШЕВСКИЙ^{2,3}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

² Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, РФ

³ Областная клиническая больница, г. Ярославль, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить динамику содержания в крови NT-proBNP в периоперационный период сосудистых хирургических вмешательств и изучить ассоциированность уровня этого биомаркера на этапах лечения с развившимися сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО).

Материалы и методы. Обследовали 129 больных в возрасте 66 [61–70] лет, которым были выполнены плановые операции на сосудах. Уровень NT-proBNP в крови определяли на этапах: I – до операции, II – через 24 часа после операции, III – перед выпиской из стационара. Для обработки данных использовали корреляционный анализ, логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты. Медиана NT-proBNP (пг/мл) на I этапе составила 54 [42–215], II – 149 [63–298] ($p_{1-2} = 0,0001$) и III – 78 [48–288] ($p_{1-3} = 0,037$). Содержание NT-proBNP в крови на I этапе коррелировало с уровнем биомаркера на II ($\rho = 0,558, p < 0,0001$) и III ($\rho = 0,689, p < 0,0001$) этапах. Биомаркер был ассоциирован с ССО на всех этапах: I – ОШ 1,0048, 95% ДИ 1,0021–1,0074, $p < 0,0001$, ППК 0,825; II – ОШ 1,0040, 95% ДИ 1,0020–1,0060, $p < 0,0001$, ППК 0,820; III – ОШ 1,0026, 95% ДИ 1,006–1,0046, $p = 0,015$, ППК 0,687. На I этапе NT-proBNP > 218 пг/мл был предиктором ССО (чувствительность 82%, специфичность 85%), такой уровень биомаркера зарегистрировали у 30 (23,2%) больных. На II этапе с ССО был ассоциирован NT-proBNP > 281 пг/мл (чувствительность 81%, специфичность 80%), а на III этапе – NT-proBNP > 158 пг/мл (чувствительность 79%, специфичность 65%).

Заключение. После оперативных вмешательств на сосудах медиана NT-proBNP значимо возрастает, оставаясь в пределах референсных значений, и не снижается вплоть до выписки больных из стационара. Периоперационная динамика NT-proBNP может отличаться у больных с разным исходным уровнем биомаркера. У 23,2% больных с хирургическими заболеваниями сосудов предоперационное содержание в крови NT-proBNP повышено до уровня более 218 пг/мл, указывая на риск развития ССО (предикторная модель очень хорошего качества). После операций уровень NT-proBNP, ассоциирующийся с ССО (модель очень хорошего качества), превышает 281 пг/мл. Перед выпиской из стационара ассоциированность NT-proBNP с перенесенными ССО характеризуется моделью среднего качества. Прогностическая значимость биомаркера на этом этапе хирургического лечения нуждается в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, NT-proBNP, внесердечная хирургия, сосудистая хирургия, сердечно-сосудистые осложнения, предикторы осложнений, периоперационный уровень NT-proBNP.

Для цитирования: Козлов И. А., Соколов Д. А., Любошевский П. А. Прогностическая и диагностическая значимость кардиального биомаркера NT-proBNP в периоперационный период хирургических вмешательств на сосудах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-6-16.

Prognostic and diagnostic significance of the cardiac biomarker NT-proBNP in the perioperative period of vascular surgery procedures

I. A. KOZLOV¹, D. A. SOKOLOV^{2,3}, P. A. LYUBOSHEVSKY^{2,3}

¹ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

ABSTRACT

The objective was to study the dynamics of NT-proBNP blood level during the perioperative period of vascular surgery and to study the association of this biomarker level at the stages of treatment with developed cardiovascular complications (CVC).

Materials and Methods. The study involved 129 patients aged 66 [61–70] years who underwent elective vascular surgery. NT-proBNP blood level was determined at stages: I – before surgery, II – 24 hours after surgery, III – before discharge from the hospital. Correlation analysis, logistic regression and ROC-analysis were used for data processing.

Results. Median NT-proBNP (pg/ml) at stage I was 54 [42–215], stage II – 149 [63–298] ($p_{1-2} = 0,0001$) and stage III – 78 [48–288] ($p_{1-3} = 0,037$). NT-proBNP blood level at stage I correlated with the biomarker level at stages II ($\rho = 0,558, p < 0,0001$) and III ($\rho = 0,689, p < 0,0001$). The biomarker was associated with CVC at all stages: I – OR 1.0048, 95% CI 1.0021–1.0074, $p < 0,0001$, AUC 0.825; II – OR 1.0040, 95% CI 1.0020–1.0060, $p < 0,0001$, AUC 0.820; III – OR 1.0026, 95% CI 1.006–1.0046, $p = 0,015$, AUC 0.687. At stage I, NT-proBNP > 218 pg/ml was a CVC predictor (sensitivity 82%, specificity 85%), this biomarker level was registered in 30 (23.2%) patients; at stage II, NT-proBNP > 281 pg/ml was associated with CVC (sensitivity 81%, specificity 80%), at stage III NT-proBNP > 158 pg/ml was associated with CVC (sensitivity 79%, specificity 65%).

Conclusions. After vascular surgery, the median NT-proBNP value increases significantly, remaining within the reference limits, and does not decrease until the patients discharge from the hospital. The perioperative NT-proBNP dynamics may differ in patients with different initial biomarker levels. In 23.2% of vascular surgical patients, the preoperative NT-proBNP blood level increased to a level of more than 218 pg/ml, indicating CVC risk (very good quality predictor model). After surgery, the level of NT-proBNP associated with CVC (very good quality model) exceeds 281 pg/ml. Prior to discharge of patients from the hospital, the association of NT-proBNP with CVC is characterized by a moderate quality model (AUC 0.687). The prognostic significance of the biomarker at this stage of surgical treatment needs further research.

Key words: natriuretic peptides, NT-proBNP, non-cardiac surgery, vascular surgery, cardiovascular complications, predictors of complications, perioperative NT-proBNP level

For citation: Kozlov I. A., Sokolov D. A., Lyuboshevsky P. A. Prognostic and diagnostic significance of the cardiac biomarker NT-proBNP in the perioperative period of vascular surgery procedures. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 5, P. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-6-16.

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Igor A. Kozlov
E-mail: iakozlov@mail.ru

Введение

В текущем году Европейская ассоциация анестезиологии и интенсивной терапии (ESAIC) опубликовала первые международные рекомендации по применению кардиальных биомаркеров, в том числе натрийуретического пептида В-типа (BNP) и/или N-терминального отрезка его предшественника (NT-proBNP), для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при некардиальных оперативных вмешательствах [36]. В этих рекомендациях выделены 2 аспекта применения биомаркеров: предоперационный (прогностический), направленный на оценку риска ССО, и послеоперационный (диагностический), обеспечивающий максимально раннее выявление угрожающих или развивающихся ССО.

Информативность предоперационного уровня BNP/NT-proBNP как предиктора ССО стала практически общепризнанной [2, 13, 25, 36, 39, 41]. В ряде национальных клинических рекомендаций приведены конкретные значения биомаркеров, указывающие на высокий кардиальный риск предстоящей операции [13, 25, 49]. В предшествующей публикации мы сообщали, что оценка NT-proBNP более надежно прогнозирует ССО по сравнению с индексами кардиального риска (ИКР) и общеклиническими показателями [10].

Целесообразность оценки BNP/NT-proBNP с целью ранней диагностики или стратификации риска ССО после операций остается не вполне ясной [36], не установлена степень повышения биомаркеров, ассоциирующаяся с развитием ССО [14, 23, 42]. Более того, отдельные авторы подвергают сомнению взаимосвязь регистрируемого на этом этапе уровня NT-proBNP с осложненным клиническим течением и кардиальной летальностью [8].

Изложенное определило **цель** исследования: оценить динамику содержания в крови NT-proBNP в периоперационный период сосудистых хирургических вмешательств и изучить ассоциированность уровня этого биомаркера на этапах лечения с развившимися ССО.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета (протокол № 50/2021). Выполнили одноцентровое проспективное когортное исследование. **Критерии включения в исследование:** возраст 45–85 лет, наличие письменного информированного согласия больных на участие

в исследовании, плановые открытые сосудистые операции в условиях общей анестезии. **Критерии не включения:** клинически значимые пороки сердца, снижение фракции изгнания левого желудочка до уровня < 40%, индекс массы тела более 40 кг/м², уровень креатинина в крови > 120 мкмоль/л. **Критерии исключения:** отмена операции, тяжелые хирургические осложнения, повторные оперативные вмешательства во время госпитализации, невозможность лабораторного определения биомаркера по техническим причинам, отказ больного от участия на этапах исследования.

В соответствии с критериями включения первично отобрали 136 больных. Исключили 7 больных: 5 чьи операции отменили, и 2, которые после операции отказались от участия в исследовании. Больным выполнили оперативные вмешательства различного кардиального риска [33]: реконструкции позвоночных артерий, каротидные эндалтерэктомии (при бессимптомном поражении и наличии симптомов), операции на аорте и крупных сосудах. Для каждого больного рассчитывали пересмотренный ИКР (ПИКР) [3]. Во время оперативных вмешательств использовали многокомпонентную общую анестезию с ИВЛ и стандартный мониторинг. По окончании операции всех больных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Забор крови для определения NT-proBNP выполняли на этапах: I – до оперативного вмешательства (NT-proBNP₁), II – через сутки после оперативного вмешательства (NT-proBNP₂), III – перед выпиской больных на 5–7-е сутки после операции (NT-proBNP₃). Содержание NT-proBNP в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом анализаторе «Лазурит» («Dunex Tec.», США). Референсные значения NT-proBNP составляли 0–200 пг/мл.

Регистрировали периоперационные ССО: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный острый инфаркт миокарда (ОИМ), преходящую ишемию миокарда, развитие острой сердечной недостаточности и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ХСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), стойкую артериальную гипотензию, потребовавшую назначения симпатомиметических вазопрессоров, клинически значимые нарушения сердечного ритма, стойкую артериальную гипертензию, требовавшую интенсивного лечения. Развитие одного или нескольких ССО считали композитной конечной точкой исследования.

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика клинических наблюдений*Table 1. Demographic and clinical characteristics of clinical observations*

Показатель	Min	Max	Me [P25–P75]
Возраст, лет	47	83	66,0 [60,75–70,0]
Функциональный класс ASA	3	4	3,0 [3,0–4,0]
ПИКР, баллы	1	5	2,0 [1,0–3,0]
Креатинемия до операции, мкмоль/л	52	120	89,7 [76,0–103,0]
Длительность анестезии, мин	120	510	180,0 [180,0–240,0]
<i>Сопутствующие заболевания, n (%)</i>			
Гипертоническая болезнь	118 (91,5)		
Ишемическая болезнь сердца	55 (42,6)		
ХСН	28 (21,7)		
ОНМК в анамнезе	38 (29,5)		
Сахарный диабет II типа	31 (24,0)		
<i>Кардиальный риск выполненных оперативных вмешательств, n (%)</i>			
Средний	108 (83,7)		
Высокий	21 (16,3)		

Примечание: ASA – Американская ассоциация анестезиологов.

Таблица 2. Сердечно-сосудистые осложнения, зарегистрированные в периоперационный период*Table 2. Cardiovascular complications registered in the perioperative period*

Осложнение	n (%)
Кардиальная летальность	1 (0,8)
ОИМ	1 (0,8)
Преходящая ишемия миокарда	3 (2,3)
Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии	9 (7,0)
ТЭЛА	1 (0,8)
ОНМК	1 (0,8)
Артериальная гипертензия, требующая интенсивных мер лечения	4 (3,1)
Композитная конечная точка	17 (13,2)

Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов «Microsoft Office Excel» и «MedCalc 15». Учитывая использование регрессионного анализа, необходимый для валидной оценки данных объем выборки (N) определили по формуле: $N > 104 + \text{число предикторов}$ [32]. Характер распределения данных анализировали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Описание данных представили в виде минимального (min) и максимального (max) значений, медианы (Me) и интерквартильного интервала (P25–P75). Рассчитывали среднюю частоту признаков (P). Множественные сравнения в связанных выборках выполнили при помощи критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони и критерия Фридмана. Значимость отличий частот устанавливали с помощью точного критерия Фишера и критерия Пирсона (χ^2).

Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (rho) и их статистическую значимость (p). При значениях rho < 0,29 связь считали слабой, при значениях 0,3–0,69 – умеренной и > 0,7 – сильной.

С помощью логистической регрессии оценивали влияние независимой переменной (предиктор) на зависимую (предиктант), закодированную би-

нарно. В качестве предикторов изучали уровень NT-proBNP на этапах исследования, в качестве предиктанта – композитную конечную точку. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) и значимость влияния (p). Для оценки разделительной способности предикторов выполнили ROC-анализ, в который включили предикторы, ассоциированные с предиктантом по результатам логистической регрессии. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95%-ного ДИ и статистической достоверности (p) выявленной зависимости. 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 и специфичности теста, приближающимся 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 [4]. При сравнении ROC-кривых

рассчитывали разность ППК (ΔППК) и значение *p*. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проанализировали данные обследования 129 больных (92 мужчин и 37 женщин). Демографические данные, клинические показатели и характеристики оперативных вмешательств представлены в табл. 1. В возрасте старше 65 лет были 68 (52,7%) больных, старше 80 лет – 4 (3,1%). Уровень креатинина в сыворотке умеренно превышал верхнюю границу гендерной и возрастной нормы в 14 (10,8%) наблюдениях. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. Значение ПИКР 1 балл зарегистрировали у 46 (35,65%) больных, 2 балла – у 37 (28,7%), 3 балла и более – у 46 (35,65%). Большинство выполненных оперативных вмешательств имели средний кардиальный риск; в 55 (65,1%) наблюдений их длительность не превышала 210 мин. Продленную ИВЛ в течение 45–930 (285,0 [180,0–420,0]) мин использовали у 10 (7,75%) больных. В 126 (97,7%) наблюдений длительность пребывания больных в ОРИТ не превышала 1 суток; 3 (2,3%) больных находились в ОРИТ 2–17 суток. Госпитальная летальность составила 0,8% (1 наблюдение).

Зарегистрировали 21 (16,3%) периоперационное ССО у 17 (13,2%) больных (табл. 2). У 3 (2,3%) больных диагностировали по 2 ССО.

Таблица 3. Значения NT-проBNP на этапах исследования
Table 3. NT-proBNP values at study stages

	Этап I	Этап II	Этап III	ρ_{1-2}	ρ_{1-3}	ρ_{2-3}
NT-proBNP, пг/мл (Ме[P25–P75])	54,1 [42,3–215,1]	148,8 [63,1–298,5]	78,2 [47,6–288,3]	0,0001	0,037	0,255
NT-proBNP > 200 пг/мл, <i>n</i> (%)	35 (27,1)	51 (39,5)	44 (34,4)	0,141	0,681	1,0

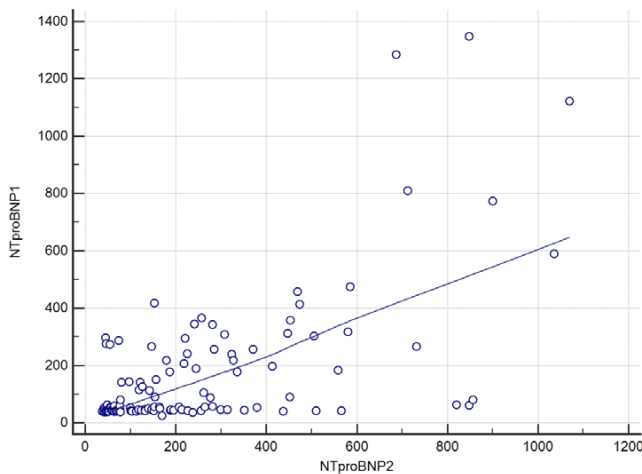


Рис. 2. Корреляция между значениями NT-проBNP (пг/мл) до и после операции: $\rho = 0,558$ ($p < 0,0001$)

Fig. 2. Correlation between NT-proBNP values (pg/ml) before and after surgery: $\rho = 0.558$ ($p < 0.0001$)

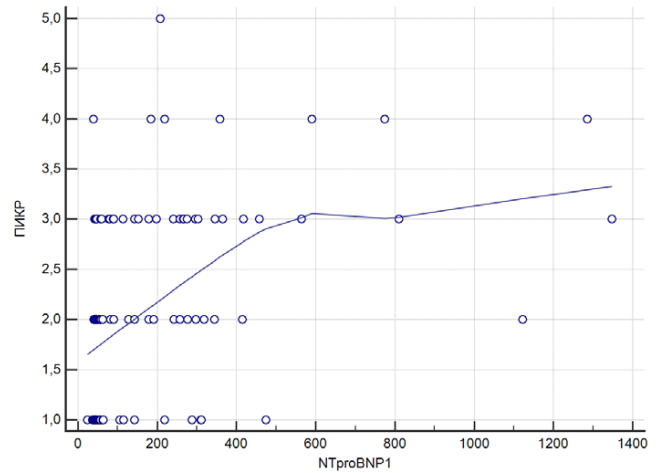


Рис. 1. Корреляция между значениями NT-проBNP (пг/мл) до операции и ПИКР (баллы)

Fig. 1. Correlation between NT-proBNP values (pg/ml) before surgery and the revised cardiac risk index scores

До операции содержание NT-проBNP в крови колебалось в пределах от 24 до 1348 пг/мл. Уровень биомаркера не коррелировал с возрастом обследованных ($\rho = -0,019$; $p = 0,833$) и креатинемией ($\rho = 0,161$; $p = 0,079$), а корреляция со значениями ПИКР (рис. 1) была умеренной ($\rho = 0,470$; $p < 0,0001$).

Медианные значения NT-проBNP на этапах исследования находились в пределах референсных значений (табл. 3). Содержание биомаркера в крови возрастало на этапе II и значимо не снижалось до выписки больных, сохраняясь повышенным по

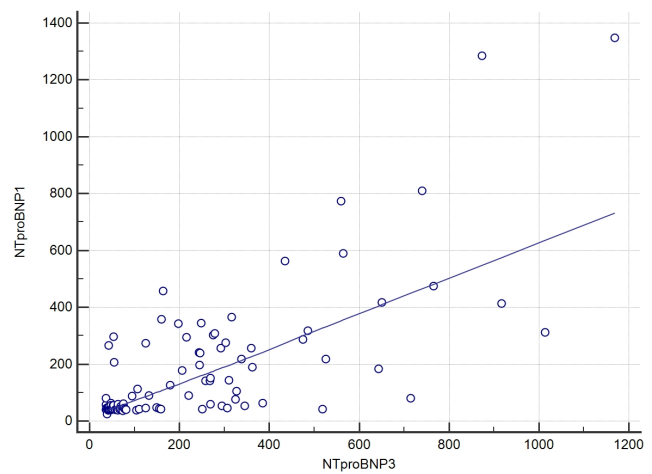


Рис. 3. Корреляция между значениями NT-проBNP (пг/мл) до операции и перед выпиской больных: $\rho = 0,689$ ($p < 0,0001$)

Fig. 3. Correlation between NT-proBNP values (pg/ml) before surgery and before discharge: $\rho = 0.689$ ($p < 0.0001$)

Таблица 4. Ассоциированность NT-proBNP на этапах исследования с периоперационными ССО

Table 4. Association of NT-proBNP values at study stages and perioperative cardiovascular complications

Показатель	ОШ	95%-ый ДИ	р	ППК	р	ПЗ, пг/мл	Чувствительность/Специфичность
Этап I	1,0048	1,0021–1,0074	0,0004	0,825	< 0,0001	> 218	82,4%/85,3%
Этап II	1,0040	1,0020–1,0060	0,0001	0,820	< 0,0001	> 281	81,3%/80,0%
Этап III	1,0026	1,0006–1,0046	0,009	0,687	0,015	> 158	78,6%/64,8%

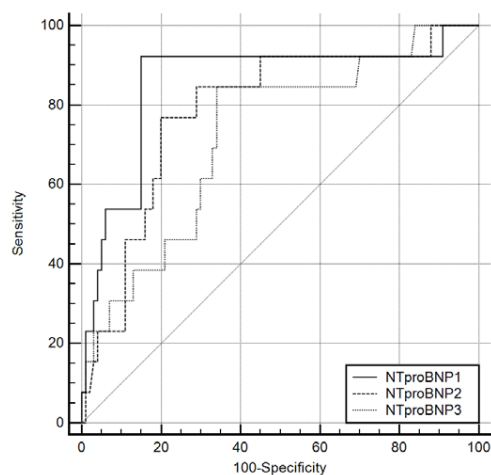
**Рис. 4. ROC-кривые (чувствительность-специфичность) уровня NT-proBNP на этапах исследования в отношении риска ССО**

Fig. 4. ROC-curves (sensitivity-specificity) of the NT-proBNP blood level at the study stages in relation to the perioperative cardiovascular complications

сравнению с дооперационными значениями. Значения NT-proBNP, превышавшие верхнюю границу нормы, на этапах исследования регистрировали одинаково часто.

На этапах исследования значения биомаркера были отчетливо взаимосвязаны: содержание в крови NT-proBNP после операции (рис. 2) и перед выпиской (рис. 3) прямо коррелировало с дооперационным уровнем биомаркера.

На всех этапах исследования концентрация NT-proBNP в крови была ассоциирована с ССО (композитная конечная точка) (табл. 4). Разделительная способность предоперационного NT-proBNP как предиктора ССО характеризовалась статистической моделью очень хорошего качества, чувствительность и специфичность прогноза при значениях, превышавших ПЗ, были сбалансированными и вполне удовлетворительными. Уровень показателя, соответствующий ПЗ, регистрировали в 30 (23,2%) наблюдениях. ППК биомаркера на этапе II также соответствовала модели очень хорошего качества, ПЗ было выше, чем на этапе I; такую степень повышения биомаркера отметили у 35 (27,1%) больных.

Перед выпиской больных качество модели, характеризующей разделительную способность NT-proBNP в отношении перенесенных ССО, становилось средним. Приемлемая чувствительность ПЗ сочеталась с низкой специфичностью, что указывало на высокую вероятность ошибок второго рода.

ППК биомаркера (рис. 4) на I этапе была значительно больше, чем на II (Δ ППК = 0,07; $p = 0,043$) и III (Δ ППК = 0,13; $p = 0,043$) этапах. Отличий ППК на II и III этапах не было (Δ ППК = 0,06; $p = 0,205$).

Обсуждение

Данные о распространенности и степени повышения NT-proBNP в различных клинических ситуациях, характерных для анестезиологии-реаниматологии, варьируются в максимально широких пределах [1, 6, 7, 11, 12]. Установленная частота супранормальных предоперационных значений NT-proBNP (27,1%) была близка к данным о встречаемости этого лабораторного признака в смешанной популяции некардиохирургических больных [26]. При выполнении операций на сосудах у больных с высоким кардиальным риском частота повышения уровня биомаркера может достигать 44–48% [14, 34].

Предоперационный уровень биомаркера не был связан с возрастом обследованных и креатинемией, поэтому можно полагать, что при оценке NT-proBNP в рассматриваемой клинической ситуации нет необходимости вводить соответствующие поправки, как это рекомендуют при диагностике ХСН [35]. Следует отметить, что в протоколах стратификации риска ССО у некардиохирургических больных поправки (возрастные, гендерные и др.) к скрининговым значениям NT-proBNP не используют [13, 25, 49].

Наличие между NT-proBNP и ПИКР лишь умеренной корреляционной связи указывает на самостоятельную прогностическую значимость каждого из показателей. Сообщают, что добавление данных об уровне биомаркера к ПИКР и другим ИКР существенно повышает точность предсказания ССО в некардиальной хирургии [36, 39]. По нашим данным, при множественном регрессионном анализе разделительная способность NT-proBNP в отношении ССО лучше, чем у ПИКР, причем ИКР при таком варианте статистического анализа теряют прогностическую способность [10]. Безусловно, эти данные не дают оснований отказываться от использования ИКР. Вместе с тем, целесообразно дальнейшее изучение возможности и информативности совместного использования биомаркера и других показателей кардиального риска.

Интерпретируя результаты оценки NT-proBNP, целесообразно, прежде всего, обсудить значимость биомаркера в стратификации риска ССО на этапах хирургического лечения. Установленное предоперационное ПЗ NT-proBNP (> 218 пг/мл) с высокой чувствительностью и специфичностью

Таблица 5. Значения NT-proBNP (Me[P25–P75]) у больных с его разным исходным уровнем

Table 5. NT-proBNP (Me[P25–P75]) values in patients with different initial biomarker levels

Исходный NT-proBNP	Этап I	Этап II	Этап III	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
> 218 пг/мл, n = 30	309,1 [259,3–417,0]	323,5 [189,1–561,7]	316,1 [222,8–563,2]	1,0	1,0	1,0
< 218 пг/мл, n = 99	45,4 [41,6–62,0]	114,7 [56,5–212,9]	62,4 [44,0–158,3]	< 0,001	< 0,001	0,05

предсказывало ССО, что полностью соответствует мнению большинства изучающих проблему клиницистов [13, 14, 26, 39, 41, 42, 49]. На отсутствие у NT-proBNP прогностической значимости в отношении ССО, госпитальной и постгоспитальной летальности у больных с высоким кардиальным риском указывают крайне редко [8, 21]. Эти единичные сообщения не меняют общей положительной оценки BNP/NT-proBNP как информативных биомаркеров при стратификации риска ССО [36].

Несмотря на внесение в ряд рекомендаций и протоколов конкретных предоперационных значений NT-proBNP, указывающих на вероятность ССО [13, 25, 49], проблема уточнения ПЗ, «отсекающих» больных с высоким риском, сохраняет постоянную актуальность [26, 28, 41]. Кроме того, приведенные в зарубежных исследованиях количественные данные об уровне BNP/NT-proBNP не всегда можно прямо экстраполировать на отечественную клиническую практику. Для корректного клинического использования скрининговых значений биомаркеров необходимо учитывать характеристики аналитических тестов, выпускаемых различными производителями [5, 28]. Принимая во внимание эти особенности, можно констатировать, что установленное ПЗ выходило за верхнюю границу референсных значений на 9–10%, что вполне соответствует умеренной степени повышения биомаркеров, приводимой в качестве предикторов ССО в зарубежных исследованиях и клинических рекомендациях [13, 25, 37, 45, 49].

Сложнее обстоит вопрос с оценкой NT-proBNP в послеоперационный период. У некардиохирургических больных супранормальное содержание биомаркера в крови регистрируют в 44–51% наблюдений [14, 26]. Наши данные, полученные на II этапе, вполне этому соответствуют. Вместе с тем, описания скрининговых значений биомаркера, ассоциированных с ССО в этот период хирургического лечения, максимально вариабельны. В большинстве исследований надежную дискриминацию больных с ССО обеспечивали ПЗ NT-proBNP, превышавшие норму в 2,5–3 раза [14, 19, 37]. Реже указывали на ассоциированность ССО с крайне высокими уровнями биомаркера [20, 21]. В других исследованиях, напротив, было показано, что риск ССО начинает возрастать даже у больных с незначительно повышенным NT-proBNP [14, 42]. По нашим данным, ПЗ биомаркера (> 281 пг/мл) после операций было выше диапазона нормальных значений на 40%, что согласуется с результатами этих авторов [14, 42].

Особенности динамики NT-proBNP в процессе хирургического лечения заслуживают отдельного анализа, так как опубликованные данные в доста-

точной степени противоречивы. В большинстве исследований выявлено увеличение медианных значений NT-proBNP через сутки после некардиальных операций в 1,5–3,5 раза [11, 17, 19–21, 34]. Наши данные также показали прирост медианы биомаркера на II этапе более чем в 2,7 раза. Относительно редко приводят данные о минимальных или отсутствующих периоперационных изменениях NT-proBNP [7–9]. Отдельные авторы сообщают, что динамика биомаркера более выражена у больных с ССО (увеличение на 90%) и менее значительна (прирост на 50%) при неосложненном клиническом течении [19]. Вместе с тем, при целенаправленном изучении NT-proBNP во время стандартных неосложненных операций у больных с минимальным кардиальным риском выявили увеличение показателя более чем в 5 раз [27].

Предположив, что изменения содержания биомаркера в крови у больных с риском и без риска ССО могут отличаться, выполнили дополнительный анализ. Выделили подгруппы больных со значениями NT-proBNP, указывающими на высокую вероятность ССО, и без этого предиктора, и установили 2 типа периоперационной динамики показателя (табл. 5). При исходно повышенном содержании биомаркера в крови изменения на этапах исследования отсутствовали. При нормальном дооперационном уровне NT-proBNP на II этапе он возрастал более чем в 2 раза, затем снижался, но перед выпиской оставался повышенным по сравнению с исходным уровнем.

Обсуждая эти данные, необходимо подчеркнуть принципиальную особенность патофизиологии BNP/NT-proBNP, понимание которой необходимо для адекватной интерпретации полученных результатов. BNP является гормоном, который миокард желудочков секретирует как в норме, так и в патофизиологических условиях. BNP обеспечивает комплекс эффектов: стимулирует натрийурез и диурез, регулирует водно-электролитный баланс, уменьшает активность симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем, снижает сосудистый тонус и объем циркулирующей крови, участвует в регуляции липидного и углеводного обмена, оказывает противовоспалительное действие и др. [30, 43, 44]. Внутриклеточное действие этого гормона в основном реализуется через систему циклического гуанозинмонофосфата [40], который по ряду эффектов является физиологическим антагонистом и модулятором циклического аденозинмонофосфата [29]. Наряду с механическим растяжением кардиомиоцитов, стимулами для повышения содержания в крови BNP/NT-proBNP являются катехоламины,

ангиотензин II, эндотелин, провоспалительные цитокины, а также гипоксия и ишемия миокарда [16, 30, 43]. Эти факторы могут действовать как напрямую, вызывая экспрессию гена, регулирующего синтез BNP, так и опосредованно, изменяя условия функционирования кардиомиоцитов [16, 24]. Поэтому, если дооперационное повышение BNP/NT-proBNP уверенно считают предиктором периоперационных ССО, вопрос о прогностической роли прироста биомаркеров в послеоперационный период не имеет столь однозначной трактовки.

У лиц со здоровым миокардом есть основания рассматривать увеличение содержания в крови BNP/NT-proBNP после неосложненных оперативных вмешательств как вариант «стресс-нормы» [27]. Описан многократный прирост этих биомаркеров у спортсменов при экстремальных физических нагрузках [15, 22]. Вполне вероятно, что в послеоперационный период возникают изменения эндокринной функции нормального сердца. Хирургическая травма вызывает комплекс нейроэндокринных и метаболических сдвигов [46], которые могут прямо и опосредованно влиять на миокард и его эндокринную систему. Активация симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, изменения волемического статуса и системное воспаление обладают доказанными BNP-стимулирующими эффектами [30, 42]. При этом высокий уровень BNP/NT-proBNP будет отражать не риск ССО, а нейроэндокринный и метаболический ответ на хирургическую агрессию [27, 38]. Учитывая изложенное, корректная интерпретация той или иной степени периоперационных изменений биомаркера может быть затруднительной. Например, в кардиохирургии попытка использовать для стратификации риска осложнений прирост уровня BNP в первые-вторые сутки послеоперационного периода оказалась неудачной [38], что авторы объяснили снижением специфичности биомаркера в условиях операционной травмы.

Низкий или отсутствующий прирост инкреции BNP в ответ на хирургический стресс может быть не благоприятным признаком, а проявлением нарушения ауторегуляции системы кровообращения в результате неудовлетворительного состояния миокарда и его эндокринной функции. При ряде заболеваний сердца, сопровождающихся отчетливой перегрузкой миокарда, низкое содержание BNP/NT-proBNP имеет крайне неблагоприятное прогностическое значение [18, 47, 48]. В отдельных публикациях указывают, что у некардиохирургических больных со сниженной сократительной функцией сердца послеоперационное увеличение уровня NT-proBNP может отсутствовать или быть минимальным [7, 9]. Причины этого до настоящего времени остаются не вполне ясными и нуждаются в дальнейших исследованиях.

Ранее была описана тесная корреляция ($r=0,74$) послеоперационных и предоперационных значений

NT-proBNP [17]. По нашим данным, уровни биомаркера на I и II этапах были отчетливо взаимосвязаны. Существенно превышающие норму значения NT-proBNP после операций оказались характерны для больных с исходным повышением показателя и, соответственно, риском ССО. Таким образом, супранормальные послеоперационные значения биомаркера были обусловлены в основном не реакцией миокарда на операционный стресс, а исходным повышением показателя. Кроме того, качество статистических моделей на I и II этапах было близким. Эти данные дают определенные основания использовать послеоперационную оценку NT-proBNP в качестве диагностического теста. Выявление в ранний послеоперационный период значений показателя, превышающих ПЗ, может свидетельствовать о высоком риске ССО, если они еще не манифестировались, или указывать на их латентное течение. В этой клинической ситуации целесообразны меры целенаправленного мониторинга (электрокардиография, определение кардиоспецифического тропонина), как это рекомендуют современные эксперты [13, 25]. Тем не менее, пока нет убедительных оснований считать обязательным рутинное определение BNP/NT-proBNP после некардиальных хирургических вмешательств [36]. Послеоперационная оценка BNP/NT-proBNP, видимо, обоснована у больных группы риска, особенно если до операции уровень биомаркера не исследовали.

Перед выпиской больных из стационара NT-proBNP сохранял ассоциированность с перенесенными ССО, однако ПЗ находилось в пределах референсных значений, что затрудняет интерпретацию этих данных. В единичных исследованиях указывают, что повышенный уровень биомаркера на этом этапе является значимым предиктором ССО и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение года и более [31, 37]. Тем не менее, информация о предикторной значимости послеоперационных значений BNP/NT-proBNP в отношении постгоспитальных ССО остается ограниченной [36]. Для уточнения прогностической роли биомаркеров в рассматриваемой клинической ситуации необходимы целенаправленные катамнестические исследования.

Таким образом, результаты настоящего исследования указывают на отчетливую прогностическую способность дооперационного уровня NT-proBNP в отношении риска ССО, что указывает на целесообразность его широкого клинического использования. Выявленная взаимосвязь послеоперационных значений NT-proBNP с ССО пока не дает оснований для обязательного мониторинга биомаркера на этом этапе хирургического лечения. Особенности периоперационной динамики NT-proBNP у больных с его разным исходным уровнем, а также прогностическая значимость содержания биомаркера в крови в различные сроки после оперативных вмешательств не вполне ясны и должны стать объектом дальнейшего изучения.

Ограничения исследования. Учитывая низкую частоту ОИМ и летальных исходов в обследованной выборке больных с заболеваниями сосудов, не представилось возможным проанализировать ассоциированность NT-proBNP с этими осложнениями как самостоятельными конечными точками. Сбор данных был ограничен госпитальным периодом, поэтому в исследовании отсутствуют данные о ССО в течение месяца после оперативных вмешательств и в более поздние сроки.

Заключение

После оперативных вмешательств на сосудах медиана NT-proBNP значимо возрастает, оставаясь в пределах референсных значений, и не снижается

вплоть до выписки больных из стационара. Периперационная динамика NT-proBNP может отличаться у больных с разным исходным уровнем биомаркера. У 23,2% больных с хирургическими заболеваниями сосудов предоперационное содержание в крови NT-proBNP повышено до уровня более 218 пг/мл, указывая на риск развития ССО (предикторная модель очень хорошего качества). После операций уровень NT-proBNP, ассоциирующийся с ССО (модель очень хорошего качества), превышает 281 пг/мл. Перед выпиской больных из стационара ассоциированность NT-proBNP с перенесенными ССО характеризуется моделью среднего качества. Прогностическая значимость биомаркера на этом этапе хирургического лечения нуждается в дальнейших исследованиях.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бударова К. В., Шмаков А. Н. Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда и гемодинамической перегрузки у новорожденных в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 79–86. Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-79-86.
2. Заболотских И. Б., Баутин А. Е., Замятин М. Н., Лебединский К. М., Потиевская В. И., Трэмбач Н. В. Периперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 3. – С. 5–24. Doi: 10.17116/anaesthesiology20190315.
3. Заболотских И. Б., Потиевская В. И., Баутин А. Е., Григорьев Е. В., Григорьев С. В. и др. Периперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 3. – С. 5–16. Doi: 10.17116/anaesthesiology20200315.
4. Ковалев А. А., Кузнецов Б. К., Ядченко А. А., Игнатенко В. А. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 4. – С. 105–113. Doi: 10.51523/2708-6011.2020-17-4-15.
5. Козлов И. А., Соколов Д. А. Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP в реальной клинической практике // Общая реаниматология. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 4–12. Doi: 10.15360/1813-9779-2023-1-2272.
6. Комаров С. А., Киров М. Ю. Оценка взаимосвязи биомаркера NT-proBNP с показателями гемодинамики и внесосудистой воды легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 31–35. Doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-5-31-35.
7. Лихванцев В. В., Марченко Д. Н., Гребенчиков О. А., Убасев Ю. В., Забелина Т. С. и др. Профилактика сердечной недостаточности в сосудистой хирургии у пациентов со сниженной фракцией изгнания левого желудочка: левосимендан или анестетическая кардиопротекция? // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 411–417. Doi: 10.18821/0201-7563-2016-6-411-417.
8. Мороз В. В., Марченко Д. Н., Скрипкин Ю. В., Забелина Т. С., Овезов А. М., Лихванцев В. В. Периперационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 6–12. Doi: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12.
9. Ситкин С. И., Другова И. К., Мазур Е. С. Периперационные изменения аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пожилых больных, оперированных в условиях общей и спинальной анестезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 28–33. Doi: 10.17816/RA36134.
10. Соколов Д. А., Козлов И. А. Информативность различных предикторов периперационных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 6–16. Doi: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16.
11. Убасев Ю. В., Скрипкин Ю. В., Забелина Т. С., Сунгуров В. А., Ломиворотов В. В. и др. Положительное влияние инфузии левосимендана пожилым пациентам (60–75 лет) со сниженной фракцией изгнания левого желудочка (< 50%) на течение периперационного периода в

REFERENCES

1. Budarova K.V., Shmakov A.N. Significance of markers of transient myocardial ischemia and hemodynamic overload in critically ill neonates. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 79–86. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-79-86.
2. 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. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2019, no. 3, pp. 5–24. (In Russ.) Doi: 10.17116/anaesthesiology20190315.
3. Zabolotskikh I.B., Potievskaya V.I., Bautin A.E., Grigor'ev E.V., Grigoryev S.V. et al. Perioperative management of patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2020, no. 3, pp. 5–16. (In Russ.) Doi: 10.17116/anaesthesiology20200315.
4. Kovalev A.A., Kuznetsov B.K., Yadchenko A.A., Ignatenko V.A. Assessment of the quality of a binary classifier in research. *Health and Ecology Issues*, 2020, no. 4, pp. 105–113. (In Russ.) Doi: 10.51523/2708-6011.2020-17-4-15.
5. Kozlov I.A., Sokolov D.A. Assessment of the Myocardial Stress Biomarker NT-proBNP in Real Clinical Practice. *General Reanimatology*, 2023, vol. 19, no. 1, pp. 4–12. (In Russ.) Doi: 10.15360/1813-9779-2023-1-2272.
6. Komarov S.A., Kirov M.Yu. Evaluation of correlation between NT-proBNP biomarker with rates of hemodynamics and pulmonary extravascular water in patients with acute respiratory distress syndrome. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 31–35. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-5-31-35.
7. Likhvantsev V.V., Marchenko D.N., Grebenshchikov O.A., Ubasev Yu.V., Zabelina T.S. et al. Prevention of heart failure patients with decreased ejection fraction in non-cardiac surgery: levosimendan or anesthetic cardioprotection? *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2016, vol. 61, no. 6, pp. 411–417. Doi: 10.18821/0201-7563-2016-6-411-417.
8. Moroz V.V., Marchenko D.N., Skripkin Yu.V., Zabelina T.S., Ovezov A.M., Likhvantsev V.V. Perioperative predictors of unfavorable outcome of vascular surgery. *General Reanimatology*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 6–12. Doi: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12.
9. Sitkin S.I., Drugova I.K., Mazur E.S. Perioperative changes aminoterminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in elderly patients operated on under general and spinal anesthesia. *Regional anesthesia and acute pain management*, 2012, vol. 6, no. 3, pp. 28–33. (In Rus) Doi: 10.17816/RA36134.
10. Sokolov D.A., Kozlov I.A. Informativeness of various predictors of perioperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 2, pp. 6–16. (In Russ.) Doi: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16.
11. Ubasev Yu.V., Skripkin Yu.V., Zabelina T.S., Sungurov V.A., Lomivorotov V.V. et al. Positive impact of infusion with levosimendan on the elder patients (60–75 years old) with lower ejection fraction of the left ventricle (< 50%) in the peri-operative period in non-cardiac surgery. *Messenger of Anes-*

- некардиальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 29–36. Doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-2-29-36.
12. Шахин Д. Г., Шмырев В. А., Ефремов С. М., Пономарев Д. Н., Мороз Г. Б. и др. Предикторы длительной госпитализации у взрослых пациентов с приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях гипотермического и нормотермического искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 14–23. Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-14-23.
 13. Alphonsus C. S., Naidoo N., Motshabi Chakane P. et al. South African cardiovascular risk stratification guideline for non-cardiac surgery // *S. Afr. Med. J.* – 2021. – Vol. 111, № 10b. – P. 13424. PMID: 34949237.
 14. Álvarez Zurro C., Planas Roca A., Alday Muñoz E. et al. High levels of preoperative and postoperative N terminal B-type natriuretic propeptide influence mortality and cardiovascular complications after noncardiac surgery: A prospective cohort study // *Eur J Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 33, № 6. – P. 444–449. Doi: 10.1097/EJA.0000000000000419.
 15. Banfi G., Lippi G., Susta D. et al. NT-proBNP concentrations in mountain marathoners // *J Strength Cond Res.* – 2010. – Vol. 24, № 5. – P. 1369–1372. Doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d1562d.
 16. Baxter G. F. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia // *Basic Res Cardiol.* – 2004. – Vol. 99, № 2. – P. 90–93. Doi: 10.1007/s00395-004-0458-7.
 17. Borges F.K., Furtado M. V., Rossini A. P. et al. Prognostic value of perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in noncardiac surgery // *Arq Bras Cardiol.* – 2013. – Vol. 100, № 6. – P. 561–570. Doi: 10.5935/abc.20130090.
 18. Chen S., Redfors B., O'Neill B. P. et al. Low and elevated B-type natriuretic peptide levels are associated with increased mortality in patients with preserved ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve replacement: an analysis of the PARTNER II trial and registry // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41, № 8. – P. 958–969. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz892.
 19. Chong C. P., Lim W. K., Velkoska E. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and angiotensin-converting enzyme-2 levels and their association with postoperative cardiac complications after emergency orthopedic surgery // *Am J Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, № 9. – P. 1365–1373. Doi: 10.1016/j.amjcard.2011.12.032.
 20. Chong C. P., Ryan J. E., van Gaal W. J. et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict postoperative cardiac complications and long-term mortality after emergency lower limb orthopedic surgery // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 106, № 6. – P. 865–872. Doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.012.
 21. Chong C. P., van Gaal W. J., Ryan J. E. et al. Troponin I and NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) do not predict 6-month mortality in frail older patients undergoing orthopedic surgery // *J Am Med Dir Assoc.* – 2010. – Vol. 11, № 6. – P. 415–420. Doi: 10.1016/j.jamda.2010.01.003.
 22. Costache A. D., Leon-Constantin M. M., Roca M. et al. Cardiac Biomarkers in Sports Cardiology // *J Cardiovasc Dev Dis.* – 2022. – Vol. 9, № 12. – P. 453. Doi: 10.3390/jcdd9120453.
 23. De Hert S., Staender S., Fritsch G. et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology // *Eur J Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 35, № 6. – P. 407–465. Doi: 10.1097/EJA.0000000000000817.
 24. Di Somma S., Pittoni V., Raffa S. et al. IL-18 stimulates B-type natriuretic peptide synthesis by cardiomyocytes in vitro and its plasma levels correlate with B-type natriuretic peptide in non-overloaded acute heart failure patients // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2017. – Vol. 6, № 5. – P. 450–461. Doi: 10.1177/2048872613499282.
 25. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery // *Can. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 17–32. Doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
 26. Duceppe E., Patel A., Chan M. T. V. et al. Preoperative N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: a cohort study // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 172, № 2. – P. 96–104. Doi: 10.7326/M19-2501.
 27. Duma A., Maleczek M., Wagner C. et al. NT-proBNP in young healthy adults undergoing non-cardiac surgery // *Clin Biochem.* – 2021. – Vol. 96. – P. 38–42. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.07.009.
 28. Fox A. A. Perioperative B-type Natriuretic Peptide/N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide: next steps to clinical practice // *Anesthesiology.* – 2015. – Vol. 123, № 2. – P. 246–248. Doi: 10.1097/ALN.0000000000000729.
 29. Fung E., Fiscus R. R. Adrenomedullin induces direct (endothelium-independent) vasorelaxations and cyclic adenosine monophosphate elevations that are synergistically enhanced by brain natriuretic peptide in isolated rings of rat thoracic aorta // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 849–855. Doi: 10.1097/00005344-200306000-00004.
 30. *esthesiology and Resuscitation*, 2016, vol.13, no. 2, pp. 29–36. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-2-29-36.
 31. Shakhin D.G., Shmyrev V.A., Efremov S.M., Ponomarev D.N., Moroz G.B. et al. Predictors of continuous hospital stay in adult patients with acquired valvular disease, operated with hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 14–23. (In Russ.) Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-14-23.
 32. Alphonsus C.S., Naidoo N., Motshabi Chakane P. et al. South African cardiovascular risk stratification guideline for non-cardiac surgery. *S. Afr. Med. J.*, 2021, vol. 111, no. 10b, pp. 13424. PMID: 34949237.
 33. Álvarez Zurro C., Planas Roca A., Alday Muñoz E. et al. High levels of preoperative and postoperative N terminal B-type natriuretic propeptide influence mortality and cardiovascular complications after noncardiac surgery: A prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, vol. 33, no. 6, pp. 444–449. Doi: 10.1097/EJA.0000000000000419.
 34. Banfi G., Lippi G., Susta D. et al. NT-proBNP concentrations in mountain marathoners. *J Strength Cond Res*, 2010, vol. 24, no. 5, pp. 1369–1372. Doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d1562d.
 35. Baxter G.F. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia. *Basic Res Cardiol*, 2004, vol. 99, no. 2, pp. 90–93. Doi: 10.1007/s00395-004-0458-7.
 36. Borges F.K., Furtado M.V., Rossini A.P. et al. Prognostic value of perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in noncardiac surgery. *Arq Bras Cardiol*, 2013, vol. 100, no. 6, pp. 561–570. Doi: 10.5935/abc.20130090.
 37. Chen S., Redfors B., O'Neill B.P. et al. Low and elevated B-type natriuretic peptide levels are associated with increased mortality in patients with preserved ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve replacement: an analysis of the PARTNER II trial and registry. *Eur Heart J*, 2020, vol. 41, no. 8, pp. 958–969. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz892.
 38. Chong C.P., Lim W.K., Velkoska E. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and angiotensin-converting enzyme-2 levels and their association with postoperative cardiac complications after emergency orthopedic surgery. *Am J Cardiol*, 2012, vol. 109, no. 9, pp. 1365–1373. Doi: 10.1016/j.amjcard.2011.12.032.
 39. Chong C.P., Ryan J.E., van Gaal W.J. et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict postoperative cardiac complications and long-term mortality after emergency lower limb orthopedic surgery. *Am J Cardiol*, 2010, vol. 106, no. 6, pp. 865–872. Doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.012.
 40. Chong C.P., van Gaal W.J., Ryan J.E. et al. Troponin I and NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) do not predict 6-month mortality in frail older patients undergoing orthopedic surgery. *J Am Med Dir Assoc*, 2010, vol. 11, no. 6, pp. 415–420. Doi: 10.1016/j.jamda.2010.01.003.
 41. Costache A.D., Leon-Constantin M.M., Roca M. et al. Cardiac biomarkers in sports cardiology. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, vol. 9, no. 12, pp. 453. Doi: 10.3390/jcdd9120453.
 42. De Hert S., Staender S., Fritsch G. et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, vol. 35, no. 6, pp. 407–465. Doi: 10.1097/EJA.0000000000000817.
 43. Di Somma S., Pittoni V., Raffa S. et al. IL-18 stimulates B-type natriuretic peptide synthesis by cardiomyocytes in vitro and its plasma levels correlate with B-type natriuretic peptide in non-overloaded acute heart failure patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, vol. 6, no. 5, pp. 450–461. Doi: 10.1177/2048872613499282.
 44. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can. J. Cardiol*, 2017, vol. 33, no. 1, pp. 17–32. Doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
 45. Duceppe E., Patel A., Chan M.T.V. et al. Preoperative N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2020, vol. 172, no. 2, pp. 96–104. Doi: 10.7326/M19-2501.
 46. Duma A., Maleczek M., Wagner C. et al. NT-proBNP in young healthy adults undergoing non-cardiac surgery. *Clin Biochem*, 2021, vol. 96, pp. 38–42. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.07.009.
 47. Fox A.A. Perioperative B-type Natriuretic Peptide/N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide: next steps to clinical practice. *Anesthesiology*, 2015, vol. 123, no. 2, pp. 246–248. Doi: 10.1097/ALN.0000000000000729.
 48. Fung E., Fiscus R.R. Adrenomedullin induces direct (endothelium-independent) vasorelaxations and cyclic adenosine monophosphate elevations that are synergistically enhanced by brain natriuretic peptide in isolated rings of rat thoracic aorta. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, vol. 41, no. 6, pp. 849–855. Doi: 10.1097/00005344-200306000-00004.

30. Gallo G., Rubattu S., Autore C. et al. Natriuretic peptides: it is time for guided therapeutic strategies based on their molecular mechanisms // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 6. – P. 5131. Doi: 10.3390/ijms24065131.
31. Goei D., van Kuijk J. P., Flu W. J. et al. Usefulness of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements as incremental predictor for long-term cardiovascular outcome after vascular surgery // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 107, № 4. – P. 609–614. Doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.021.
32. Green S. B. How many subjects does it take to do a regression analysis // *Multivariate Behav Res.* – 1991. – Vol. 26, № 3. – P. 499–510. Doi: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
33. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43, № 39. – P. 3826–3924. Doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.
34. Khan A., Johnson D. K., Carlson S. et al. NT-Pro BNP predicts myocardial injury post-vascular surgery and is reduced with CoQ10: a randomized double-blind trial // *Ann Vasc Surg.* – 2020. – Vol. 64. – P. 292–302. Doi: 10.1016/j.avsg.2019.09.017.
35. Kim H. N., Januzzi J. L. Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, № 18. – P. 2015–2019. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500.
36. Lurati Buse G., Bollen Pinto B., Abelha F. et al. ESAIC focused guideline for the use of cardiac biomarkers in perioperative risk evaluation // *Eur J Anaesthesiol.* – 2023. – Vol. 40. – P. 1–26. Doi: 10.1097/EJA.0000000000001865.
37. Mahla E., Baumann A., Rehak P. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 106, № 6. – P. 1088–1095. Doi: 10.1097/01.anes.0000267591.34626.b0.
38. Mauermann E., Bolliger D., Fassl J. et al. Absolute postoperative B-Type Natriuretic Peptide concentrations, but not their general trend, are associated with 12-month, all-cause mortality after on-pump cardiac surgery // *Anesth Analg.* – 2017. – Vol. 125, № 3. – P. 753–761. Doi: 10.1213/ANE.0000000000002291.
39. Paladugu S., Donato A. A. Adding NT-proBNP to the Revised Cardiac Risk Index improved prediction of CV events after noncardiac surgery // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 172, № 10. – P. JC59. Doi: 10.7326/ACPJ202005190-059.
40. Potter L. R., Abbey-Hosch S., Dickey D. M. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions // *Endocr Rev.* – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 47–72. Doi: 10.1210/er.2005-0014.
41. Qamar A., Bangalore S. Biomarkers to personalize preoperative cardiovascular risk stratification: ready for prime time? // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 172, № 2. – P. 149–150. Doi: 10.7326/M19-3718.
42. Rodseth R. N., Biccard B. M., Le Manach Y. et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 170–180. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
43. Samad M., Malempati S., Restini C. B. A. Natriuretic peptides as biomarkers: narrative review and considerations in cardiovascular and respiratory dysfunctions // *Yale J Biol Med.* – 2023. – Vol. 96, № 1. – P. 137–149. Doi: 10.59249/NCST6937.
44. Santhekadur P. K., Kumar D. P., Seneshaw M. et al. The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome // *Biomed Pharmacother.* – 2017. – Vol. 92. – P. 826–835. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.136.
45. Schouten O., Hoeks S. E., Goei D. et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of perioperative and long-term outcome after vascular surgery // *J Vasc Surg.* – 2009. – Vol. 49, № 2. – P. 435–441. Doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.063.
46. Smilowitz N. R., Berger J. S. Perioperative management to reduce cardiovascular events // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, № 11. – P. 1125–1130. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017787.
47. Sugawa S., Masuda I., Kato K. et al. Increased levels of cardiac troponin I in subjects with extremely low B-type Natriuretic peptide levels // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 5120. Doi: 10.1038/s41598-018-23441-z.
48. Tsutsumi J., Minai K., Kawai M. et al. Manifold implications of obesity in ischemic heart disease among Japanese patients according to covariance structure analysis: Low reactivity of B-type natriuretic peptide as an intervening risk factor // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. e0177327. Doi: 10.1371/journal.pone.0177327.
49. Yurttas T., Hidvegi R., Filipovic M. Biomarker-based preoperative risk stratification for patients undergoing non-cardiac surgery // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 351. Doi: 10.3390/jcm9020351.
30. Gallo G., Rubattu S., Autore C. et al. Natriuretic peptides: it is time for guided therapeutic strategies based on their molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2023, vol. 24, no. 6, pp. 5131. Doi: 10.3390/ijms24065131.
31. Goei D., van Kuijk J.P., Flu W.J. et al. Usefulness of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements as incremental predictor of patients undergoing non-cardiac surgery. *Am J Cardiol*, 2011, vol. 107, no. 4, pp. 609–614. Doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.021.
32. Green S.B. How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate Behav Res*, 1991, vol. 26, no. 3, pp. 499–510. Doi: 10.1207/s15327906mbr2603_7.
33. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*, 2022, vol. 43, no. 39, pp. 3826–3924. Doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.
34. Khan A., Johnson D.K., Carlson S. et al. NT-Pro bnp predicts myocardial injury post-vascular surgery and is reduced with CoQ10: a randomized double-blind trial. *Ann Vasc Surg*, 2020, vol. 64, pp. 292–302. Doi: 10.1016/j.avsg.2019.09.017.
35. Kim H.N., Januzzi J.L. Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*, 2011, vol. 123, no. 18, pp. 2015–2019. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500.
36. Lurati Buse G., Bollen Pinto B., Abelha F. et al. ESAIC focused guideline for the use of cardiac biomarkers in perioperative risk evaluation. *Eur J Anaesthesiol*, 2023, vol. 40, pp. 1–26. Doi: 10.1097/EJA.0000000000001865.
37. Mahla E., Baumann A., Rehak P. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery. *Anesthesiology*, 2007, vol. 106, no. 6, pp. 1088–1095. Doi: 10.1097/01.anes.0000267591.34626.b0.
38. Mauermann E., Bolliger D., Fassl J. et al. Absolute postoperative B-Type Natriuretic Peptide concentrations, but not their general trend, are associated with 12-month, all-cause mortality after on-pump cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2017, vol. 125, no. 3, pp. 753–761. Doi: 10.1213/ANE.0000000000002291.
39. Paladugu S., Donato A.A. Adding NT-proBNP to the Revised Cardiac Risk Index improved prediction of CV events after noncardiac surgery. *Ann Intern Med*, 2020, vol. 172, no. 10, pp. JC59. Doi: 10.7326/ACPJ202005190-059.
40. Potter L.R., Abbey-Hosch S., Dickey D.M. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev*, 2006, vol. 27, no. 1, pp. 47–72. Doi: 10.1210/er.2005-0014.
41. Qamar A., Bangalore S. Biomarkers to personalize preoperative cardiovascular risk stratification: ready for prime time? *Ann Intern Med*, 2020, vol. 172, no. 2, pp. 149–150. Doi: 10.7326/M19-3718.
42. Rodseth R.N., Biccard B.M., Le Manach Y. et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 63, no. 2, pp. 170–180. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
43. Samad M., Malempati S., Restini C.B.A. Natriuretic peptides as biomarkers: narrative review and considerations in cardiovascular and respiratory dysfunctions. *Yale J Biol Med*, 2023, vol. 96, no. 1, pp. 137–149. Doi: 10.59249/NCST6937.
44. Santhekadur P.K., Kumar D.P., Seneshaw M. et al. The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*, 2017, vol. 92, pp. 826–835. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.136.
45. Schouten O., Hoeks S.E., Goei D. et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of perioperative and long-term outcome after vascular surgery. *J Vasc Surg*, 2009, vol. 49, no. 2, pp. 435–441. Doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.063.
46. Smilowitz N.R., Berger J.S. Perioperative management to reduce cardiovascular events. *Circulation*, 2016, vol. 133, no. 11, pp. 1125–1130. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017787.
47. Sugawa S., Masuda I., Kato K. et al. Increased levels of cardiac troponin I in subjects with extremely low B-type Natriuretic peptide levels. *Sci Rep*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 5120. Doi: 10.1038/s41598-018-23441-z.
48. Tsutsumi J., Minai K., Kawai M. et al. Manifold implications of obesity in ischemic heart disease among Japanese patients according to covariance structure analysis: Low reactivity of B-type natriuretic peptide as an intervening risk factor. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 5, pp. e0177327. Doi: 10.1371/journal.pone.0177327.
49. Yurttas T., Hidvegi R., Filipovic M. Biomarker-based preoperative risk stratification for patients undergoing non-cardiac surgery. *J. Clin. Med*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 351. Doi: 10.3390/jcm9020351.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Козлов Игорь Александрович

*д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN: 9019-8498, Author ID: 646202*

Соколов Дмитрий Александрович

*доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: +7(4852) 58-91-13, врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», 150062, Россия, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7, тел.: +7(4852) 58-23-42.
E-mail: d_inc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8186-8236, SPIN: 9298-7683, Author ID: 969854*

Любошевский Павел Александрович

*д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: +7(4852) 58-91-13, врач анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», 150062, Россия, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7.
E-mail: pal_ysma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7460-9519, SPIN: 6991-9946, Author ID: 571953*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kozlov Igor A.

*Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia.
E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN: 9019-8498, Author ID: 646202*

Sokolov Dmitrii A.

*Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Yaroslavl State Medical University, 5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia, phone: +7 (4852) 58-91-13, anesthesiologist-resuscitator, Regional Clinical Hospital, 7, Yakovlevskaya str., Yaroslavl, 150062, Russia, phone: +7(4852) 58-23-42.
E-mail: d_inc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8186-8236, SPIN: 9298-7683, Author ID: 969854*

Lyuboshevsky Pavel A.

*Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Yaroslavl State Medical University, 5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia, phone: +7 (4852) 58-91-13, anesthesiologist-resuscitator, Regional Clinical Hospital, 7, Yakovlevskaya str., Yaroslavl, 150062, Russia.
E-mail: pal_ysma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7460-9519, SPIN: 6991-9946, Author ID: 571953*