



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika, Klinikinės medicinos institutas

Gabija Kondratavičiūtė, 6 kursas, 9 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Širdies nepakankamumas sepsio metu, diagnostikos ypatumai

Cardiac Dysfunction in Sepsis: Diagnostic Challenges

Darbo vadovė: doc. Ieva Jovaišienė

Klinikos vadovė: prof. (HP) dr. Jūratė Šipylaitė

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas: gabija.kondrataviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS

SANTRAUKA

1.	ĮVADAS.....	6
2.	LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR METODAI	6
3.	ŠIRDIES NEPAKANKAMUMO PATOFIZIOLOGIJA SEPSIO METU	7
4.	ŠIRDIES NEPAKANKAMUMO DIAGNOSTIKA	9
5.	DIAGNOSTINIAI IŠŠŪKIAI	12
6.	ŠIRDIES NEPAKANKAMUMO DIAGNOSTIKA SEPSIO METU.....	13
6.1.	Vaizdinimo metodai.....	13
6.1.1.	Echokardiografija	14
6.1.2.	Širdies magnetinio rezonanso tomografija	15
6.1.3.	Kompiuterinė tomografija	16
6.1.4.	Invazinė kairiojo skilvelio ventrikulografija	16
6.1.5.	Radionuklidinė ventrikulografija.....	16
6.1.6.	Vienfotoninės emisijos kompiuterinės tomografijos miokardo perfuzijos vaizdavimas (SPECT-MPI).....	17
6.2.	Funkciniai ir hemodinaminiai rodikliai	18
6.2.1.	Kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos įvertinimas	18
6.2.1.1.	Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF)	18
6.2.1.2.	Slėgio kilimo greitis	20
6.2.1.3.	Taškų sekimo echokardiografijos parametrai.....	20
6.2.1.4.	Mitralinio žiedo sistolinis greitis.....	21
6.2.1.5.	Frakcinis sutrumpėjimas	22
6.2.2.	Kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos įvertinimas	23
6.2.2.1.	Mitralinio žiedo judesio greitis	23
6.2.2.2.	Įtekėjimo greitis ir izovolumetrinis atsipalaidavimo laikas	24
6.2.3.	Dešiniojo skilvelio funkcijos įvertinimas	24
6.2.4.	Hemodinamiką atspindintys parametrai	26
6.2.4.1.	Širdies minutinis tūris ir širdies indeksas.....	26
6.2.4.2.	Širdies išstūmimo galia	27
6.2.4.3.	Su pokrūviu susijęs širdies pajėgumas	28
6.2.4.4.	Ventrikuloarterinis nesuderinamumas	28
6.2.5.	Biomarkeriai	29
7.	REZULTATŲ APIBENDRINIMAS.....	31
8.	IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	33
	LITERATŪROS SĄRAŠAS	34

SANTRUMPOS

ACP – su pokrūviu susijęs širdies pajėgumas (angl. *afterload-related cardiac performance*)
BNP – B tipo natriuretiniai peptidai
COP – širdies išstūmimo galia
CVS – centrinis veninis spaudimas
DAMP – su pažeidimu susiję molekuliniai modeliai (angl. *damage associated molecular patterns*)
DS – dešinysis skilvelis
EKG – elektrokardiograma
FAC – frakcijos ploto pokytis (angl. *fractional area change*)
H-FABP – širdies tipo riebalų rūgštis surišantis baltymas
GCS – bendra cirkumferencinė deformacija (angl. *global circumference strain*)
GDT – galinis diastolinis tūris
GLS – bendra išilginė deformacija (angl. *global longitudinal strain*)
IL – interleukinas
iNOS – indukuojamoji azoto oksido sintazė
IVRT – izovolumetrinis atsipalaidavimo laikas (angl. *isovolumic relaxation time*)
KT – kompiuterinė tomografija
KS – kairysis skilvelis
KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija
MAPSE – mitralinio žiedo plokštumos sistolinis judesys (angl. *mitral annular plane systolic excursion*)
NO – azoto oksidas
NT-proBNP – N-terminalinis pro-B tipo natriuretinis peptidas
PAK – plaučių arterijos kateterizacija
PAMP – su patogenų susiję molekuliniai modeliai (angl. *pathogen associated molecular patterns*)
PKA – proteinkinazė A
ROS – reaktyvios deguonies formos (angl. *reactive oxygen species*)
RVG – radionuklidinė ventrikulografija
RV-Sm – dešiniojo skilvelio sistolinis miokardo greitis (angl. *right ventricular systolic myocardial velocity*)
SKMP – septinė kardiomiopatija
SOFA – su sepsiu susijusių organų pažeidimo kriterijai (angl. *Sequential Organ Failure Assessment*)
SPECT-MPI – vienofotoninės emisijos kompiuterinės tomografijos miokardo perfuzijos vaizdavimas
ST – smūginis tūris
STE – taškų sekimo echokardiografija (angl. *speckle-tracking echocardiography*)
SVR – sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas (angl. *systemic vascular resistance*)
ŠI – širdies indeksas
ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tyrimas
ŠMT – širdies minutinis tūris
ŠN – širdies nepakankamumas
TAPSE – triburio žiedo sistolinis judesys (angl. *tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*)
TDE – audinių doplerio echokardiografija (angl. *tissue doppler echocardiography*)
TEE – transezofaginė echokardiografija
TLR – Toll tipo receptorius
Tn – troponinas
TNF – navikų nekrozės faktorius
TTE – transtorakalinė echokardiografija
VAS – vidutinis arterinis spaudimas
2DE – dvimatė echokardiografija
3DE – trimatė echokardiografija

SANTRAUKA

Sepsio metu išsivystantis širdies nepakankamumas – tai grįžtama, kompleksinė miokardo disfunkcija, kurios diagnostiką apsunkina aiškių ir universalių kriterijų nebuvimas bei dinamiškai kintanti paciento būklė. Septinės kardiomiopatijos patogenezė vis dar nėra iki galo aiški, tačiau glaudžiai siejama su sisteminiu uždegiminiu atsaku, mikrocirkuliacijos ir makrocirkuliacijos pokyčiais bei simpatinės nervų sistemos hiperaktyvumu. Klinikinėje praktikoje ši būklė gali pasireikšti tiek kairiojo, tiek dešiniojo skilvelio disfunkcija.

Esant sepsiui, dėl nuolat kintančių hemodinaminių veiksnių, tokių kaip pokrūvio ir prieškrūvio svyravimai, skysčių terapija, vaistų poveikis bei gretutinės ligos, širdies funkcijos vertinimas tampa sudėtingas. Todėl tokie rodikliai kaip kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija negali būti vertinami izoliuotai ir vienareikšmiškai. Išsamesniam širdies funkcijos įvertinimui rekomenduojama taikyti pažangius echokardiografinius metodus – 2D, 3D, transezofaginę echokardiografiją ar audinių doplerio, taškų sekimo analizę, jų pasirinkimą derinant prie paciento klinikinės būklės ir tyrimo galimybių. Be to, vertingą informaciją suteikia ir hemodinaminių bei laboratorinių rodiklių stebėseną, tačiau širdies biomarkerius būtina interpretuoti kompleksiskai, įvertinant galimus gretutinius veiksnius ir jų specifiskumą.

Efektyvus širdies funkcijos įvertinimas reikalauja dinaminio stebėjimo. Būtinai tolesni moksliniai tyrimai, siekiant aiškiau suprasti širdies nepakankamumo sepsio metu patogenezinius mechanizmus, sukurti vieningus diagnostikos kriterijus ir pritaikyti pažangias technologijas klinikinėje praktikoje.

Tikslas: apžvelgti literatūrą apie širdies nepakankamumo diagnostiką sepsio metu, jos ypatumus, pateikiant išvadas ir rekomendacijas.

Metodai: literatūros šaltinių paieška vykdyta naudojantis „PubMed“ mokslinių publikacijų duomenų baze. Naudotos paieškos frazės: „heart failure“, „cardiac dysfunction“, „sepsis“, „septic cardiomyopathy“, „diagnostics“ bei jų kombinacijos anglų kalba. Atrinktos atviros prieigos publikacijos, kurių santraukose ir reikšminiuose žodžiuose buvo aiškiai nurodyta sąsaja su nagrinėjama tema. Analizuota literatūra parašyta anglų kalba paskelbta iki 2025 metų balandžio mėnesio.

Raktažodžiai: širdies nepakankamumas, širdies disfunkcija, sepsis, septinė kardiomiopatija, diagnostika.

ABSTRACT

Cardiac dysfunction in sepsis is a reversible and complex form of myocardial dysfunction, the diagnosis of which remains challenging due to the lack of clear and universally accepted criteria, as well as the dynamically changing clinical status of the patient. The pathogenesis of septic cardiomyopathy is not yet fully understood but is strongly associated with systemic inflammatory response, micro- and macro-circulatory disturbances, and sympathetic nervous system overactivity. Clinically, this condition may manifest as left, right, or biventricular dysfunction.

During sepsis, constant fluctuations in hemodynamic factors – such as variations in preload and afterload, fluid therapy, pharmacological effects, and comorbidities – make cardiac function assessment particularly difficult. Therefore, indicators like left ventricular ejection fraction should not be interpreted in isolation. For a more comprehensive evaluation of cardiac function, advanced echocardiographic techniques such as 2D, 3D, transesophageal echocardiography, and speckle-tracking tissue doppler imaging should be employed, based on the patient's condition and available resources. Hemodynamic and biochemical parameters can also provide valuable insights, though cardiac biomarkers must be interpreted cautiously due to their limited specificity and potential confounding from other pathologies.

Effective cardiac function assessment in sepsis requires dynamic monitoring. Further research is necessary to clarify the underlying mechanisms of sepsis-related heart failure, develop standardized diagnostic criteria, and implement advanced technologies in clinical practice.

Aim: to review the literature on the diagnosis of heart failure in sepsis, highlighting its specific features, and to provide conclusions and recommendations.

Methods: a literature search was conducted using the PubMed scientific database. Search terms included “heart failure,” “cardiac dysfunction,” “sepsis,” “septic cardiomyopathy,” “diagnostics,” and their variations. Open-access publications written in English and published up to April 2025 were selected if their abstracts or keywords clearly indicated relevance to the topic.

Keywords: heart failure, cardiac dysfunction, sepsis, septic cardiomyopathy, diagnostics.

1. ĮVADAS

Sepsis – tai sutrikusio (ang. *dysregulated*) organizmo atsako į infekciją sukelta gyvybei pavojinga organų disfunkcija. Taip sepsis apibūdinamas trečiajame tarptautiniame susitarime „Sepsis-3“ (1). Šis apibrėžimas atskleidžia tris svarbiausius dėmenis: neįprastą sergančiojo organizmo reakciją esant infekcijai, mirtingumo pavojų bei iš to kylančią būtinybę skubiai atpažinti šią būklę. Per metus visame pasaulyje fiksuojama 48,9 mln. atvejų ir 11 mln. mirčių, susijusių su sepsiu, o tai sudaro 20 % visų mirčių pasaulyje (2). Ši būklė pažeidžia daugelį organų sistemų, neaplenkiant ir širdies bei kraujagyslių sistemos.

Nors literatūros apie širdies nepakankamumą (ŠN) sepsio metu daugėja, jo atsiradimo mechanizmai iki galo nėra žinomi (3). Hemodinaminio požiūriu širdies nepakankamumas yra būklė, kai širdis nepajėgia užtikrinti pakankamo kraujo tiekimo, kad patenkintų pagrindinius organizmo poreikius arba tai gali padaryti naudojantis tik kompensaciniais mechanizmais. Dėl daugybės skirtingų širdies vaizdinimo diagnostikos priemonių ir įvairių širdies darbą atspindinčių parametru sunku suformuluoti tikslų septinės kardiomiopatijos (SKMP) apibrėžimą bei tinkamą šios būklės identifikaciją. Prie to prisideda ir tai, kad dažnu atveju pacientai turi gretutinių, prieš šį įvykį jau prasidėjusių, širdies ir kraujagyslių sistemos ligų. Taip pat sepsio ir jo gydymo metu širdis patiria daug kintančių sąlygų, pvz.: inotropų ir vazopresorių vartojimas, skysčių skyrimas, padidėjęs laktato kiekis organizme, sumažėjęs mišrus venų išotinis deguonimi (4,5). Visa tai turi įtakos širdies veiklai ir apsunkina objektyvų kardiovaskulinės sistemos įvertinimą, o kartu ir visuotinį sutarimą, kas tiksliai laikoma septine kardiomiopatija (6). Dėl šių priežasčių nežinomas ir tikslus septinės kardiomiopatijos dažnis. Įvairių tyrimų duomenimis, jis svyruoja nuo 10 iki 70 % (4). O mirtingumas pacientų grupėje su sepsio sukeltu širdies nepakankamumu siekia iki 70 % (7,8). Atsižvelgiant į šiuos iššūkius, būtina toliau gilintis į septinės kardiomiopatijos patofiziologinius mechanizmus ir optimizuoti diagnostikos metodus. Tokiu būdu siekiant užtikrinti savalaikį ir tikslų šios būklės atpažinimą, taip prisidedant prie efektyvesnio gydymo ir geresnių pacientų išgyvenamumo rezultatų. Šiame darbe bus apžvelgiama literatūra, susijusi su širdies funkcijos vertinimui taikomais diagnostikos metodais, nurodant jų privalumus, trūkumus ir galimą pritaikymą sepsio metu. Tyrimo uždaviniai: įvertinti sepsio poveikį širdžiai ir SKMP patofiziologiją, išanalizuoti įvairius širdies nepakankamumo diagnostikos metodus, įvertinti jų tinkamumą ir veiksmingumą sepsio metu, pateikti išvadas ir praktinius pasiūlymus. Darbo tikslas – apžvelgti literatūrą apie širdies nepakankamumo diagnostiką sepsio metu, jos ypatumus, pateikiant išvadas ir rekomendacijas.

2. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR METODAI

Literatūros šaltinių paieška vykdyta naudojantis „PubMed“ mokslinių publikacijų duomenų baze. Naudotos paieškos frazės: „septic cardiomyopathy“, „heart failure“, „cardiac dysfunction“,

„sepsis“, „diagnostics“ bei jų kombinacijos anglų kalba. Atrinktos atviros prieigos publikacijos, kurių santraukose ir reikšminiuose žodžiuose buvo aiškiai nurodyta sąsaja su nagrinėjama tema. Analizuota literatūra, parašyta anglų kalba, paskelbta iki 2025 metų balandžio mėnesio.

3. ŠIRDIES NEPAKANKAMUMO PATOFIZIOLOGIJA SEPSIO METU

Tarp sepsio diagnostinių kriterijų yra įtraukta ir SOFA (angl. Sequential Organ Failure Assessment) skalė, vertinanti šešias organų sistemas (1). Kardiovaskulinė sistema šiame vertinime apima hipotenziją ir vazopresorių poveikį, tad hemodinaminės būklės pokyčiai yra itin svarbūs sepsio metu. Manoma, kad būtent tinkamas hemodinamikos palaikymas yra vienas reikšmingiausių veiksnių, gerinančių gydymo išėtis (9). Sepsio metu hipotenziją ir organų perfuzijos pablogėjimą lemia daugybė mechanizmų. Pagrindiniai jų – hemodinaminis stresas, sisteminis uždegimas ir adrenerginės sistemos disreguliacija (10). Visą jų poveikį galima suskirstyti į mikrocirkuliacijos ir makrocirkuliacijos sutrikimus.

Kraujo mikrocirkuliaciją reguliuoja sudėtinga neuroendokrininių, parakrininių ir motorosensorinių sistemų sąveika, kuri pritaiko aprūpinimą deguonimi prie medžiagų apykaitos poreikių. Sepsio metu su patogenų susiję molekuliniai modeliai (angl. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) ir su ląstelių pažeidimu susiję molekuliniai modeliai (angl. *damage-associated molecular patterns*, DAMP) aktyvuoja Toll tipo receptorių (TLR), kurie inicijuoja viduląstelines signalines kaskadas. Šios kaskados skatina uždegiminių citokinų, tokių kaip naviko nekrozės faktorius (TNF)- α ir interleukinas (IL)-1 β , išsiskyrimą bei koaguliacijos sistemos aktyvaciją (10,11). Taip prasideda sisteminis uždegiminis atsakas, kuris lemia mikrocirkuliacijos pažeidimus ir endotelio disfunkciją. Uždegimo mediatorių pažeistas endotelio glikokaliksas, didina kraujagyslių pralaidumą, vystosi intersticinė edema ir kraujotakos šuntų formavimasis (12). Endoteliocitų aktyvacija sustiprina uždegiminių ląstelių adheziją (12). Sumažėja eritrocitų savybė deformuotis, padidėja agregacija (13). Visi šie veiksniai lemia, kad kraujo pralaidumas kapiliariuose sutrinka, o netolygus mikrocirkuliacinis kraujo tėkmės pasiskirstymas lemia deguonies tiekimo ir panaudojimo audiniuose sutrikimus. Kai kur literatūroje galima aptikti teiginį, kad pati intersticinė miokardo edema gali skatinti kontraktilumo sumažėjimą dėl sutrikdyto miokardo skaidulų išsidėstymo, o tai galėtų paaiškinti širdies funkcijos atsistatymą, kai edema išnyksta (14).

Kitas svarbus PAMP ir DAMP mechanizmų sukeltas veiksnys – sutrikusi azoto oksido (NO) signalizacijos sistema. Indukuojamoji azoto oksido sintazė (iNOS), lemia perteklinę NO gamybą endotelio bei miokardo ląstelėse. Ši – sukelia sisteminę vazodilataciją, sumažindama kraujagyslių pasipriešinimą ir sukeldama sunkiai koreguojamą hipotenziją veikiant per adrenerginę desensitizaciją. Be β -adrenerginių receptorių jautrumo mažinimo, NO mažina ir miofilamentų jautrumą kalciumui (Ca^{2+}), bei didina mitochondrijų pralaidumą (15).

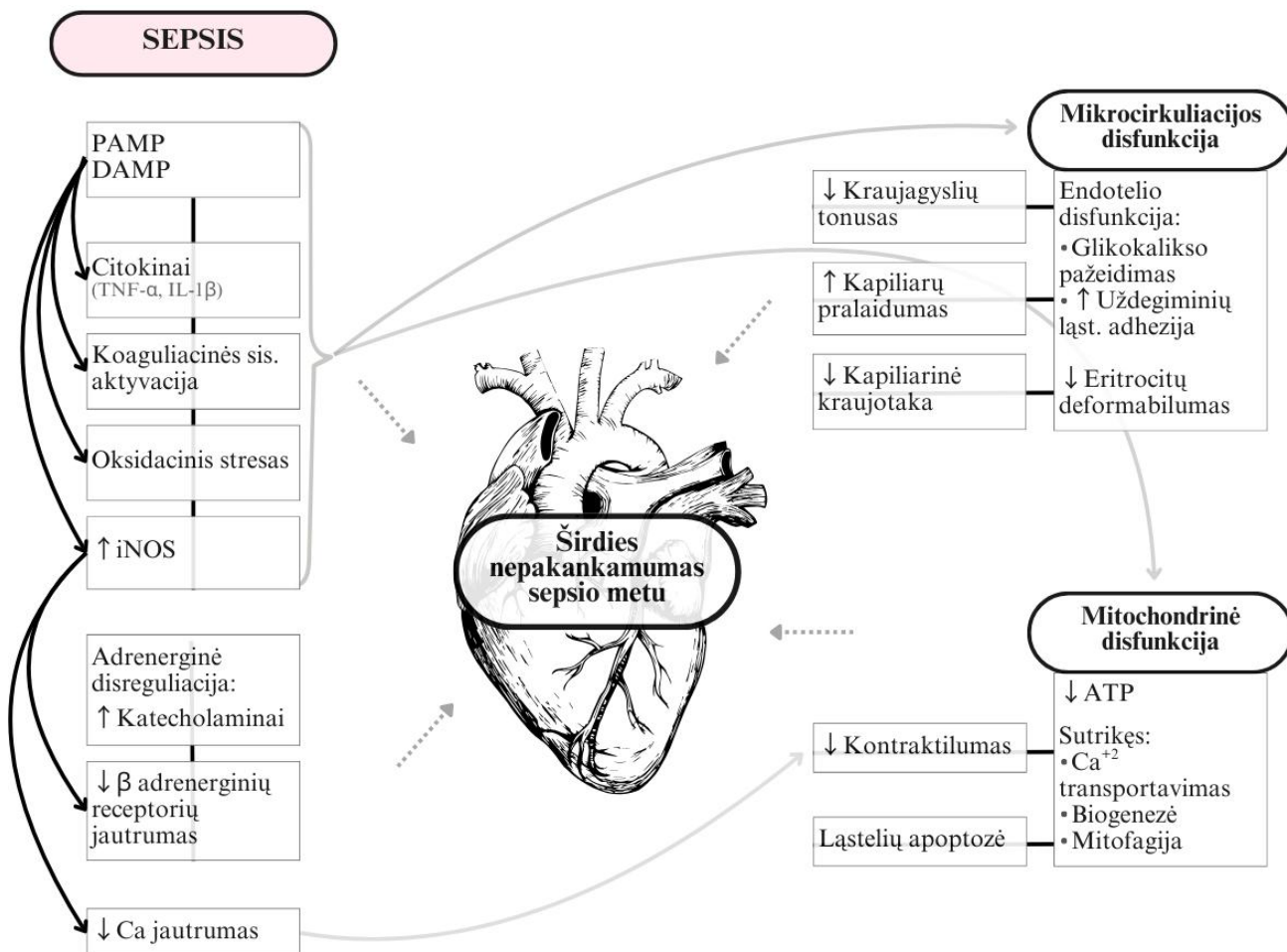
Mitochondrijos yra pagrindinė energijos apykaitos ir reaktyvių deguonies formų (ang. *reactive oxygen species*, ROS) susidarymo vieta (4). Jų disfunkcija sepsio metu yra daugiafaktorinė, aptinkama ir kardiomiocituose (16). Veikiant uždegimo mediatoriams, blokuojami oksidacinio fosforilinimo procesai. Dėl to mažėja ATP gamyba, atsiranda energijos deficitas ir silpnėja širdies gebėjimas susitraukti. Oksidacinis stresas taip pat didina mitochondrijų membranos pralaidumą, skatindamas kalcio ir laisvųjų riebalų rūgščių kaupimąsi (8). Be to, ilgalaikis uždegiminis atsakas gali skatinti mitochondrijų biogenezės sutrikimus bei mitofagijos nepakankamumą, dėl ko sutrinka apsauginiai antioksidaciniai mechanizmai ir ląstelių regeneracija (17). Vyksta miokardiocitų apoptozė, kuri lemia didesnį audinių pažeidimą.

Be to, sepsio metu pasireiškia simpatinės nervų sistemos hiperaktyvacija, dėl kurios padidėja katecholaminų koncentracija organizme. Dėl sukeltos tachikardijos trumpėja diastolė, mažėja kairiojo skilvelio prisipildymo tūris ir išstūmimo frakcija (KSIF) (10). Pradinėse sepsio stadijose periferinis pasipriešinimas gali būti sumažėjęs, todėl išstūmimo frakcija gali būti tariamai normali ar net padidėjusi, tačiau vėliau mikrocirkuliacijos sutrikimai lemia regioninę miokardo hipoksiją, kuri mažina širdies raumens kontraktilumą ir prisideda prie sistolinės disfunkcijos vystymosi. Taip pat reikšminga ir β -adrenerginių receptorių desensitizacija, kuri paaiškina miokardo refrakterinį atsaką į katecholaminus. Esant užsitęsusiai uždegiminei būklei ir ilgalaikiam simpatinės nervų sistemos aktyvavimui, adrenerginis atsakas gali pakisti – iš pradžių stimuliuojantis poveikis pereina į slopinantį, dėl kurio sumažėja ciklinio adenosinmonofosfato (cAMP) kiekis ląstelėje. Tai lemia proteinkinazės A (PKA) fermento aktyvumo slopinimą, dėl kurio į kardiomiocitus patenka mažiau kalcio jonų, o tai, savo ruožtu, silpnina miokardo kontraktilumą (8,15). Šis mechanizmas, būdingas ir streso sukeltai (Takotsubo) kardiomiopatijai, tad tai pabrėžia adrenerginio veikimo svarbą ir SKMP patofiziologijoje (8).

Taigi, minėti endotelio, metabolinio ir imuninio atsako sutrikimai sepsio sukulto širdies nepakankamumo metu sąlygoja multifaktorinę skilvelių disfunkciją ir aritmijų atsiradimą (6) (žr. 1 pav.). Iki šiol visi septinės kardiomiopatijos išsivystymo mechanizmai nėra aiškūs. Buvo manoma, kad širdies nepakankamumas atsiranda dėl globalios miokardo išemijos, kurią sukelia nepakankama vainikinių arterijų kraujotaka (18). Tačiau kai kurie tyrimai parodė, jog sergantiesiems vainikinių arterijų liga kraujotaka išlieka normali ar netgi padidėjusi, o koronarinio sinuso laktatų koncentracija reikšmingai nekinta, tai taip pat paneigia miokardo išemiją kaip pagrindinę kairiojo skilvelio disfunkcijos priežastį sepsio metu (18). Pastaruoju metu pasirodo vis daugiau mokslinių straipsnių, kuriuose aptariami nauji patogenezės mechanizmai, galintys padėti identifikuoti širdies nepakankamumą sepsio metu. Vienas jų – sutrikęs ferroptozės (nuo geležies priklausomos ląstelių žūties) reguliavimas. Esant uždegimui, ferroptozė inicijuojama dėl padidėjusio geležies kaupimosi ląstelėse ir intensyvios lipidų peroksidacijos. Šiam mechanizmui suprasti buvo išskirti 67

diferencijuotai ekspresuojami su ferroptoze susiję genai. Pagrindinis jų – Cdkn1a, kurio ekspresija buvo reikšmingai padidėjusi SKMP modelyje, o kitų svarbių, Gpx4 ir FTH1 genų ekspresija – sumažėjusi (19). Tad geresnis patogenezės supratimas leidžia atrasti naujus būdus, kaip būtų galima anksčiau identifikuoti šią būklę.

1 paveikslas. Veiksniai, turintys įtakos širdies nepakankamumo pasireiškimui sepsio metu.



PAMP – su patogenų susiję molekuliniai modeliai; DAMP – su pažeidimu susiję molekuliniai modeliai; TNF- α – naviko nekrozės faktorius alfa; IL-1 β – interleukinas 1 beta; iNOS – indukuojamoji azoto oksido sintazė; ATP – adozintrifosfatas; Ca^{+2} – jonizuotas kalcis.

4. ŠIRDIES NEPAKANKAMUMO DIAGNOSTIKA

Šiame skyriuje bus apžvelgiami pagrindiniai įprastinėje klinikinėje praktikoje taikomi širdies nepakankamumo diagnostikos principai, kurie sudaro atspirties tašką vertinant diagnostinių metodų taikymo galimybes ir ribotumus specifiniame, sepsio sukeltos kardiomiopatijos, kontekste. Vėlesniuose skyriuose šie metodai bus analizuojami išsamiau, vertinant jų pritaikomumą ir diagnostinį tikslumą sepsio metu.

Širdies nepakankamumas – tai sudėtingas klinikinis sindromas, kuriam būdingi esami arba anksčiau pasireiškę simptomai, atsirandantys dėl įrodytos širdies disfunkcijos, kuri yra šių simptomų priežastis. Paciento, kuriam įtariamas ŠN, diagnostika apima anamnezę, fizinį ištyrimą ir kitus

diagnostinius tyrimus, padedančius įvertinti ūmią būklę, jos sunkumą ir pradėti etiologijos vertinimą. Pagrindinės rekomendacijos širdies nepakankamumo diagnostikai remiasi 2021 metų Europos kardiologijos draugijos ir 2022 metų Amerikos širdies asociacijos gairėmis (20–22).

Širdies nepakankamumas, atsirandantis dėl kairiojo skilvelio (KS) disfunkcijos, įprastai klasifikuojamas pagal kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją (KSIF) į tris pagrindines kategorijas: su sumažėjusia, vidutine ir išsaugota išstūmimo frakcija. Kairiojo skilvelio ir dešiniojo skilvelio (DS) širdies nepakankamumas gali pasireikšti atskirai arba kartu. KS nepakankamumas yra dažna DS nepakankamumo priežastis, tad daugumai pacientų su DS nepakankamumu fiksuojama ir tam tikro lygio KS disfunkcija (22).

ŠN simptomų atpažinimas ir išsamios anamnezės surinkimas yra pagrindas nustatant ŠN diagnozę. Tai padeda įvertinti šios būklės ūmumą ir progresavimo greitį. Pacientams, sergantiems ūminiu dekompensuotu ŠN, būtina greita diagnostika ir gydymas. Be to, anamnezė dažnai suteikia svarbių užuominų apie būklės priežastį, o pagal patofiziologinius mechanizmus galima identifikuoti ir kylančius simptomus. Skysčių perteklius ir edema, dažnai asocijuojama su dusuliu, ortopnėja, skausmu kepenų projekcijoje. Sumažėjusi širdies išstūmimo galia pasireiškia bendru silpnumu ir nuovargiu (23).

Kai kurie fizinio ištyrimo požymiai širdies nepakankamumo atveju, nors ir nėra itin specifiški, gali būti kliniškai reikšmingi esant būdingiems ŠN simptomams. Visgi, dėl jų mažo jautrumo šių požymių nebuvimas nepaneigia širdies nepakankamumo diagnozės. Fizinio ištyrimo duomenys skiriasi ir nuo ŠN tipo. Pacientams, kurių KSIF išlikusi normali, specifiniai klinikiniai požymiai gali nepasireikšti. Tuo tarpu esant ryškiai širdies disfunkcijai vieni aiškiausių fizinio ištyrimo rodiklių yra širdies viršūnės trinksnio poslinkis, galopo ritmas ir padidėjęs kaklo venų spaudimas. (24) Fizinio ištyrimo tikslumas ŠN diagnostikoje įvertintas sisteminėje apžvalgoje, kurioje analizuoti 15 tyrimų duomenys, pacientams su įtariamu ŠN. Išklausomi papildomi širdies garsai buvo labai specifiški (99 %), bet turėjo mažą jautrumą (11 %). Didelis specifiškumas, lyginant su jautrumu, taip pat buvo nustatytas vertinant kardiomegaliją (85 ir 27 %), plaučių karkalus (81 ir 51 %), edemas (72 ir 53 %) ir padidėjusį kaklo venų spaudimą (70 ir 52 %) (23). Pagrindiniai požymiai rodantys didesnę širdies disfunkcijos sunkumą: sinusinė tachikardija ramybėje, mažas pulsinis spaudimas, prakaitavimas ir periferinė vazokonstrikcija. Sumažėjusi perfuzija dažniausiai pasireiškia vėsiomis, blyškiomis, kartais cianotiškomis galūnėmis.

Rekomenduojami pradiniai kraujo tyrimai įtariant ŠN (20–22):

- Natriuretiniai peptidai (BNP arba NT-proBNP). BNP koncentracija dažniausiai būna padidėjusi pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu su sumažėjusia kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF), tačiau esant išsaugotai KSIF, šie rodikliai neretai išlieka normos ribose. Todėl padidėjęs natriuretinio peptido lygis didina širdies nepakankamumo tikimybę, tačiau normali jo

koncentracija šios diagnozės visiškai neatmeta. Taip pat BNP padidėjimą gali lemti ir padidėjęs dešinėsios širdies spaudimas, inkstų disfunkcija ar poliligitumas.

- Širdies troponinas T, I – svarbūs žymenys įtariant ūminį dekompensuotą ŠN ir (arba) atmetant ūminio koronarinio sindromo diagnozę.
- Bendras kraujo tyrimas – padeda diferencinei diagnostikai ir gretutinių patologijų įvertinimui.
- Kraujo serumo elektrolitai, šlapimo rūgštis ir kreatininas – svarbūs vertinant bendrą paciento būklę ir galimus inkstų funkcijos sutrikimus, kurie gali lemti ar pasunkinti širdies nepakankamumą. Pradinis elektrolitų ir kreatinino įvertinimas taip pat būtinas pradedant ir parenkant tinkamą gydymo metodiką.
- D-dimerai – naudingi diferencinei diagnostikai dėl plaučių arterijos trombinės embolijos.
- Kepenų funkcijos tyrimai – reikalingi ne tik būklės įvertinimui, bet ir turi prognostinę reikšmę širdies nepakankamumu sergantiems pacientams.

Vienas dažniausių pradinių instrumentinių tyrimų – krūtinės ląstos rentgenograma – padeda atskirti ŠN nuo pirminės plaučių ligos, ypač pacientams, kurie skundžiasi dusuliu. Rentgenogramoje širdies nepakankamumui būdingais požymiais laikomi kardiomegalija, paryškėjęs plaučių kraujagyslių piešinys viršutiniuose segmentuose (angl. *cephalization*), Kerley B linijos, skystis pleuros ertmėje bei pakitęs širdies siluetas, leidžiantis įtarti struktūrinius ar funkcinius širdies pakitimus. Sisteminė apžvalga, apėmusi 15 tyrimų, atskleidė, kad krūtinės ląstos rentgenogramos duomenys buvo naudingi diagnozuojant ŠN su sumažėjusiu KSIF, ir pasižymėjo gana dideliu specifiškumu (83 %), nors jautrumas buvo ribotas (68 %) (23). Pacientų su išsaugota KSIF grupėje jautrumas vertinant kardiomegaliją mažesnis – 24 %, o skysčio pleuros ertmėje – 9 % (23). Kita vertus, specifika šiems požymiams buvo puiki (atitinkamai 96 ir 98 %).

Dauguma pacientų, sergančių širdies nepakankamumu su sumažėjusia išstūmimo frakcija, turi reikšmingų elektrokardiogramos (EKG) pakitimų (20). Normali EKG praktiškai paneigia kairiojo skilvelio sistolinės disfunkcijos tikimybę ir pasižymi gana dideliu jautrumu (89 %), tačiau turi ribotą specifiškumą (56 %) (23). EKG yra ypač svarbi diferencinei diagnostikai, nustatant ūminio ar anksčiau buvusio miokardo infarkto išemijos požymius.

Po klinikinio įvertinimo ir pradinių tyrimų rekomenduojama atlikti echokardiografiją. Nors vien echokardiograma negali galutinai patvirtinti ar atmesti širdies nepakankamumo (ŠN) diagnozės, ji yra itin reikšminga vertinant su ŠN susijusius struktūrinius ir funkcinius širdies pokyčius bei galimas etiologines priežastis, tokias kaip kairiojo skilvelio (KS) sistolinė ar diastolinė disfunkcija ar vožtuvų patologija. Nors nėra vieno echokardiografinio parametro, kuris būtų laikomas specifiniu ŠN diagnozei, daugumai pacientų sergančių šia būkle, būdingas bent vienas echokardiografinis pokytis. Kitas svarbus rodmuo, plaučių kapiliarų pleištinis slėgis (PKPS), kurį taip pat galima įvertinti echokardiografijos metu skaičiuojant santykį tarp audinių doplerio metu nustatyto ankstyvojo

mitralinio įtekėjimo greičio (E) ir mitralinio vožtuvo žiedo judesio greičio ankstyvoje diastolėje (e') (E/e') (25). E/e' santykis >15 atitinka PKPS >15 mmHg. Jei KSIF negalima tinkamai įvertinti echokardiografijos metu, gali būti naudojami alternatyvūs metodai: branduolinė ventrikulografija, vienfotonė emisijos kompiuterinė tomografija (SPECT), širdies magnetinio rezonanso tomografija (MRT) ar širdies kompiuterinė tomografija (KT). (26) Pacientui, turinčiam simptomų atitinkančių ŠN, ir PKPS ≥ 15 mmHg ramybėje arba ≥ 25 mmHg krūvio metu, diagnozė patvirtinama nepriklausomai nuo KSIF (20).

5. DIAGNOSTINIAI IŠŠŪKIAI

Kaip ir kitos sepsio sukeltos organų disfunkcijos, šios būklės sukeltas širdies nepakankamumas dažnai pasireiškia grįžtama miokardo disfunkcija (27, 28). Pirmas aiškus širdies nepakankamumo įtraukimas į sepsio diagnostikos kriterijus aprašytas 1967 m. McLean ir kitų naudojant sumažėjusį širdies indeksą (ang. *cardiac index*, ŠI) (29). 1984 m. Parker ir kt. septinę kardiomiopatiją aprašė kaip grįžtamą miokardo disfunkciją su sumažėjusia kairio skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF $<40\%$) bei padidėjusiu vidutiniu galiniu diastoliniu tūriu (30). Šiais laikais sepsiu sergantiems pacientams širdies nepakankamumas dažnai identifikuojamas panašiai – pagal sumažėjusią KSIF ir bendrą kairiojo skilvelio (KS) sistolinę disfunkciją, susijusią su KS išsiplėtimu ir/arba dešiniojo skilvelio (DS) nepakankamumu, nesant sąryšio su išeminiu įvykiu (3, 6).

Kadangi ši būklė įvairiuose tyrimuose apibrėžiama nevienodai, tai sukelia neaiškumų tiek klinikinėje praktikoje, tiek moksliniuose tyrimuose. Tokia diagnostinių kriterijų įvairovė riboja rezultatų palyginamumą ir įrodymais grįstų sprendimų priėmimą bei trukdo kurti vieningus gydymo algoritmus. Dauguma apžvalginių straipsnių ir ekspertų sutaria dėl prieš tai minėtų esminių širdies disfunkcijos sepsio metu ypatybių. Vis dėlto diskusijų objektu išlieka, ar izoliuotos kairiojo skilvelio (KS) diastolinė ir dešiniojo skilvelio (DS) disfunkcijos turėtų būti įtrauktos į septinės kardiomiopatijos apibrėžimą, taip pat – koks geriausias būdas šioms būklėms identifikuoti (31). Nors išskiriama, kad sepsio metu būtent kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija yra siejama su blogesnėmis išeitimis (32, 33). L'Heureux ir kt. siūlo naudoti tokius kriterijus SKMP diagnozuoti: 1) ūmi ir grįžtama širdies disfunkcija 7-10 dienų bėgyje; 2) difuzinis, paveikiantis abu skilvelius funkcijos sutrikimas (sistolinis ir/ar diastolinis) su sumažėjusiu širdies gebėjimu susitraukti; 3) kairiojo skilvelio dilatacija; 4) dingęs atsakas į katecholaminus ir skysčių terapiją; 5) kaip etiologijos priežastis atmestas ūminis koronarinis sindromas (34). Tačiau tai nėra visuotinai priimtos gairės. Tikslesnė širdies funkcijos diagnostika padėtų geriau identifikuoti pacientus, kuriems skysčių terapija ir hemodinamikos valdymas turėtų būti ypač atsargūs (35). O gydymo efektyvumą reikėtų vertinti nuolat, kad būtų galima užtikrinti savalaikę gydymo plano korekciją.

Kita svarbi problema, su kuria susiduriama norint objektyviai įvertinti širdies funkciją ir jos nepakankamumą sepsio metu, yra anksčiau minėtos kintančios prieškrūvio (angl. *preload*) ir pokrūvio

(angl. *afterload*) sąlygos. Toks kitimas lemia hemodinamikos pokyčius atsirandančius tiek dėl pačios ligos, tiek dėl taikomo gydymo. Įprastai sepsio metu, dėl padidėjusio kraujagyslių pralaidumo, vazodiliacijos ir kompensacinės tachikardijos, atsiranda santykinė hipovolemija, sumažėjęs veninis grįžimas į širdį, tad prieškrūvis ir pokrūvis sumažėja. Ligai progresuojant ir/arba taikant gydymą (pvz., skysčių infuziją ar vazopresorius), šios sąlygos greitai keičiasi – pokrūvis ir prieškrūvis gali išaugti dėl kompensacinės ar vaistų sąlygotos vazokonstrikcijos, padidėjusio cirkuliuojančio skysčių kiekio. Nors visos šios priemonės padeda stabilizuoti kraujospūdį bei pagerinti veninį grįžimą, per didelis skysčių tūris ir padidėjęs pasipriešinimas gali sukelti miokardo perkrovą, ypač jei kontraktilumas jau yra sutrikęs. Širdies inotropines savybes gerinantys medikamentai, taip pat pasižymi tam tikromis ypatybėmis – stiprėjant susitraukimo jėgai, išauga deguonies poreikis miokarde. Todėl vertinant SKMP būtina atsižvelgti į visus veiksnius, turinčius įtakos apkrovai. Be to, nėra aišku, kada tiksliai prasidėjus sepsiui pasireiškia ir širdies nepakankamumas, tad nuosekli širdies funkcijos diagnostika padėtų atpažinti kardiomiopatiją bei fiksuoti įvykusius pokyčius.

Be abejo, SKMP būtina diferencijuoti nuo kitų širdies funkciją veikiančių patologijų. Vienos jų, Takotsubo kardiomiopatija ir miokarditas. Takotsubo kardiomiopatija nors ir gali pasireikšti sergant sepsiui, tačiau dažniau apima regioninę disfunkciją ir galima atpažinti pagal specifinį kontraktiliškumo modelį, imituoiant „išpušto baliono“ vaizdą viršūnėje ir bazalinę hiperkineziją (6). Lyginant su miokarditu, septinės kardiomiopatijos atveju retai pasitaiko ryškus kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, o sistolinė funkcija paprastai visiškai atsistato (6). Be šių būklių, reiktų neužmiršti ir diferenciacijos nuo jau anksčiau turėtų gretutinių paciento širdies ir kraujagyslių sistemos ligų, kurios gali klaidinti ir apsunkinti diagnostiką. SKMP diagnostikai būtinas individualus, kompleksinis ir nuoseklus vertinimas.

6. ŠIRDIES NEPAKANKAMUMO DIAGNOSTIKA SEPSIO METU

Širdies nepakankamumą sepsio metu reiktų įtarti visiems pacientams, kuriems pasireiškia organų disfunkcija, ypač esant septiniam šokui arba kai yra reikalingas vazopresorių naudojimas (4, 7, 15). Kaip ir kiekvienos būklės įvertinimo pradžioje, be instrumentinių bei laboratorinių diagnostinių metodų, yra itin svarbu atkreipti dėmesį į patį klinikinį vaizdą. Požymiai dažnai pastebimi kartu su SKMP – širdies nepakankamumas gyvenimo anamnezėje, vėšios galūnės, hemodinaminis nestabilumas nepaisant vazopresorių, nereagavimas į prieškrūvio kitimus, širdies aritmijos, sumažėjusi maišyto veninio kraujo oksigenacija (36, 37).

6.1. Vaizdinimo metodai

Įprastas širdies nepakankamumo įvertinimas po anamnezės surinkimo ir fizinės apžiūros tęsiasi naudojant echokardiografiją, kuri laikoma „auksiniu standartu“ ŠN diagnostikoje (38). Šioje darbo dalyje bus apžvelgiami pagrindiniai vaizdinimo metodai, jų trūkumai bei pranašumai diagnozuojant

ŠN sepsio metu, neįtraukiant galimų apskaičiuoti funkcinį ir hemodinaminį rodiklių palyginimų. Apie juos „Funkciniai ir hemodinaminiai rodikliai“ dalyje.

6.1.1. Echokardiografija

Kaip minėta anksčiau, vienas dažniausiai naudojamų širdies vaizdinimo metodų – echokardiografija. Šis diagnostinis metodas yra ypač patogus, dėl savo mobilumo ir prieinamumo, leidžiančio atlikti ištyrimą realiuoju laiku tiesiai prie paciento lovos. Daugiausia paplitusi echokardiografijos forma yra dvimatė transtorakalinė echokardiografija (2D TTE). Jos metu ultragarso zondas dedamas prie skirtingų krūtinės ąstos ir viršutinės pilvo dalies vietų, siekiant vizualizuoti širdies kameras ir miokardą bei įvertinti KS sistolinę funkciją pagal jo dydį, sienelių judesius ir storį. TTE yra ypač veiksminga vertinant pacientus, turinčius nestabilią hemodinamiką arba kuriems yra pasireiškusį hipotenziją, kai įtariama, kad pagrindinė priežastis gali būti širdies funkcijos sutrikimas (39). Šiuo vaizdinimo metodu širdies būklę galima įvertinti tiek kokybiškai, tiek kiekybiškai. Kai KS sistolinė funkcija vertinama kokybiškai, ji vizualiai yra apibūdinama kaip normali, hiperdinaminė arba sutrikusi (angl. *depressed*). Kiekybiškai – skaičiuojama kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF).

Doplerio metodų integravimas su dvimatės echokardiografijos tyrimu leidžia įvertinti hemodinaminius parametrus, tokius kaip širdies indeksas (ŠI), minutinis tūris (ŠMT) ir smūginis tūris (ST). Šie rodikliai yra itin vertingi vertinant bendrą širdies funkciją ir jos gebėjimą palaikyti sisteminę kraujotaką. Kitas vertingas parametras – mitralinio žiedo judesys, kurį galima įvertinti naudojant M-mode echokardiografiją. Šis rodiklis atspindi kairiojo skilvelio išilginį susitraukimą, glaudžiai koreliuoja su smūginiu tūriu ir yra svarbus bendro kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos įvertinimui (40, 41). Patį mitralinio žiedo greitį galima įvertinti naudojant audinių doplerio echokardiografiją (angl. *tissue doppler echocardiography*, TDE) apikaliname vaizde. Atlikti tyrimai rodo stiprų ryšį tarp mitralinio žiedo greičio ir KSIF (42). TDE ypač jautriai reaguoja į KS kontraktiliškumo pokyčius, todėl yra naudingas metodas, kai vizualiai įvertinti širdies sienelės (endokardo) judesius yra sudėtinga (43).

Papildomai naudojamas echokardiografinis metodas – trimatė transtorakalinė echokardiografija (3D TTE). 3D vaizdai gaunami integruojant informaciją iš kelių 2D echokardiografijos (2DE) vaizdavimo plokštumų, todėl galima atlikti tūrinį KS funkcijos vertinimą. Vienas iš 3D TTE privalumų yra tas, kad nereikia tiksliai nustatyti vaizdo plokštumos padėties, kad būtų išvengta priekinio sutrumpėjimo ar geometrinio išsiskraipymo, todėl kamerų matavimai yra tikslesni. Dauguma tyrimų, kuriuose buvo tiesiogiai vertinamas 3D echokardiografijos (3DE) fiksuotas KSIF, rodo, kad 3DE metodas yra tikslesnis nei 2DE, kuriuo dažnai gaunami ne tokie tikslūs KS tūrių matavimai (44). Šis pranašumas įrodytas tiek atkuriamumo, tiek tikslumo požiūriu, atsižvelgiant į nepriklausomus metodus, tokius kaip širdies magnetinio rezonanso tomografija

(ŠMRT) (45, 46). Zhao ir kt. 2D echokardiografiją palygino su ŠMRT – rezultatai parodė, kad 2DE dažnai linkusi pervertinti kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją, ypač kai ši nukrenta žemiau 50 %, o dar ryškiau – kai ji sumažėja iki 35 % ar mažiau (47). Kadangi dauguma širdies nepakankamumo klinikinių rekomendacijų remiasi KSIF, vertinant 2DE svarbu atsargiai taikyti ribines vertes, ypač kai KSIF reikšmė yra mažesnė.

Svarbu nepamiršti ir kitų ultragarso vaizdinimo metodų, kurie, nors ir taikomi rečiau, tam tikrais atvejais gali būti itin naudingi. Vienas jų – transoezofaginė echokardiografija (TEE), kuomet ultragarso zondas yra įvedamas per stemplę. Dėl savo invazyvumo ši metodika retai naudojama pirminiam KSIF įvertinimui, tačiau TEE leidžia detaliau įvertinti užpakalines širdies struktūras ir suteikia geresnę vaizdo kokybę pacientams, turintiems nutukimą ar sergantiems plaučių ligomis.

6.1.2. Širdies magnetinio rezonanso tomografija

Širdies magnetinio rezonanso tomografija (ŠMRT) suteikia galimybę gauti didelės skiriamosios gebos širdies skerspjūvio vaizdus, todėl galima išsamiai ištirti širdies struktūras. ŠMRT dažnai naudojamas KS funkcijai įvertinti, kai kitų vaizdų rezultatai neaiškūs. Taikant įvairius metodus, įskaitant kinematografinį vaizdavimą ir miokardo audinių žymėjimą, galima tiksliai išmatuoti kairiojo skilvelio tūrį ir išstūmimo frakciją. Tačiau, nepaisant tikslumo, dėl savo reikalingumo bendradarbiauti su pacientu, magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas gali būti netinkamas nestabiliems pacientams dėl ilgesnio skenavimo laiko ir būtinybės sulaikyti kvėpavimą. ŠMRT tinka kaip diagnostinė priemonė pacientams, sergantiems antrine kardiomiopatija arba uždegimine širdies liga, nes turi unikalią galimybę nustatyti miokardo edemą, uždegimą ir difuzinę bei židininę fibrozę (48). Pirmieji du požymiai (edema ir uždegimas) yra ir septinės kardiomiopatijos bruožai, sutrikus KS sistolinei funkcijai (49). Ištyrus 15 pacientų su septiniu šoku, MRT rezultatai parodė, kad pacientams, kuriems buvo nustatyta sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, T1 ir T2 režimuose fiksuotas hiperintensinis signalas leidžiantis identifikuoti paveiktas uždegimo širdies zonas (49). Tačiau kai kurie tyrimai rodo, kad lyginant 64 eilučių kompiuterinę tomografiją (KT), dvimatę echokardiografiją ir trimatę echokardiografiją su magnetinio rezonanso tomografija, nenustatyta reikšmingo diagnostinio tikslumo skirtumo vertinant KS funkciją (50). MRT požymių sekimo bendros išilginės deformacijos (ang. *global longitudinal strain*, GLS) ir bendros cirkumferencinės deformacijos (ang. *global circumference strain*, GCS) rodikliai parodė aukštą koreliaciją su 2D/3D taškinio sekimo echokardiografija (51). Taigi MRT yra vertingas būdas kiekybiškai įvertinti globalią kairiojo skilvelio deformaciją pacientams, kurių echoskopinio vaizdo kokybė yra nepakankama.

6.1.3. Kompiuterinė tomografija

Širdies kompiuterinės tomografijos vaizdų gavimo procesas yra palyginti greitas. Taikomi greitai automatiniai metodai, skirti segmentinei ir bendrai širdies funkcijai analizuoti. Pasižymi geru tyrimo pakartojamumu ateityje. Naudojant šį metodą galima gauti tikslus 3D vaizdus, kurie gerai koreliuoja su kitais vaizdavimo būdais, tiek su ŠMRT, tiek echokardiografija. (50) Tačiau šio diagnostikos metodo trūkumai yra mažesnė laiko skiriamoji geba, kuri gali turėti įtakos tikslumui pacientams, kurių širdies susitraukimų dažnis didelis (52). Galimos radiacijos ir kontrastinės medžiagos sukeltos komplikacijos (53), reikalingas paciento transportavimas. Daugiau konkrečių duomenų apie kompiuterinės tomografijos panaudojimą sepsio diagnostikoje trūksta.

6.1.4. Invazinė kairiojo skilvelio ventrikulografija

Atliekant širdies kateterizaciją ar koronarografiją, invazinė kairiojo skilvelio ventrikulografija dažnai taikoma vertinant kairiojo skilvelio tūrį, išstūmimo frakciją bei regioninius sienelės judesius. Šiam tyrimui gali būti naudojami vienos arba dviejų plokštumų vaizdinimo metodai – pastarieji pasižymi didesniu tikslumu, tačiau sukelia didesnę radiacijos apkrovą pacientui. (54). Palyginti su neinvaziniais metodais, ventrikulografija dažnai pervertina KS tūrius ir KSIF (50, 55). Tai invazinis tyrimo metodas, kurio metu naudojama spinduliuotė, jodo kontrastinė medžiaga, be to, reikalinga kraujagyslinė prieiga, o šios procedūros šalutiniai reiškiniai - embolizacija, aritmijos ir kontrasto sukelta nefropatija. Kritinės būklės pacientams, sergantiems sepsiu, toks ištyrimas būtų sudėtingas. Nors neinvaziniai metodai šiuo metu dažnai pakeičia ventrikulografiją, ši procedūra vis dar gali būti naudinga, atliekant kartu su kitomis kateterizacijos procedūromis, siekiant efektyviai įvertinti kairiojo skilvelio funkciją be papildomo tyrimo poreikio.

6.1.5. Radionuklidinė ventrikulografija

Kai kitų vaizdinimo metodų duomenys apie skilvelių tūrius ir KSIF yra nepakankamai tikslūs ar patikimi, radionuklidinė ventrikulografija (RVG) tampa svarbiu diagnostikos įrankiu, leidžiančiu tiksliai įvertinti KSIF reikšmes (56). Ji įprastai taikoma pacientams, kuriems skiriama kardiotoksinė chemoterapija, skilvelių funkcijos vertinimui tiek prieš pradedant gydymą, tiek jo metu, siekiant laiku nustatyti galimą pažeidimą širdžiai (57). Kiekybiniam KSIF vertinimui RVG yra patikimas ir tikslus metodas, ypač lyginant su vizualiniu vertinimu naudojant 2D TTE. Taip pat įrodyta, kad RVG metu gauti KSIF duomenys yra patikimi net vertinant santykinai nedidelius jo pokyčius (58). Vis dėlto, šį metodą lyginant su ŠMRT, pastarasis pasižymi aukštesne vaizdo raiška, o 3D struktūrų atkūrimo galimybė leidžia tiksliau ir objektyviau įvertinti net ir nesimetriškus skilvelių pokyčius (59). Atliekant radionuklidinę ventrikulografiją, į veną suleidžiamas radioaktyvus žymeklis, todėl patiriama apšvita. Nors RVG tiksliai įvertina skilvelių dydį ir funkciją, jos naudojimas yra ribotas, nesuteikia išsamios informacijos apie vožtuvų ar miokardo ligas. Prieširdžių virpėjimas gali turėti

įtakos kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos KSIF apskaičiavimo tikslumui (56). Taip pat apie RVG taikymą sepsio metu informacijos trūksta.

6.1.6. Vienfotoninės emisijos kompiuterinės tomografijos miokardo perfuzijos vaizdavimas (SPECT-MPI)

SPECT-MPI dažnai taikomas vertinant išeminę širdies ligą, lyginant ramybės ir krūvio vaizdus, taip nustatant vainikinių arterijų ligą (60). Šis metodas leidžia įžvelgti ir bendras, ir regionines funkcinės charakteristikas, todėl galima ištirti KS tūrius, KSIF ir regioninius sienelių judesius (53, 58). SPECT-MPI yra glaudžiai susijęs su kitais vaizdinimo metodais, pavyzdžiui, MRT, nors gali pasitaikyti reikšmių svyravimų (44). Jo privalumai – pakartojamumas bei galimybė vienu metu, vienoje analizėje įvertinti ir perfuziją, ir funkciją (61). Tačiau neigiama šio tyrimo pusė – radiacijos poveikis ir sumažėjusios erdvinės skiriamosios gebos galimybės, ypač pacientams, turintiems mažas KS ertmes ar aritmijas (62).

1 lentelė. Vaizdinimo metodų palyginimas.

Metodas	Privalumai	Trūkumai	Galimybės	Tikslumas
2D Transtorakalinė echokardiografija (2D TTE)	Greitas, mobilus, neinvazinis, realaus laiko vaizdų vertinimas, tinkantis atlikti prie paciento lovos.	Ribotas vaizdų detalumas, ribota tikslumo kokybė esant nutukimui ar plaučių ligoms.	Sistolinės funkcijos vertinimas, hemodinamikos monitoravimas.	Vidutinis (priklauso nuo tyrimą atliekančio asmens).
3D Transtorakalinė echokardiografija (3D TTE)	Tikslesnis tūrinis vertinimas, sumažina geometrinių klaidų tikimybę.	Ilgesnė procedūra, didesni duomenų apdorojimo kiekiai.	Tūrinis ir regioninės disfunkcijos vertinimas.	Aukštas.
Transesofaginė echokardiografija (TEE)	Detalesnė užpakalinių širdies struktūrų vizualizacija, naudinga nutukusiems ir plaučių ligomis sergantiems pacientams.	Invazinis metodas, stemplės pažeidimo rizika.	Vožtuvų vertinimas, širdies ertmių detalus ištyrimas.	Aukštas.
Širdies magnetinio rezonanso tomografija (ŠMRT)	Aukšta erdvinė skiriamoji geba, tiksli KSIF ir deformacijos analizė.	Ilgas tyrimo laikas, pacientų judėjimo apribojimai, netinkamas nestabiliems pacientams.	Tikslus miokardo funkcijos ir struktūrų vertinimas	Labai aukštas.
Kompiuterinė tomografija (KT)	Greitas tyrimas, tikslūs 3D vaizdai, gera pakartojamumo kokybė.	Radiacijos poveikis, kontrastinės medžiagos	Greitas KS ir kraujagyslių	Vidutinis.

		komplikacijos, nepakankama laiko skiriamoji geba esant dideliame ŠSD.	vertinimas, kai MRT nėra tinkamas.	
Radionuklidinė ventrikulografija (RVG)	Tikslus KSIF įvertinimas, ypač naudinga gydymo stebėjimui.	Radiacijos poveikis, mažai informacijos apie vožtuvų ar miokardo patologijas.	Chemoterapijos sukelta kardiomiopatija, tinkamas kai netikslūs kiti vaizdinimo metodai.	Aukštas.
Ventrikulografija	Tikslus KS tūrio ir išstūmimo frakcijos nustatymas, naudojama kartu su kateterizacija.	Invazinis metodas, radiacijos poveikis, embolizacijos ir nefropatijos rizika.	Širdies kateterizacija, esant įtariamoms koronaropatijoms.	Aukštas.
Vienfotoninės emisijos kompiuterinė tomografija (SPECT-MPI)	Vieną metų vertina perfuziją ir funkciją, gera pakartojamumo kokybė.	Radiacijos poveikis, mažesnė erdvinė skiriamoji geba, tinka tik specifiniams atvejams.	Vainikinių arterijų ligos vertinimas, regioninių funkcijos sutrikimų analizė.	Vidutinis.

KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; KS – kairysis skilvelis; ŠSD – širdies susitraukimo dažnis; MRT – magnetinio rezonanso tomografija.

6.2. Funkciniai ir hemodinaminiai rodikliai

6.2.1. Kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos įvertinimas

6.2.1.1. Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF)

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija yra labiausiai žinomas klinikinis KS sistolinės funkcijos parametras. KSIF gali kiekybiškai nusakyti sistolės metu išstumiamo kraujo dalį, lyginant su galiniu diastoliniu tūriu. Be kiekybinio KSIF apskaičiavimo, klinikinėje praktikoje taip pat naudojami pusiau kiekybiniai metodai ir kokybiniai vertinimai. KSIF gali būti matuojama taikant Simpsono taisyklę arba KS frakcinį ploto susitraukimą KS vidurio taške. Tam gali būti panaudojama jau anksčiau minėtoji transtorakalinė širdies echokardiografija. Šis rodiklis dažnai naudojamas klinikiniuose bandymuose ir tyrimuose, todėl galimas lengvesnis klinikinių tyrimų ir literatūros apie širdies nepakankamumą lyginimas tarpusavyje. Kita vertus, KSIF reikšmės vertinimą apriboja tai, kad analizuojant skirtingais vaizdinimo būdais gautus duomenis, pavyzdžiui, atlikus echokardiografiją, širdies magnetinio rezonanso tomografiją ir kt., išstūmimo frakcijos vertės skiriasi (63). Tai priklauso ir nuo geros bei tinkamos atkartoti vaizdo kokybės tiksliai endokardo ribai sekti. Taikant dviejų plokštumų Simpsono diskų metodą gali būti sunku nuosekliai užfiksuoti tikslias plokštumas, o tai padidina paklaidos tikimybę dėl anatominių struktūrų sutrumpinimo (angl. *foreshortening*) (64). Todėl gali būti sudėtinga nustatyti vieningą kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) blogėjimo

ribą ir sukurti universalias gaires, jei nėra aiškiai apibrėžtas konkretus ir vieningai taikomas matavimo metodas.

Prie objektyvaus KSIF nustatymo neprisideda ir tai, jog širdies gebėjimas susitraukti kinta dėl skysčių būklės (prieškrūvio) bei kraujagyslių pasipriešinimo (pokrūvio) įtakos, todėl vien tik KSIF negali patikimai prognozuoti būklės sepsio metu dėl priklausomybės nuo šių sąlygų (65–67). Jau XX a. pabaigoje buvo pastebėta, kad tokios pačios KSIF reikšmės gali atitikti skirtingus KS inotropinius gebėjimus (68). Tad nors išstūmimo frakcija gali būti normos ribose, tačiau pradėjus skirti vazopresorių infuziją ir kartojant matavimus, KSIF sumažėja. Sumažėjęs pokrūvis ir vazoplegija maskuoja širdies disfunkciją.

Tyrimai su mechaniniu būdu ventiliuojamais septinio šoko pacientais parodė, kad KSIF ir kairiojo skilvelio išstūmimo trakto greičio-laiko integralės reikšmės atvirkščiai koreliuoja su sisteminiu kraujagyslių pasipriešinimu (angl. *systemic vascular resistance*, SRV) (69). Tame pačiame tyrime SKMP sunkumui įvertinti buvo pasitelkta ir pokrūviui koreguota išstūmimo frakcija – tai santykis tarp išmatuotos ir prognozuojamos KSIF, leidžiantis atskirti tikrąją miokardo disfunkciją nuo pokyčių, nulemtų hemodinaminių sąlygų. Pagal šį rodiklį SKMP suskirstyta į tris sunkumo lygius: lengvas sutrikimas – KSIF yra 90 % arba daugiau, vidutinis sutrikimas – nuo 80 % iki 89 %, sunkus sutrikimas – KSIF yra mažiau nei 80 % (69). Toks koreguotas KSIF vertinimas galėtų būti objektyvesnė priemonė būklės sunkumui įvertinti.

Analizuojant literatūros duomenis, kuriuose echokardiografiškai vertinta KSIF pastebėta, kad reikšmingai didesnis mirtingumas ligoninėje pasireiškė tiek turintiems sunkią kairiojo skilvelio sistolinę disfunkciją ($KSIF < 25\%$), tiek kurių KSIF hiperdinaminė ($KSIF \geq 70\%$) (70, 71). Kita retrospektyvinė studija taip pat gavo panašius rezultatus – didesnį mirtingumą pacientų grupėje, kurių KSIF hiperdinaminė, tačiau tiems, kurių KSIF buvo mažesnė tokių rezultatų nestebėta (72). Mažesnis KSIF buvo susijęs su ligonių gretutinėmis kardiovaskulinėmis ligomis, o hiperdinaminė KSIF atvirkščiai proporcinga sumažėjusiam sisteminiam kraujagyslių pasipriešinimui (72, 73). Tačiau metaanalizėje, vertinusioje ryšį tarp KSIF ir išgyvenamumo sepsio metu, reikšmingos asociacijos su KSIF pokyčiais nenustatyta (66). Įdomu tai, kad Muehlberg ir kt. tyrime, kuriame dalyvavo vos 15 pacientų, visi mirusieji turėjo išsaugotą KSIF, tuo tarpu tarp pacientų, kurių KSIF buvo sumažėjusi, mirė tik vienas (49). Šiuos neatitiktumus tyrimų rezultatuose gali paaiškinti, kad ne visuose juose buvo atsižvelgta į besikeičiančias prieškrūvio ir pokrūvio sąlygas, taip pat ar KSIF vertintas ir apskaičiuotas vienodomis metodikomis. Taigi KSIF nėra idealus rodiklis vienareikšmiškai įvertinti širdies nepakankamumą, o sistolinė funkcija turėtų būti vertinama jau pradėjus taikyti širdies ir kraujotakos sistemas veikiančius medikamentus, siekiant atmesti prieškrūvio ir pokrūvio sukeltą įtaką (74).

6.2.1.2. Slėgio kilimo greitis

Slėgio kilimo greičio (dP) matavimas per tam tikrą laiką (dt) izovolumetrinėje kontrakcijos fazėje taip pat naudojamas kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos vertinimui. Šis matavimas gali būti atliekamas dviem būdais. Pirmasis – neinvazinis metodas, naudojant mitralinės regurgitacijos srovę ir ištisinės bangos (angl. continuous wave) doplerio spektrą. Šis metodas gali būti atliekamas, kai KSIF yra normali arba beveik normali, bet nėra pakankama KS funkcijos vertinimui. Tačiau, nors dP/dt matavimas yra vertinga neinvazinė priemonė miokardo kontraktilumui įvertinti, šis metodas gali būti taikomas tik pacientams su vožtuvų regurgitacija, tad tai yra specifinis ir riboto pritaikomumo metodas.

Kitas diagnostikos būdas – invazinis metodas, kurio metu tiesiogiai matuojamos kairiojo skilvelio (KS) spaudimo ir aortinio kraujospūdžio kreivės. Eksperimentiniame tyrime su gyvūnais, modeliuojant septinį šoką, buvo nustatyta, kad po skysčių infuzijos ir vazopresorių taikymo dP/dtmax reikšmė reikšmingai padidėjo. Šis padidėjimas išliko net ir pakoregavus pagal galinį diastolinį tūrį (GDT) (75). Taigi, tai rodo, ne tik tūrinio kraujo sugrąžinimo efektą, bet ir realų širdies gebėjimo susitraukti pagerėjimą reanimacinės terapijos metu. Tačiau, nors dP/dtmax vertė padidėjo po gydymo, širdies autonominė kontrolė išliko sutrikusi. Buvo stebėtas sumažėjęs širdies ritmo kintamumas ir barorefleksų jautrumas (75), tad padidėjęs dP/dtmax po gydymo gali reikšti ne tik širdies kontraktilumo atsigavimą, bet ir kompensacinę simpatinę perkrovą. Net ir esant pagerėjusiems hemodinamikos rodikliams, širdis gali likti pažeidžiama dėl nuolatinio simpatinės nervų sistemos aktyvumo. Kitas tyrimas, atliktas su kiaulių modeliais, taip pat patvirtino, kad dP/dtmax, išmatuotas pagal aortos kraujospūdį, gali būti naudingas KS kontraktilumo vertinimui, tačiau tik tada, kai prieškrūvio įtaka yra minimali (pulso spaudimo variacija < 11 %) (76). Norint visapusiškai įvertinti slėgio kilimo dP/dt vertę SKMP diagnostikoje trūksta daugiau duomenų ir klinikinių tyrimų su sergančiais asmenimis.

6.2.1.3. Taškų sekimo echokardiografijos parametrai

Audinių doplerio (ang. *Tissue Doppler imaging*, TDI) ir taškų sekimo echokardiografijos (ang. *speckle-tracking echocardiography*, STE) panaudojimas ir galimybės yra populiarėjančios bei daug žadančios. Naudojant TDI ir STE galima tiesiogiai nustatyti miokardo deformaciją ir deformacijos greitį. Tokie metodai leidžia nuodugniai įvertinti įvairius miokardo susitraukimo komponentus, įskaitant išilginį, radialinį ir žiedinį (angl. *circumferential*) susitraukimą, taip suteikdami išsamesnį ir tikslesnį širdies funkcijos vaizdinimą. TDI metodas yra panašus į tradicinį doplerio ultragarsinį tyrimą kraujo tėkmei vertinti, naudojant ultragarso bangų dažnių poslinkius miokardo greičiui apskaičiuoti. Šis metodas yra gana universalus ir plačiai taikomas, tačiau turi ir tam tikrų ribotumų. Juo sudėtinga aiškiai atskirti aktyvų miokardo susitraukimą nuo pasyvaus judesio, kuris gali būti nulemtas randinio audinio ar lokalaus tempimo. Be to, netikslus ultragarso bangų kritimo kampas gali turėti įtakos

skaičiavimų tikslumui, taip sumažindamas vertinimo patikimumą. Dėl šių kliūčių STE yra pranašesnis už TDI kiekybiniam KS sistolinės funkcijos vertinimui (77). Analizuojant išilginę miokardo skaidulų deformaciją kairiajame prieširdyje, STE pasitarnauja kaip vaizdinimo metodas, leidžiantis įvertinti ne tik KS deformaciją, tačiau ir kairiojo prieširdžio funkciją (78).

Labiausiai naudojamas STE parametras – bendros išilginės deformacijos (angl. *global longitudinal strain*, GLS) skaičiavimas. Tai nuo pokrūvio ir nuo vaizdinimo kampo nepriklausomas matas, kuris gali nustatyti ankstyvą KS sistolinės funkcijos sutrikimą bei rodo koreliaciją su mirtingumu sunkaus sepsio ir septinio šoko atvejais (66, 77-79). GLS seka KS ilgio ir jo kontraktiliškumo pokytį širdies susitraukimo ciklo metu bei yra jautresnis nei KSIF nustatant KS pokyčius pacientams, patyrusiems septinį šoką (80). GLS hipokinezijos pokyčius rodo 70 % pacientų, palyginus su 32 % naudojant KSIF (73). Remiantis Fu ir kt., sepsio ar septinio šoko metu pasireiškianti miokardo disfunkcija – pavyzdžiui, sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) arba mažiau neigiamas globalinis išilginis deformacijos rodiklis (GLS) – yra susijusi su miokardo pažeidimu (81). Vallabhajosyula ir kt. atlikta sisteminė apžvalga, kurioje nustatyta, kad GLS reikšmė mažesnė nei – 13 % geriausiai prognozuoja mirtingumą pacientams intensyvios terapijos skyriuje, pasižymėdama aukšta jautrumo ir specifiškumo pusiausvyra (AUC: 0,79) (82). Toje pačioje sisteminėje apžvalgoje pastebėta, kad pacientams, kuriems nustatytas padidėjęs troponino kiekis, didesni GLS rodikliai pasireiškė dažniau. Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas tyrimas parodė, jog bendrą išilginę deformaciją galima naudoti ir kaip prognostinę reikšmę. Nenormalus bendros išilginės deformacijos (GLS) rodiklis gali būti ankstyvas požymis, rodantis kairiojo skilvelio funkcijos blogėjimą net ir tais atvejais, kai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) yra grįžusi į normalias vertes (83). Nors TDI klinikinis vaidmuo sergant septine kardiomiopatija nenustatytas, GLS gali būti vertinga papildoma priemonė klinikinėje praktikoje greta KSIF.

6.2.1.4. Mitralinio žiedo sistolinis greitis

Sistolinė funkcija taip pat gali būti vertinama apskaičiuojant didžiausią mitralinio žiedo greitį (S') naudojant TDI arba matuojant mitralinio žiedo plokštumos sistolinį judesį (angl. *mitral annular plane systolic excursion*, MAPSE) M-mode režime. Mitralinio žiedo sistolinis greitis yra svarbus prognostinis veiksnys širdies nepakankamumu sergantiems asmenims (84), ir pasižymi santykinio nepriklausomumu nuo pokrūvio (73). Vis dėlto S' matavimą gali riboti keli veiksniai: jis priklauso nuo vaizdinimo kampo, yra vienakryptis ir vienmatis, todėl kritiškai sergantiems pacientams šio parametro vertinimo galimybės dažnai būna ribotos (73).

Chawla ir kt. retrospektyvinėje analizėje išnagrinėjo sepsiui sergančių 2519 pacientų duomenis bei lygino mitralinio S' ir KSIF rodiklius. Nors tiek mitralinio S', tiek KSIF rodikliai atspindi kairiojo skilvelio sistolinę funkciją, tačiau tarp jų rasta vidutinio stiprumo koreliacija. (85) Tad galima manyti,

jog jie atspindi skirtingus širdies funkcijos aspektus, o tai ypač svarbu vertinant pacientų būklę. Skirtingai nei KSIF, kur ir mažos, ir didelės reikšmės rodo didesnę mirtingumo riziką, S' – vertei esant didesnei, rizika didesnė. Tačiau yra tyrimų, kurie teigia, kad S' reikšmė prognozuojant mirtingumą yra ribota (86).

Ieškant alternatyvių rodiklių, vienas iš paprastų, tačiau informatyvių parametrų yra MAPSE – mitralinio žiedo judėjimo sistolės metu į širdies viršūnę matas, atspindintis kairiojo skilvelio išilginio susitraukimo funkciją. Mercado ir kt. savo studijoje lygino MAPSE, mitralinės S bangos greičio ir kairiojo skilvelio išilginės sienelės trumpėjimo rodiklius (87). Gauti duomenys parodė, kad pertvaroje išmatuotas MAPSE buvo geriausias prognozės veiksnys kairiojo skilvelio sistolinei disfunkcijai nustatyti. MAPSE reikšmė $< 1,2$ cm nustatė skilvelio disfunkciją 87 % pacientų, net tais atvejais, kai 60 % pacientų kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija išliko normos ribose (87). MAPSE diagnostinis ir prognostinis patikimumas pasitvirtina ir kitų širdies funkciją veikiančių būklių metu – kai kuriais atvejais šis rodiklis netgi pranoko KSIF (88). Be to, MAPSE sumažėjimas dažnai pastebimas anksčiau nei KSIF pokyčiai, taigi jis gali būti jautresnis ankstyvam širdies disfunkcijos nustatymui (88). Havaladar ir kt. tyrimo rezultatai parodė, kad MAPSE turi gerą diagnostinę vertę (AUC: 0,822), kai naudojamas atskirai arba kartu su APACHE II skale (AUC: 0.95), pranokstant kitus echokardiografinius parametrus (89). Tad MAPSE gali būti praktiškas metodas kasdienei klinikinei praktikai dėl savo paprastumo ir prieinamumo.

6.2.1.5. Frakcinis sutrumpėjimas

Dar vienas metodas, padedantis įvertinti skilvelių sistolinę funkciją, yra frakcinis sutrumpėjimas (angl. *fractional shortening*, FS). FS yra ganėtinai senas metodas, kuriuo matuojamas kairiojo skilvelio sistolinio skersmens sumažėjimas procentais, paprastai naudojant M-mode arba 2D transtorakalinę echokardiografiją. Nustatyta, kad dešiniojo skilvelio linijiniai FS rodikliai yra lygiagretūs dešiniojo skilvelio išstūmimo frakcijai, išmatuotai širdies ir kraujagyslių magnetinio rezonanso tomografijos metu (90). Yamaguchi ir kt. duomenys rodo, kad DS ištekėjimo trakto frakcinis sutrumpėjimas atspindi abiejų skilvelių funkcijos sutrikimo sunkumą pacientams, sergantiems kairiojo skilvelio disfunkcija (91). Nors FS apskaičiuoti nesunku, jo tikslumas vertinant KS sistolinę disfunkciją paprastai apsiriboja atvejais, susijusiais su globaliu sistoliniu sutrikimu. Blixt ir kt. nuosekliai išanalizavo KS išilginės sienelės frakcinį sutrumpėjimą (92). Tai – MAPSE (žiedo poslinkis) padalintas iš kairiojo skilvelio ilgio. FS parodė stiprią koreliaciją su kairiojo skilvelio išilginiu deformacijos rodikliu, kuris laikomas jautresniu už KSIF skilvelio funkcijai ištirti (92), tačiau jo įvertinimas sudėtingas ir priklauso nuo gaunamų vaizdų kokybės.

6.2.2. Kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos įvertinimas

Širdies paslankumą (angl. *compliance*) – apibrėžia jos gebėjimas atsipalaiduojant prisipildyti krauju. Tad diastolė yra itin svarbi širdies ciklo dalis. Sergant septine kardiomiopatija ir progresuojant diastolinei disfunkcijai, didėja kairiojo skilvelio galinis diastolinis spaudimas, o tai savo ruožtu lemia padidėjusį plaučių kapiliarų pleištinį spaudimą. Šie hemodinaminiai pokyčiai, paveikdami tiek dešiniąją širdies pusę, tiek periferines kraujagysles, gali lemti plaučių ir periferinių audinių edemos vystymąsi. Be to, nustatytas reikšmingas ryšys tarp didesnio infuzinių skysčių kiekio ir dažnesnio diastolinės disfunkcijos pasireiškimo (93, 94). Svarbu pažymėti, kad septiniu šoku sergantiems pacientams kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija gali būti siejama su didesniu mirtingumu intensyviosios terapijos skyriuje (95, 96). Diastolinė disfunkcija dažniausiai vertinama analizuojant mitralinio vožtuvo kraujotakos greičius ankstyvosios (E) ir vėlyvosios (A) diastolės metu bei apskaičiuojant jų santykį (E/A). Taip pat dažnai taikomas audinių doplerio vaizdavimas (TDI), leidžiantis įvertinti miokardo judėjimo greitį (e').

6.2.2.1. Mitralinio žiedo judesio greitis

Siekiant įvertinti bendrą diastolinę funkciją, TDI metu yra matuojami šoniniai bei šalia pertvaros esantys mitralinio žiedo kraštai, taip apskaičiuojant mitralinio vožtuvo žiedo judesio greitį ankstyvoje diastolėje (e'). Jis gali būti matuojamas ties pertvarine arba ties šonine mitralinio žiedo dalimi (97). Šoninė e' banga mažiau jautri prieškrūvio pokyčiams nei pertvarinė, kuri gali pervertinti diastolinės disfunkcijos sunkumą (96). Todėl šoniniai matavimai dažnai laikomi patikimesniais, kai reikia tiksliai nustatyti diastolinę funkciją, ypač esant hemodinaminiams svyravimams. Pertvarinė dalis turi savų privalumų - yra arčiau centro, tad ją lengviau užfiksuoti. Mažesnės e' reikšmės rodo blogesnę diastolinę funkciją.

Ankstyvosios diastolės metu matuojamo kraujo tėkmės greičio per mitralinę vožtuvą (E) ir mitralinio vožtuvo žiedo greičio santykis (E/e') glaudžiai koreliuoja su kairiojo prieširdžio spaudimu (atitinkančiu plaučių kapiliarų pleištinį spaudimą), o didesnės šio santykio vertės atspindi padidėjusį slėgį. Tačiau sunkaus širdies nepakankamumo atvejais buvo nustatyta, kad STE matuojama didžiausia išilginė prieširdžio deformacija yra patikimesnis pleištinio plaučių spaudimo rodiklis, lyginant su E/e' santykiu (98). E/e' santykis, mažesnis nei 8, rodo normalų prisipildymo slėgį, o didesnis nei 14 – per didelį. Šis santykis ypač naudingas vertinant pacientus su tachikardija ar prieširdžių virpėjimu, taip pat diagnozuojant širdies nepakankamumą su išlikusia išstūmimo frakcija (25).

Lanspa ir kt. atliko tyrimą, kuriame, naudojant e' bangos greitį ir jo santykį su pritekėjimo greičiu, nustatė, kad net 87 % pacientų, sergančių sepsiu, turi diastolinę disfunkciją. Tyrėjai pasiūlė aiškius kriterijus šiai būklei vertinti: sumažėjęs e' bangos greitis (<8 cm/s) ir E/e' santykis, suskirstytas į tris kategorijas – ≤ 8 , nuo 8 iki 13 ir ≥ 13 (99). Ši supaprastinta metodika leidžia greičiau identifikuoti pacientus su diastoline disfunkcija, ypač esant sunkiam septiniam šokui. Sanfilippo ir kt. atliktoje

meta analizėje, kurioje nagrinėti 16 tyrimų, kuriuose dalyvavo iš viso 1507 pacientai, sergantys sunkiu sepsiu ir (arba) septiniu šoku, nustatė, jog tiek sumažėjęs e' , tiek padidėjęs E/e' buvo statistiškai reikšmingai susiję su didesniu mirtingumu (96). Kai kurių tyrimų duomenimis E/e' AUC: 0,67 (89). Tačiau E/e' ir e' kaip prognostinė reikšmė dar vis yra diskutuotina. Naudojant šio santykio matavimą pacientams, kuriems yra didelė sistolinė disfunkcija, rezultatus gali būti sunku vertinti objektyviai. Kitos būklės, tokios kaip konstriktinis perikarditas, mitralinio vožtuvo disfunkcija, mitralinio žiedo kalcifikacija taip pat lemia, kad E/e' santykis gali būti netikslus (100). Tokiais atvejais kiti rodikliai, kaip įtekėjimo greitis arba izovolumetrinis atsipalaidavimo laikas (IVRT), kartais gali padėti geriau nustatyti užsipildymo slėgius (81,101).

6.2.2.2. Įtekėjimo greitis ir izovolumetrinis atsipalaidavimo laikas

Mitralinio įtekėjimo greitis ir izovolumetrinis atsipalaidavimo laikas (ang. *isovolumic relaxation time*, IVRT) yra svarbūs kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos rodikliai, vertinami doplerio echokardiografijos metu iš viršūninio keturių kamerų vaizdo. Normalus mitralinio įtekėjimo modelis apima ankstyvąjį (E) ir vėlyvąjį (A) diastolinį užpildymą, o IVRT – išmatuotas laikas tarp aortos vožtuvo užsidarymo ir mitralinio vožtuvo atsidarymo. Pakitę pritekėjimo modeliai gali būti skirstomi į tris tipus: sutrikusio atsipalaidavimo (būdingas sumažėjęs E greitis, E/A santykis <1), „pseudonormalus“ ($E/A >1$, bet <2) ir restriktinis prisipildymas ($E/A \geq 2$) (102). Sepsio metu diastolinės funkcijos sutrikimai dažnai susiję su miokardo pažeidimu ir hemodinaminiu nestabilumu, todėl šių parametų vertinimas tampa ypač svarbus. Dėl citokinų sukkelto uždegimo ir mikrocirkuliacijos sutrikimų gali padidėti prieškrūvis ir sutrikti miokardo atsipalaidavimas, o tai lemia prailgėjusį izovoluminės relaksacijos laiką (IVRT) bei pakitusį E/A santykį. Mitralinio prisipildymo greičiams ir jų laiko parametrus daro įtaką ir kiti svarbūs veiksniai, tokie kaip širdies susitraukimų dažnis, kairiojo skilvelio gebėjimas atsipalaiduoti, prieširdžių spaudimas, skilvelių tarpusavio sąveika, taip pat mitralinio vožtuvo patologijos ir aortos regurgitacija (101).

6.2.3. Dešiniojo skilvelio funkcijos įvertinimas

Pagrindinė įgyto dešiniojo skilvelio (DS) funkcijos sutrikimo priežastis paprastai būna spaudimo ir (arba) tūrio perkrova. Septinė kardiomiopatija taip pat turi įtakos dešiniajam skilveliui, tačiau neaišku, kaip dažnai pasireiškia DS nepakankamumas. Su sepsiu susijęs DS sutrikimas turi multifaktoriinę etiologiją. Ūminis *cor pulmonale* gali atsirasti ir dėl hipoksemijos, hiperkapnijos, ir dėl mechaninės invazinės ventiliacijos sepsio metu, ypač kai kartu yra ir ūminis respiracinis distreso sindromas (103, 104). DS disfunkcijai nustatyti dažniausiai naudojami Amerikos echokardiografijos asociacijos (ASE) kriterijai: DS frakcijos ploto pokytis (ang. *fractional area change*, FAC) $<35\%$, triburio žiedo sistolinis judesys (angl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*, TAPSE) $<16\text{ mm}$ ir triburio žiedo sistolinis šoninis greitis (TDI Str' banga) $<15\text{ cm/s}$ (105).

2021 m. paskelbtoje metaanalizėje buvo analizuotas ryšys tarp DS disfunkcijos ir mirštamumo tarp pacientų, sergančių sepsiu ar septiniu šoku. Dešimties tyrimų (1373 pacientai) duomenys atskleidė, kad DS disfunkcija pasireiškė maždaug 35 % pacientų. Įdomu tai, kad nors šiems pacientams dažniau reikėjo ūmios hemodializės, mechaninė ventiliacija jiems buvo taikoma rečiau (36). Kitų tyrimų duomenimis, DS funkcijos sutrikimai buvo dar dažnesni – stebėti net 50 % pacientų, sergančių sunkiu sepsiu ar septiniu šoku (96, 99). Panašūs rezultatai gauti ir Mayo klinikos tyrime, kuriame iš 1757 pacientų DS disfunkcija buvo nustatyta 214 pacientų (55 %): iš jų 100 turėjo izoliuotą DS disfunkciją, o 114 – tiek DS, tiek KS disfunkciją. Šis tyrimas taip pat parodė, kad izoliuota DS disfunkcija buvo nepriklausomas blogesnės vienerių metų išgyvenamumo prognozės veiksnys, tačiau abiejų skilvelių disfunkcija reikšmingos įtakos ilgalaikiam išgyvenamumui neturėjo (106). Taigi DS disfunkcija laikoma svarbiu trumpalaikio ir ilgalaikio mirštamumo rizikos veiksniu, todėl šios būklės atpažinimas ir įvertinimas yra svarbus prognozuojant sepsiu ir septiniu šoku sergančių pacientų baigtį (36,107,108). Tad net po ūminės ligos fazės ir pasveikimo svarbu atlikti savalaikį abiejų širdies skilvelių funkcijos vertinimą bei užtikrinti nuolatinę priežiūrą ir stebėseną.

Vieillard-Baron ir kt. pastebėjo, kad DS nepakankamumas dažniau pasireiškė pacientams, patiriantiems septinį šoką, ir buvo susijęs su blogesniu atsaku į skysčių terapiją, net esant ryškiam pulsinio spaudimo svyravimui (angl. *pulse pressure variation*) (109). Šiame tyrime DS nepakankamumas buvo apibrėžtas kaip DS išsiplėtimas (DS/KS galinio diastolinio ploto santykis $> 0,6$) kartu su padidėjusiu centriniu veniniu spaudimu ($CVS \geq 8$ mmHg). Vertinant pagal triburio žiedo sistolinio judesio (TAPSE) rodiklį, tarp pacientų su DS nepakankamumu ir tų, kurie jo neturėjo, tyrėjai nepastebėjo reikšmingų skirtumų tarp šių grupių (109).

Naudojant STE metodą, DS laisvosios sienelės deformacija (angl. *free wall strain*) buvo susieta su blogesne ilgalaikė prognoze – tyrimo duomenimis, 6 mėnesių mirtingumas siekė iki 48 % (110). Vis dėlto, kitame tyrime, nors taip pat buvo taikytas STE metodas DS funkcijai vertinti, jo prognostinė reikšmė mirtingumo prognozėje nebuvo statistiškai reikšminga (107). Dešiniojo skilvelio deformacijos matavimas naudojant STE gali padėti įvertinti subtilius DS funkcijos pokyčius. Tačiau ryšys tarp šio metodo rezultatų ir įprastinių rodiklių (tokių kaip TAPSE, FAC) išlieka gana silpnas. Tad reikalingi papildomi tyrimai, kurie galėtų padėti išsiaiškinti, ar DS funkcijos sutrikimą pirmiausia lemia pakitusi hemodinaminė apkrova, ar pats miokardo pažeidimas (96,107).

Naudojant audinių doplerio echokardiografiją galima išmatuoti ir dešiniojo skilvelio sistolinį miokardo greitį (angl. *right ventricular systolic myocardial velocity*). RV-Sm laikomas jautriu ir ankstyvu dešiniojo skilvelio sistolinės funkcijos sutrikimo parametru, kuris gali atskleisti miokardo pažeidimą dar prieš pasireiškiant ryškesniems klinikiniais simptomams ar pokyčiams įprastiniuose echokardiografiniuose rodikliuose, tokiuose kaip TAPSE ar FAC. Šis parametras (RV-Sm) kartu su

E' yra svarbūs sepsių sergančių pacientų trumpalaikės prognozės rodikliai, šie matavimai buvo reikšmingai didesni išgyvenusiems pacientams, lyginant su neišgyvenusių grupę (111, 112).

6.2.4. Hemodinamiką atspindintys parametrai

6.2.4.1. Širdies minutinis tūris ir širdies indeksas

Širdies nepakankamumo patogenezė dažniausiai aiškinama remiantis hemodinaminių parametų analize. Tam gali būti taikoma dešinėsios širdies kateterizacija, kuri laikoma vienu tiksliausių metodų širdies funkcijai įvertinti (113). Tačiau klinikinėje praktikoje, ypač gydant kritiškai sergančius pacientus, plačiausiai naudojamas neinvazinis metodas – echokardiografija. Taigi, daugelį hemodinamiką vertinančių parametų galima išmatuoti taikant tiek plaučių arterijos kateterizaciją termodiliucijos būdu, tiek ir ultragarsu, reikšmingų skirtumų tarp šių metodų nepastebėta (114).

Pacientams, kuriems pasireiškia širdies ir kraujagyslių sistemos funkcinis nestabilumas, klinikinis fenotipas dažnai vertinamas matuojant ŠMT, kuris yra vienas iš kelių hemodinaminių parametų, gaunamų atliekant DŠK. Širdies minutinis tūris turi tiesioginę priklausomybę nuo bendro organizmo deguonies poreikio ir yra apibrėžiamas kaip kraujo kiekis, kurį širdis perpumpuoja per minutę. Vertinamas ir kitas parametras – širdies indeksas (ŠI), kuris rodo ŠMT kiekį, tenkantį vienam kūno paviršiaus ploto kvadratiniam metrui, taip padedant įvertinti širdies funkciją, atsižvelgiant į paciento kūno dydį. Kai organizmas patiria fiziologinį stresą, ŠMT linkęs didėti, taip užtikrinant pakankamą audinių aprūpinimą deguonimi (115). Dėl septinio šoko dinamiškumo ŠMT gali būti ankstyvas pablogėjimo požymis, pasireiškiantis dar prieš hipotenzijos atsiradimą (116).

Šie hemodinaminiai parametrai priklauso nuo kairiojo skilvelio (KS) sistolinės funkcijos ir apskaičiuojami remiantis smūginio tūriu (ST). Formulės yra šios: $\text{ŠMT} = \text{ST} \times \text{širdies susitraukimų dažnis (ŠSD)}$; $\text{ŠI} = \text{ŠMT} / \text{kūno paviršiaus plotas}$. Smūginis tūris dažniausiai apskaičiuojamas termodiliucijos būdu, naudojant plaučių arterijos kateterizaciją (PAK), tačiau kaip ir minėta anksčiau, taip pat gali būti vertinamas echokardiografiškai. Naudojant TTE matuojamas kairiojo skilvelio ištekėjimo trakto diametras ir greičio-laiko integralas. Tiek ŠMT, tiek ŠI parametų patikimumas mažėja, jei pasireiškia dideli hemodinaminiai pokyčiai (117, 118). Naudojant ŠMT ar ŠI kaip nepriklausomus rodiklius ligos būklei įvertinti, būtina atsižvelgti į reikšmingus pokyčius, kurie atspindėtų realų širdies funkcijos pagerėjimą ar pablogėjimą. Padidėjęs ŠMT po skysčių terapijos gali atspindėti tik padidėjusį prieškrūvį, o ne tikrąjį miokardo funkcijos pagerėjimą, todėl šį rodiklį būtina vertinti kartu su kitais širdies funkcijos parametrais. Šie rodikliai gali suteikti ribotą informaciją apie hemodinaminio nestabilumo ir kraujotakos šoko mechanizmus, taip pat jų atsaką į gydymą (119). Taip yra todėl, kad širdies minutinis tūris (ŠMT) gali kisti veikiamas nuolat besikeičiančių fiziologinių veiksnių, tokių kaip širdies susitraukimų dažnis, sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas

(angl. *systemic vascular resistance*, SVR) ir cirkuliuojančio kraujo tūris. Ypač sudėtinga tiksliai įvertinti ŠMT esant nereguliariam širdies ritmui.

Tuo tarpu ŠI yra naudingas vertinant pacientus, kurių kūno dydis reikšmingai skiriasi nuo vidutinio, tačiau esant nestandartinei kūno sudėčiai, – pavyzdžiui, didelei raumenų masei ar skysčių perkrovai, – normalizavimas pagal kūno paviršiaus plotą gali nepakankamai tiksliai atspindėti tikrąją širdies funkciją (120). Diskusijos tęsiasi ir dėl ŠI veiksmingumo prognozuojant širdies nepakankamumu sergančių pacientų išėjimą, nes daugelis tyrimų rodo ribotas šio rodiklio prognozavimo galimybes (121, 122). Nepaisant šių sunkumų, teigiama, kad sepsį išgyvenę pacientai, atvykę į skubios pagalbos skyrių, turėjo didesnes ŠI reikšmes. Tai leidžia manyti, kad aukštesnis ŠMT ar ŠI gali būti susiję su geresne prognoze ir efektyvesne hemodinamine kompensacija sepsio metu (123, 124). Tačiau vienos sisteminės analizės rezultatai rodo, kad pradinis širdies minutės tūris gali būti normos ribose arba net sumažėjęs, o ne padidėjęs, kaip manoma įprastai (118).

Sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas dar vienas svarbus hemodinaminis parametras, turintis reikšmingą įtaką ŠMT. SVR didėja, kaip kompensacinis mechanizmas užtikrinant kraujospūdžio palaikymą, kai ŠMT mažėja. SVR įtaką širdies minutiniam tūriui ir vidutiniam arteriniam spaudimui (VAS) galima išreikšti formule: $\text{ŠMT} = \text{VAS} / \text{SVR}$. Tačiau SVR padidėjimas, reaguojant į ŠMT sumažėjimą, gali būti nenuoseklus (125). Kadangi dėl mažesnio sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo išmatuotas ŠMT gali dirbtinai padidėti, normalus ŠMT neatmeta septinės kardiomiopatijos. Be to, vidinis kardiomiocitų kontraktiškumas ne visada atspindi ŠMT (10).

6.2.4.2. Širdies išstūmimo galia

Širdies išstūmimo galia (angl. *cardiac output power*, COP) sujungia ŠMT ir vidutinio arterinio spaudimo (VAS) rodiklius, siekiant įvertinti širdies darbo efektyvumą. Apskaičiuojama pagal: $\text{COP} = (\text{VAS} \times \text{ŠMT}) / 451$. Širdies pumpavimo pajėgumas – tai didžiausias širdies išstūmimo tūris (COPmax), kurį širdis gali pasiekti esant maksimaliai fiziologinei ar farmakologinei stimuliacijai. Šis rodiklis atspindi širdies gebėjimą prisitaikyti prie padidėjusio deguonies ir kraujotakos poreikio, pavyzdžiui, esant fiziniam krūviui ar stresui, ir yra svarbus širdies rezervinės funkcijos vertinimo parametras. COPmax yra patikimas bendros širdies būklės rodiklis (126). Atlikus pacientų, kuriems buvo sustojusi širdis, duomenų analizę, nustatyta, kad širdies išstūmimo galia yra nepriklausomas veiksnys, susijęs su mirtingumu nuo širdies ir kraujagyslių ligų intensyviosios terapijos skyriuje (127). Kito tyrimo metu, kuriame dalyvavo 5585 kardiologiniame intensyvios terapijos skyriuje besigydančys pacientai Burstein ir kt. nustatė, jog COP buvo atvirkščiai proporcingas mirtingumui ligoninėje, ypač tai pastebėta tarp pacientų, kurių laktato koncentracija kraujyje buvo didesnė ir kuriems reikėjo didesnių vazopresorių dozių (128). Manzano ir kt. atliktame prospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 23 pacientai, buvo vertinamas širdies išstūmimo galios (angl. *cardiac output power*, COP) ryšys su sergančiųjų sepsiu mirtingumu (129). Tyrimo rezultatai atskleidė, jog

pacientams, kurių širdies išstūmimo galia buvo mažesnė nei 0,6 W, reikšmingai išaugo mirtingumo rizika bei pailgėjo intensyvios terapijos skyriuje praleistas laikas. Taigi, širdies išstūmimo galios rodiklis gali būti naudingas prognozuojant sepsiu sergančių pacientų klinikines išeitis.

6.2.4.3. Su pokrūviu susijęs širdies pajėgumas

Su pokrūviu susijęs širdies pajėgumas (angl. *afterload-related cardiac performance*, ACP) naudojamas įvertinti, ar širdis geba prisitaikyti prie padidėjusio kraujagyslių pasipriešinimo. Kai širdies kontraktilumas sumažėja, širdis tampa mažiau pajėgi įveikti padidėjusį pokrūvį, todėl ACP reikšmės mažėja. Kitaip nei KSIF, kuris sepsio metu gali nepakisti, ACP padeda ganėtinai objektyviai įvertinti širdies funkciją esant kintančioms apkrovos sąlygomis. Šis rodiklis apskaičiuojamas kaip išmatuotas ŠMT/normalus ŠMT $\times 100$ %, kai > 80 % laikoma normaliu (130). ACP siūlomas naudoti ir kaip lėtinio širdies nepakankamumo prognostinis rodmuo. Pacientams, kurių su pokrūviu susijęs širdies pajėgumas nustatytas ≤ 60 %, serumo NT-proBNP kiekis buvo didesnis, fiksuota mažesnė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija ir reikėjo dažniau skirti dopamino (131).

ACP patogiu naudoti ir prognozuojant pacientų sergančių sepsiu būklę, lyginant su širdies indeksu (ŠI) (10, 125). Atlikto prospektyvinio tyrimo metu pastebėta, kad ACP tarnauja kaip vertingas mirtingumo prognozavimo rodiklis įvairiose sepsio stadijose, glaudžiai sutampantis su APACHE II ir SOFA balais. Taip pat pastebėtas ryškus ryšys, jog ACP mažėjimas per pirmąsias tris dienas po hospitalizacijos smarkiai padidina mirtingumo riziką (132). Kitų tyrimų duomenimis, ACP, įvertintas praėjus 12 valandų nuo septinio šoko pradžios, geriau prognozavo 7 dienų mirtingumą ligoninėje nei tradiciniai širdies funkcijos rodikliai, tokie kaip ŠI ar KSIF. Be to, ACP reikšmė koreliavo su sepsio sunkumu, atspindėdama šios būklės poveikį širdies funkcijai. (130, 133, 134) Taigi turint pagrindinius hemodinaminius rodiklius tokius kaip ŠMT ar ŠI, vertėtų apskaičiuoti ir su pokrūviu susijusį širdies pajėgumą.

6.2.4.4. Ventrikuloarterinis nesuderinamumas

Nustatant sepsio diagnozę, daugeliui pacientų būdingas ventrikuloarterinis nesuderinamumas (angl. *ventriculoarterial uncoupling*), kuris dažnai pasireiškia arterine hipotenzija. Ši būklė išryškėja, kai arterinis elastingumas (Ea) viršija kairiojo skilvelio galinį sistolinį elastingumą (Ees), ir rodo disbalansą tarp širdies ir kraujagyslių sistemos mechaninio suderinamumo. Ea skaičiuojamas kaip santykis tarp vidutinio arterinio spaudimo ir smūginio tūrio. Ventrikuloarterinis nesuderinamumas gali būti vertinamas tiek invaziniais metodais, tiek neinvaziniais metodais (135).

Ees apskaičiuojamas pagal skilvelio tūrio pokyčius susitraukimo metu ir tiesiogiai atspindi jo kontraktilumą. Vertinant ventrikuloarterinę sąveiką, reikšmingas rodiklis yra Ees ir Ea santykis (Ees/Ea), kuris atspindi širdies ir kraujagyslių sistemos mechaninio suderinamumo laipsnį. Idealus šio santykio dydis yra maždaug lygus vienam. Literatūroje kritiškai sergantiems pacientams

ventrikuloarterinis nesuderinamumas svyruoja nuo 25 % iki 85 % ir yra siejamas su didesniu mirtingumu (136, 137). Nesuderinamumas parodo, kad širdies kontraktilumas nebėra pakankamas įveikti pasipriešinimą arterijose, kas lemia sumažėjusį širdies darbo efektyvumą. Tad pagal ventrikuloarterinio ryšio lygį galima prognozuoti ir kardiovaskulinį atsaką į gydymą (138). Daugiau duomenų apie ventrikuloarterinio nesuderinamumo naudojimą sepsiu sergančių pacientų populiacijoje trūksta.

6.2.5. Biomarkeriai

Širdies nepakankamumo įvertinimui naudojami ir biomarkeriai, padedantys įvertinti širdies būklę, nustatyti ligą ir įvertinti riziką. Dažniausi naudojami - natriuretiniai peptidai ir troponinas. Šie biomarkeriai yra ypač naudingi tiek ūminio, tiek lėtinio ŠN atvejais, nes jų padidėjimas koreliuoja su blogesne prognoze. Troponinų ir natriuretinių peptidų kiekis sepsio metu didėja kartu su širdies pažeidimu ir koreliuoja su miokardo disfunkcijos sunkumu (139).

Smegenų natriuretinis peptidas ir jo prohormonas (BNP ir NT-proBNP), išsiskiria kaip atsakas į miokardo tempimą, gali būti KS disfunkcijos biomarkeriai ir preliminariai siejami su DS disfunkcija. Dešiniojo skilvelio išsiplėtimas ir kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija, taip pat buvo siejama su troponinų ir natriuretinių peptidų lygių padidėjimu (33). Tačiau sepsio metu padidėjęs BNP kiekis taip pat gali būti susijęs su plaučių pažeidimu, esamomis širdies ligomis (net esant prieširdžių virpėjimui BNP rodmuo pakyla) ar inkstų funkcijos sutrikimu, todėl negali nuosekliai nuspėti mirtingumo (6, 140). Dėl šios priežasties natriuretinių peptidų prognostinė vertė SKMP kontekste yra mažai informatyvi.

Forner ir kt. tyrimo duomenimis, NT-pro BNP neturi pakankamai geros diagnostinės vertės SKMP nustatymui (AUC: ~0,5). Taip pat NT-proBNP lygiai nebuvo reikšmingai susiję su mirtingumu (140, 141). O vertinant pacientams su sumažėjusia kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF < 35 %) šis ryšys visai išnyko (140). Tačiau dėl šių rodiklių prognostinės reikšmės, rezultatai yra prieštaringi. Vallabhajosyula ir kt. atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje nustatyta, kad BNP ir NT-proBNP koncentracijos yra susijusios su didesniu mirtingumu, ypač kai šie rodikliai buvo ištirti per pirmąsias 24 valandas po hospitalizacijos (142).

Troponino (Tn) rodmuo įprastai didėja esant aterosklerotinei ligai ir rodo miokardo ląstelių pažeidimą, tačiau manoma, jog sepsio metu jo koncentracija padidėja, dėl pakitusio kardiomiocitų pralaidumo arba nekrozės susijusios su kraujagyslių pažeidimu (68). Taigi, jei sepsio diagnozė yra aiški ir kitos būklės, tokios kaip ūminis koronarinis sindromas, plaučių arterijos tromboembolija ar galutinės stadijos inkstų nepakankamumas yra atmestos, padidėjęs širdies troponino lygis gali padėti nustatyti didelės rizikos pacientus. Sepsiu sergantiems pacientams kardiotroponino (cTnI, cTnT) koncentracija paprastai kyla ligai progresuojant ir pasireiškia 50-70 % pacientų (140, 141). Ligoniams, kurie išgyvena išmatuojamas mažesnis troponino lygis (140, 143, 144). Vallabhajosyula

ir kt. savo tyrime pastebėjo, kad padidėjęs TnT hospitalizacijos pradžioje buvo susijęs su didesniu mirtingumu septinio šoko metu intensyvios terapijos skyriuje ir vėliau, vienerių metų laikotarpyje (145). Zheng ir kt. metaanalizė nagrinėjusi 21873 asmenų sergančių sepsiu duomenis patvirtina, kad padidėjęs širdies troponino kiekis sepsiu sergantiems pacientams yra reikšmingas hospitalinės ir ilgalaikės mirtingumo prognozės rodiklis (146). Naujausiame Zhao ir kt. biomarkerių analizėje, cTnI koregavus, pagal SOFA skalę, BNP ir kitus į variacinę analizę įtrauktus veiksnius, didesni cTnI lygiai buvo nepriklausomai susiję su 28 dienų mirtingumu sepsio metu (141). Tačiau reikėtų atkreipti dėmesį, jog ši analizė atlikta naudojant maksimalias užfiksuotas cTnI reikšmes. Lyginant su pirmosios dienos cTnI, pirmosios dienos BNP ir pikiniu BNP, pikinių cTnI plotas po ROC kreive buvo reikšmingiausias (AUC: 0,64 [0,57–0,71]) (141). Kitame tyrime cTnI AUC: 1 dieną – 0,635, 3 dieną – 0,885 (140). Būtų vertinga turėti daugiau duomenų vertinančių troponino sąryšį su SKMP, norint standartizuoti cTnI slenksčius ir integruoti juos į rizikos vertinimo modelius.

Didelio jautrumo troponinas (angl. *high sensitivity troponin*, hsTnT) taip pat didėja sunkėjant sepsiui, tačiau jo prognostinė reikšmė mirtingumui nėra aiški (49,147). Tyrimai neparodė aiškaus ryšio tarp kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos ir troponino tyrimų (148). Nors viename tyrime buvo nustatytas atvirkštinis ryšys tarp KSIF ir hsTnT (33), o kitame pastebėtas silpnas ryšys tarp hsTnT ir mažėjančio GLS (28). Atsižvelgus į kitus veiksnius, šis ryšys praranda statistinį reikšmingumą, kas rodo, jog hs-cTn padidėjimas nėra nepriklausomas mirtingumo rizikos rodiklis sepsio atveju (149). Galimas to paaiškinimas, jog hs-cTn padidėjimas yra labiau susijęs su bendru organų funkcijos sutrikimu, o ne specifinis širdies pažeidimo rodiklis.

Sepsio metu sukeltas uždegiminis atsakas ir citokinų perteklius apsunkina septinės kardiomiopatijos biomarkerių nustatymą, tačiau pastebėtas ryšys su IL-8 (150, 151), IL-6 ir TNF α (151). Tad būtų galima svarstyti apie citokinus kaip diagnostinius metodus, tam reiktų platesnių ir išsamesnių klinikinių tyrimų.

Nekoduojamų RNR tyrimai septinės kardiomiopatijos kontekste atveria naujas galimybes tiek diagnostikoje, tiek terapijoje. 2021 metais Garcia ir kt. atlikta analizė teigia, jog nekoduojamos RNR (ncRNA), tokios kaip mikroRNR (miRNR), ilgos nekoduojamos RNR (lncRNR) ir žiedinės RNR (circRNR), yra svarbios reguliuojant uždegiminius procesus bei genų raišką ir šios molekulės gali veikti kaip žymenys, padedantys nustatyti širdies pažeidimus, susijusius su sepsiu, numatyti ilgalaikius širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimus (152). Išskiriamos RNR: miR-21–3p, miR-155 ir MALAT1. Eksperimentai su pelėmis parodė, kad cirkuliuojantys miR-21–3p ir miR-155 atlieka svarbų vaidmenį širdies pažeidimo vystymuisi sepsio metu. Ypač išsiskyrė miR-21–3p, kuris pasižymėjo aukšta diferenciacija tarp sepsiu sergančių pacientų su ir be širdies pažeidimo (AUC: 0.939) (153). Be abejo reikalingi išsamūs klinikiniai tyrimai, skirti patvirtinti šių biomarkerių efektyvumą.

2024 metais publikuotame prospektyviniame tyrime buvo pasitelkti mašininio mokymosi algoritmai, norint nustatyti ankstyvus SKMP diagnozavimo biomarkerius. Į tyrimą įtraukta 316 pacientų ir analizuoti 64 potencialūs biomarkeriai įskaitant širdies, kepenų ir inkstų funkcijos rodiklius, lipidų metabolizmą, krešėjimą ir uždegimą. Identifikuoti du reikšmingiausi: širdies tipo riebalų rūgštis surišantis baltymas (H-FABP) ir retinolį surišantis baltymas (RBP). H-FABP pasižymėjo aukščiausiu diagnostiniu tikslumu (AUC: 0,689 vidinėje imtyje ir 0,845 išorinėje imtyje), taip pat jo koncentracija buvo susijusi su aukštesniu 7 dienų mirtingumu intensyvios terapijos skyriuje (154). H-FABP turi mažesnę molekulinę masę, didesnę koncentraciją ir didesnę stabilumą kardiomiocituose, palyginti su tradiciniais miokardo biomarkeriais, tad lengvai pereina per išeminių kardiomiocitų membraną (155). Kitų tyrimų duomenimis riebalų rūgštis surišantis baltymas, taip pat parodė gan didelį jautrumą širdies pažeidimui AUC 0,89 (156). Įdomu tai, jog H-FABP lygis sepsio metu gerokai viršijo grupės su ST pakilimo miokardo infarktu rodiklius, kas nurodo reikšmingą širdies pažeidimą sepsio metu.

Esant ribotam tyrimų kiekiui, galima preliminariai teigti, kad su širdies pažeidimu asocijuotų biomarkerių padidėjimas sepsio metu yra dažnas, tačiau nespecifinis reiškinys. Toks padidėjimas nėra savaime pakankamas kriterijus septinės kardiomiopatijos diagnozei nustatyti ir nesuteikia aiškos, nepriklausomos prognostinės vertės, tad jų interpretacija turėtų būti atliekama kompleksiskai, atsižvelgiant į klinikinį kontekstą bei kitus diagnostinius rodiklius.

7. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Širdies nepakankamumas sepsio metu pasižymi grįžtamu miokardo funkcijos sutrikimu ir gali paveikti abu širdies skilvelius. Dėl aiškių diagnostinių kriterijų stokos, septinės kardiomiopatijos paplitimas literatūroje labai varijuoja (10–70 %), o tai apsunkina tiek klinikinį darbą, tiek tyrimų vertinančių ŠN sepsio metu palyginamumą. Sepsio metu hipotenziją ir pablogėjusią organų perfuziją lemia daugybė tarpusavyje susijusių patofiziologinių mechanizmų. Svarbiausi iš jų – hemodinaminis stresas, su patogenų ir ląstelių pažeidimu susijusių molekulinų modelių (PAMP ir DAMP) sukeltas sisteminis uždegiminis atsakas bei adrenerginės sistemos disreguliacija. Šių veiksmų poveikį galima suskirstyti į dvi pagrindines grupes: mikrocirkuliacijos sutrikimus, kuriuos daugiausia lemia endotelio disfunkcija, ir makrocirkuliacijos pokyčius, atsiradusius dėl tiesioginio poveikio širdies kontraktilumui.

Įprastinis širdies nepakankamumo vertinimas prasideda nuo išsamios anamnezės ir fizinės apžiūros, o tolimesnei diagnostikai neatsiejamai tenka echokardiografijai, kuri laikoma „auksiniu standartu“ ŠN nustatymui. Jos metu įvertinama kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, apskaičiuojami kiti rodikliai bei įvertinami širdies struktūriniai ar vožtuvų pakitimai. Klinikinėje praktikoje neapsieinama ir be B tipo natriuretinio peptido, siekiant įvertinti širdies nepakankamumo tikimybę ir ligos sunkumą. Sepsio metu širdies nepakankamumo galimybę reikėtų svarstyti visiems

pacientams, kuriems pasireiškia organų disfunkcija, ypač jei yra septinis šokas ar reikalingi vazopresoriai. L'Heureux ir kt. pasiūlyti diagnostiniai kriterijai septinei kardiomiopatijai apima ūmų, grįžtamą širdies funkcijos sutrikimą, abiejų skilvelių disfunkciją, širdies ertmių dilataciją, sumažintą atsaką į skysčių infuziją bei katecholaminus ir kitų kardiogeninių priežasčių atmetimą (34). Tačiau vieningų SKMP diagnostikos gairių nėra. Kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija sepsio metu siejama su blogesne prognoze, tačiau vis dar diskutuojama, ar į SKMP apibrėžimą turėtų būti įtrauktos izoliuotos kairiojo ar dešiniojo skilvelio diastolinės disfunkcijos. Tikslią širdies funkcijos analizę apsunkina ir nuolat kintantys prieškrūvio ir pokrūvio veiksniai, nulemti tiek ligos progresavimo, tiek taikomo gydymo.

Nors diagnostika prasideda nuo klinikinio įvertinimo, pagrindinį vaidmenį atlieka vaizdinimo metodai, ypač dvimatė transtorakalinė echokardiografija (2D TTE), leidžianti greitai įvertinti sistolinę funkciją prie paciento lovos. Tikslumui padidinti taikomi audinių doplerio (TDI) matavimai ir trimatė echokardiografija (3D TTE), o esant prastai vaizdo kokybei – transesofaginė echokardiografija (TEE). Detalesniam struktūrų vertinimui gali būti naudojamas širdies MRT, o specifiniais atvejais – KT, RVG, ventrikulografija ar SPECT. Metodų pasirinkimas priklauso nuo klinikinės situacijos ir tyrimo tikslo.

Vertinant kairiojo skilvelio pajėgumus – sepsio metu KSIF nepatikimai atspindi sistolinę funkciją, dėl savo priklausomybės nuo kintančių hemodinaminių sąlygų, tad sumažėjus kraujagyslių pasipriešinimui, ji gali klaidingai išlikti normali ar padidėjusi. Taigi norint įvertinti tiksliau galimi papildomi parametrai – slėgio kilimo greitis (dp/dt), mitralinio žiedo sistolinis greitis (S'), MAPSE ir frakcinis sutrumpėjimas (FS). MAPSE ir S' yra paprasti, jautrūs ir informatyvūs ankstyvai disfunkcijai, net esant normaliai KSIF. Taškų sekimo echokardiografija (STE), ypač bendros išilginės deformacijos rodiklis (GLS), tampa vis svarbesniu įrankiu, rodančiu tiek ankstyvą širdies disfunkciją tiek sąsają su didesniu mirtingumu. KS diastolinė disfunkcija nustatoma remiantis mitralinio vožtuvo pritekėjimo greičiu ankstyvosios (E) ir vėlyvosios (A) diastolės metu matuojant šių rodiklių santykį E/A . Taip pat naudojamas miokardo judėjimo greitis (e') bei jo santykis su mitralinio vožtuvo pritekėjimo greičiu (E/e'). Visgi, E/e' interpretacija gali būti klaidinanti esant vožtuvų patologijoms ar ryškiai sistolinei disfunkcijai, todėl rekomenduojama įvertinti ir papildomus parametrus, pavyzdžiui, izovolumetrinį atsipalaidavimo laiką (IVRT). Tyrimai rodo, kad sumažėjęs e' ir padidėjęs E/e' santykis statistiškai reikšmingai susiję su didesniu mirtingumu, tačiau jų prognostinė vertė vis dar vertinama nevienareikšmiškai.

Dešiniojo skilvelio disfunkcija dažna – nustatoma iki 50 % kritiškai sergančių pacientų ir siejama su blogesnėmis ilgalaikėmis išeitimis, įskaitant didesnį mirtingumą per vienerius metus. Nors tradiciniai echokardiografiniai rodikliai (FAC, TAPSE, TDI Str') taikomi plačiai, jų jautrumas ir specifiskumas esant kritinei paciento būklei gali būti riboti. STE leidžia anksti aptikti DS

deformacijos pokyčius, tačiau jo prognostinė vertė ir ryšys su standartiniais rodikliais dar nėra aiškiai nustatyti. RV-Sm ir E' yra jautrūs ankstyvo DS pažeidimo rodikliai galintys atspindėti ankstyvą miokardo pažeidimą ir būti reikšmingi prognozuojant trumpalaikes išeitis.

Tuo tarpu hemodinaminiai rodikliai tokie kaip ŠMT, ŠI, COP, ACP ir Ees/Ea, padeda tiksliau įvertinti širdies kontraktilumą, gydymo efektyvumą ir prognozę sepsio metu. Nors ŠMT ir ŠI atspindi bendrą širdies darbą, jų vertinimą riboja priklausomybė nuo apkrovos sąlygų ir paciento ypatybių. Dėl to vis svarbesni tampa COP ir ACP – pastarasis, derinantis kontraktilumą ir kraujagyslių pasipriešinimą, glaudžiai siejamas su sepsio sunkumu ir mirtingumu. Šie rodikliai leidžia individualizuoti ir fiziologiškai pagrįsti gydymą.

Širdies biomarkeriai, tokie kaip natriuretiniai peptidai (BNP, NT-proBNP) ir troponinai (cTnI, cTnT, hsTnT), dažnai padidėja sepsio metu, tačiau jų diagnostinė ir prognostinė vertė septinės kardiomiopatijos (SKMP) atžvilgiu išlieka ribota dėl mažo specifiskumo ir sąsajų su kitomis būklėmis (pvz., inkstų funkcijos sutrikimais, plaučių pažeidimu). Nors kai kurie tyrimai rodo ryšį tarp biomarkerių koncentracijų padidėjimo ir mirtingumo, rezultatai išlieka prieštaringi, ypač vertinant juos kaip nepriklausomus prognozės veiksnius. Alternatyvūs biomarkeriai, tokie kaip H-FABP, RBP ar nekoduojamos RNR (pvz., miR-21-3p), rodo potencialą ankstyvam širdies pažeidimo nustatymui, tačiau jų klinikinis taikymas ribotas, būtina atlikti daugiau tyrimų jiems pagrįsti.

Apibendrinant, tikslus širdies funkcijos vertinimas sepsio metu reikalauja kompleksinio požiūrio – integruojant vaizdinius, funkcinis ir hemodinaminis parametrus, kad būtų galima patikimai nustatyti širdies nepakankamumą ir įvertinti miokardo pažeidimo mastą. Siekiant pagerinti septinės kardiomiopatijos diagnostiką, būtina toliau diskutuoti bei atlikti daugiau klinikinių tyrimų ieškant vieningų diagnostinių metodų bei kriterijų.

8. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

1. Sepsio metu pasireiškiantis širdies nepakankamumas yra grįžtama ir kompleksiška miokardo disfunkcija, kuriai trūksta aiškių diagnostinių kriterijų. Septinės kardiomiopatijos patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka sisteminis uždegimas, hemodinaminiai sutrikimai ir simpatinės nervų sistemos hiperaktyvacija.
2. Septinę kardiomiopatiją reikėtų įtarti visiems pacientams, sergantiems sepsiu su organų disfunkcija, ypač esant širdies nepakankamumo požymiams ar nestabiliai hemodinamikai. Pirmenybė diagnostikoje teikiama echokardiografijai – taikant 2D, 3D, transezofaginę ar audinių doplerio taškų sekimo metodikas, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę ir tyrimų prieinamumą.
3. Vertinant širdies funkciją sepsio metu, nereikėtų remtis vien kairiojo skilvelio išmetimo frakcija – rekomenduojama papildomai taikyti audinių doplerio rodiklius, miokardo deformacijos parametrus. Diagnostiniame algoritme pravartu įtraukti ir biomarkerius, tačiau

jų interpretacija turėtų būti vertinama kompleksiskai, atsižvelgiant į klinikinę paciento būklę ir jos kitimo eigą.

4. Objektyvus širdies funkcijos vertinimas sepsio metu sudėtingas dėl nuolat kintančių apkrovos sąlygų, medikamentinio poveikio ir gretutinių ligų, todėl būtinas dinaminis paciento stebėjimas ir kartotinis vertinimas.
5. Norint geriau suprasti širdies nepakankamumo patogenezę ir pagerinti jo diagnostiką sepsio metu, būtini tolimesni tyrimai. Ateityje turėtų būti skiriamas dėmesys bendrų diagnostikos gairių sudarymui bei pažangių vaizdinimo metodų, biomarkerių veiksmingumo įvertinimui bei taikymui klinikinėje praktikoje.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Jan 18;395(10219):200–11.
3. Zhang H, Liu D. Sepsis-related cardiomyopathy: Not an easy task for ICU physicians. *J Intensive Med*. 2022 Oct 1;2(4):257–9.
4. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2018 Apr;46(4):625.
5. Martin L, Derwall M, Zoubi SA, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, et al. The Septic Heart: Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *CHEST*. 2019 Feb 1;155(2):427–37.
6. Carbone F, Liberale L, Preda A, Schindler TH, Montecucco F. Septic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to the Clinical Setting. *Cells*. 2022 Sep 11;11(18):2833.
7. Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care Lond Engl*. 2018 May 4;22(1):112.
8. Liu H, Xu C, Hu Q, Wang Y. Sepsis-induced cardiomyopathy: understanding pathophysiology and clinical implications. *Arch Toxicol*. 2025 Feb 1;99(2):467–80.
9. Hendy A, Bubenek-Turconi ŠI. The Diagnosis and Hemodynamic Monitoring of Circulatory Shock: Current and Future Trends. *J Crit Care Med*. 2016 Aug 10;2(3):115–23.
10. Boissier F, Aissaoui N. Septic cardiomyopathy: Diagnosis and management. *J Intensive Med*. 2021 Dec 27;2(1):8–16.
11. Razazi K, Boissier F, Surenaud M, Bedet A, Seemann A, Carteaux G, et al. A multiplex analysis of sepsis mediators during human septic shock: a preliminary study on myocardial depression and organ failures. *Ann Intensive Care*. 2019 Jun 4;9(1):64.
12. Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug;202(3):361–70.
13. Damiani E, Carsetti A, Casarotta E, Domizi R, Scorcella C, Donati A, et al. Microcirculation-guided resuscitation in sepsis: the next frontier? *Front Med [Internet]*. 2023 Jul 5 [cited 2025 Mar 18];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/undefined/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2023.1212321/full>
14. Vasques-Nóvoa F, Laundos TL, Madureira A, Bettencourt N, Nunes JPL, Carneiro F, et al. Myocardial Edema: an Overlooked Mechanism of Septic Cardiomyopathy? *Shock Augusta Ga*. 2020 May;53(5):616–9.
15. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Jun;18(6):424–34.
16. Kuroshima T, Kawaguchi S, Okada M. Current Perspectives of Mitochondria in Sepsis-Induced Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 26;25(9):4710.
17. Stanzani G, Duchon MR, Singer M. The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2019 Apr 1;1865(4):759–73.
18. Boudart C, Su F, Pitisci L, Dhoine A, Duranteau O, Jespers P, et al. Early Hyperdynamic Sepsis Alters Coronary Blood Flow Regulation in Porcine Fecal Peritonitis. *Front Physiol*. 2021;12:754570.
19. Gong CW, Yuan MM, Qiu BQ, Wang LJ, Zou HX, Hu T, et al. Identification and Validation of Ferroptosis-Related Biomarkers in Septic Cardiomyopathy via Bioinformatics Analysis. *Front Genet [Internet]*. 2022 Apr 13 [cited 2025 Apr 4];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2022.827559/full>

20. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 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 Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 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 Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
22. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895–1032.
23. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2009 Jul;13(32):1–207, iii.
24. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Feb;11(1):263–76.
25. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69(11):1451–64.
26. Chinese Society of Cardiology CMA, Physician CC of C, Association CHFA of CMD, Cardiology EB of CJ of. Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure 2024. *Cardiol Discov*. 2025 Mar;5(1):1.
27. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Jul;14(7):417–27.
28. De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock – a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. *Crit Care*. 2015 Dec 1;19(1):122.
29. MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, Duff JH. Patterns of septic shock in man--a detailed study of 56 patients. *Ann Surg*. 1967 Oct;166(4):543.
30. PARKER MM, SHELHAMER JH, BACHARACH SL, GREEN MV, NATANSON C, FREDERICK TM, et al. Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock. *Ann Intern Med*. 1984 Apr;100(4):483–90.
31. Zakynthinos GE, Giamouzis G, Xanthopoulos A, Oikonomou E, Kalogeras K, Karavidas N, et al. Septic Cardiomyopathy: Difficult Definition, Challenging Diagnosis, Unclear Treatment. *J Clin Med*. 2025 Feb 4;14(3):986.
32. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Jun 1;41(6):1004–13.
33. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):895–903.
34. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, Turlington J, Kashiouris MG. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep*. 2020 May 6;22(5):35.
35. Sanfilippo F, Scolletta S, Morelli A, Vieillard-Baron A. Practical approach to diastolic dysfunction in light of the new guidelines and clinical applications in the operating room and in the intensive care. *Ann Intensive Care*. 2018 Oct 29;8(1):100.
36. Vallabhajosyula S, Shankar A, Vojjini R, Cheungpasitporn W, Sundaragiri PR, DuBrock HM, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Short-term and Long-term Mortality in Sepsis: A Meta-analysis of 1,373 Patients. *Chest*. 2021 Feb 27;159(6):2254.
37. Ford VJ, Applefeld WN, Wang J, Sun J, Solomon SB, Sidenko S, et al. Cardiac Magnetic Resonance Studies in a Large Animal Model That Simulates the Cardiac Abnormalities of Human Septic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2024 Aug 6;13(15):e034026.
38. Ciampi Q, Villari B. Role of echocardiography in diagnosis and risk stratification in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007 Oct 2;5:34.
39. Doherty JU, Kort S, Mehran R, Schoenhagen P, Soman P, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2019 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in the Assessment of Cardiac Structure and Function in Nonvalvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 5;73(4):488–516.
40. Feigenbaum H, Zaky A, Nasser WK. Use of ultrasound to measure left ventricular stroke volume. *Circulation*. 1967 Jun;35(6):1092–9.
41. Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM, Koss JH, Adamick RD. Usefulness of systolic excursion of the mitral anulus as an index of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 1991 Jan 15;67(2):222–4.
42. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1996 May 1;77(11):979–84.
43. Gorcsan J, Strum DP, Mandarino WA, Gulati VK, Pinsky MR. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. Comparison with sonomicrometry and pressure-volume relations. *Circulation*. 1997 May 20;95(10):2423–33.
44. Pickett CA, Cheezum MK, Kassop D, Villines TC, Hulten EA. Accuracy of cardiac CT, radionuclide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Aug;16(8):848–52.

45. Bushljetikj O, Georgievska-Ismail L. Comparison of Two-Dimensional and Three-Dimensional Echocardiography in Determination of Left Ventricle Volumes and Ejection Fraction in Adult Population. *Pril Makedon Akad Na Nauk Umet Oddelenie Za Med Nauki*. 2017 Dec 1;38(3):105–12.
46. Rodriguez-Mañero M, Azcárate-Agüero P, Kreidieh B, Alvez MT, Martínez-Monzónis A, Diaz-Dorransoro A, et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function in cardiac transplant recipients: Side-by-side comparison of real time two-dimensional echocardiography, contrast-enhanced two-dimensional echocardiography, three-dimensional echocardiography, and contrast-enhanced three-dimensional echocardiography as compared to magnetic resonance imaging. *Echocardiography*. 2019;36(2):306–11.
47. Zhao L, Lu A, Tian J, Huang J, Ma X. Effects of Different LVEF Assessed by Echocardiography and CMR on the Diagnosis and Therapeutic Decisions of Cardiovascular Diseases. *Front Physiol* [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2024 Aug 15];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2020.00679/full>
48. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 18;72(24):3158–76.
49. Muehlberg F, Blaszczyk E, Will K, Wilczek S, Brederlau J, Schulz-Menger J. Characterization of critically ill patients with septic shock and sepsis-associated cardiomyopathy using cardiovascular MRI. *ESC Heart Fail*. 2022;9(4):2147–56.
50. Greupner J, Zimmermann E, Grohmann A, Dübel HP, Althoff TF, Borges AC, et al. Head-to-head comparison of left ventricular function assessment with 64-row computed tomography, biplane left cineventriculography, and both 2- and 3-dimensional transthoracic echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging as the reference standard. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 22;59(21):1897–907.
51. Obokata M, Nagata Y, Wu VCC, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2016 May 1;17(5):525–32.
52. Brodoefel H, Kramer U, Reimann A, Burgstahler C, Schroeder S, Kopp A, et al. Dual-source CT with improved temporal resolution in assessment of left ventricular function: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Nov;189(5):1064–70.
53. Yang Y, Yam Y, Chen L, Aljizeeri A, Aliyary Ghraboghly S, Al-Harbi I, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction using low radiation dose computed tomography. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2016 Jun;23(3):414–21.
54. Vogel JH, Cornish D, McFadden RB. Underestimation of ejection fraction with singleplane angiography in coronary artery disease: role of biplane angiography. *Chest*. 1973 Aug;64(2):217–21.
55. Habash-Bseiso DE, Rokey R, Berger CJ, Weier AW, Chyou PH. Accuracy of noninvasive ejection fraction measurement in a large community-based clinic. *Clin Med Res*. 2005 May;3(2):75–82.
56. Corbett JR, Akinboboye OO, Bacharach SL, Borer JS, Botvinick EH, DePuey EG, et al. Equilibrium radionuclide angiocardiology. *J Nucl Cardiol*. 2006 Nov 1;13(6):e56–79.
57. CARDIAC RADIONUCLIDE IMAGING WRITING GROUP, Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging. *Circulation*. 2009 Jun 9;119(22):e561–87.
58. van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol*. 1996 Apr 15;77(10):843–50.
59. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJS, Cleland JGF, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000 Aug 1;21(16):1387–96.
60. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012 Dec 18;126(25):e354–471.
61. Paul AK, Nabi HA. Gated myocardial perfusion SPECT: basic principles, technical aspects, and clinical applications. *J Nucl Med Technol*. 2004 Dec;32(4):179–87; quiz 188–9.
62. Hendel RC, Corbett JR, Cullom SJ, DePuey EG, Garcia EV, Bateman TM. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2002;9(1):135–43.
63. Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2014;31(1):87–100.
64. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 8;61(1):77–84.

65. Monge García MI, Jian Z, Settels JJ, Hunley C, Cecconi M, Hatib F, et al. Determinants of left ventricular ejection fraction and a novel method to improve its assessment of myocardial contractility. *Ann Intensive Care*. 2019 Apr 16;9:48.
66. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Tritapepe L, Lorini FL, Arcadipane A, et al. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2018 Aug 4;22(1):183.
67. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 7;72(6):591–601.
68. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y. Ejection Fraction Revisited. *Anesthesiology*. 1991 Jan 1;74(1):172.
69. Spathoulas K, Tsolaki V, Zakynthinos GE, Karelas D, Makris D, Zakynthinos E, et al. The Role of Left Ventricular Ejection Fraction and Left Ventricular Outflow Tract Velocity-Time Integral in Assessing Cardiovascular Impairment in Septic Shock. *J Pers Med*. 2022 Oct 29;12(11):1786.
70. Dugar S, Sato R, Chawla S, You JY, Wang X, Grimm R, et al. Is Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Increased Mortality Among Patients With Sepsis and Septic Shock? *Chest*. 2023 Jun;163(6):1437–47.
71. Shin DG, Kang MK, Seo YB, Choi J, Choi SY, Choi S, et al. Factors associated with abnormal left ventricular ejection fraction (decreased or increased) in patients with sepsis in the intensive care unit. *PLOS ONE*. 2020 Mar 10;15(3):e0229563.
72. Chotalia M, Ali M, Hebballi R, Singh H, Parekh D, Bangash MN, et al. Hyperdynamic Left Ventricular Ejection Fraction in ICU Patients With Sepsis. *Crit Care Med*. 2022 May;50(5):770.
73. Boissier F, Razazi K, Seemann A, Bedet A, Thille AW, de Prost N, et al. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Med*. 2017 May 1;43(5):633–42.
74. Vieillard-Baron A, Millington SJ, Sanfilippo F, Chew M, Diaz-Gomez J, McLean A, et al. A decade of progress in critical care echocardiography: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019 Jun;45(6):770–88.
75. Carrara M, Herpain A, Baselli G, Ferrario M. A Mathematical Model of dP/dt Max for the Evaluation of the Dynamic Control of Heart Contractility in Septic Shock. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019 Oct;66(10):2719–27.
76. Morimont P, Lambermont B, Desai T, Janssen N, Chase G, D’Orio V. Aortic dP/dtmax accurately reflects left ventricular contractility when effective preload independence is achieved. *Crit Care*. 2010 Mar 1;14(1):P126.
77. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 1994;7(5):441–58.
78. Miśkowiec D, Karolina K, Michalski BW, Uznańska-Loch B, Kurpesa M, Kasprzak JD, et al. Left Atrial Dysfunction Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Impaired Left Ventricular Ejection Fraction and Sleep-Disordered Breathing. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2016 Jan;33(1):38–45.
79. Nafati C, Gardette M, Leone M, Reydellet L, Blasco V, Lannelongue A, et al. Use of speckle-tracking strain in preload-dependent patients, need for cautious interpretation! *Ann Intensive Care*. 2018 Feb 21;8(1):29.
80. Hai PD, Phuong LL, Dung NM, Hoa LTV, Quyen DV, Chinh NX, et al. Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Septic Shock Based on Sepsis-3 Definition: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Crit Care Res Pract*. 2020;2020(1):6098654.
81. Fu X, Lin X, Seery S, Zhao LN, Zhu HD, Xu J, et al. Speckle-tracking echocardiography for detecting myocardial dysfunction in sepsis and septic shock patients: A single emergency department study. *World J Emerg Med*. 2022;13(3):175–81.
82. Vallabhajosyula S, Rayes HA, Sakhuja A, Murad MH, Geske JB, Jentzer JC. Global Longitudinal Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography as a Mortality Predictor in Sepsis: A Systematic Review. *J Intensive Care Med*. 2019 Feb 1;34(2):87–93.
83. Adamo L, Perry A, Novak E, Makan M, Lindman BR, Mann DL. Abnormal Global Longitudinal Strain Predicts Future Deterioration of Left Ventricular Function in Heart Failure Patients With a Recovered Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2017 Jun;10(6):e003788.
84. Wang M, Yip G, Yu CM, Zhang Q, Zhang Y, Tse D, et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):272–7.
85. Chawla S, Sato R, Duggal A, Alwakeel M, Hasegawa D, Alayan D, et al. Correlation between tissue Doppler-derived left ventricular systolic velocity (S’) and left ventricle ejection fraction in sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *J Intensive Care*. 2023 Jul 3;11(1):28.
86. Brault C, Zerbib Y, Mercado P, Diouf M, Michaud A, Tribouilloy C, et al. Mitral annular plane systolic excursion for assessing left ventricular systolic dysfunction in patients with septic shock. *BJA Open*. 2023 Sep;7:100220.
87. Mercado P, Brault C, Zerbib Y, Diouf M, Michaud A, Tribouilloy C, et al. Mitral annular plane systolic excursion for assessing left ventricular systolic dysfunction in patients with septic shock. 2023 [cited 2025 Apr 5]; Available from: <https://hdl.handle.net/11447/8402>
88. Falconer D, Fröjd F, Brieger D, Captur G, Kozor R, Ugander M. The diagnostic and prognostic utility of mitral annular plane systolic excursion (MAPSE)— a systematic review and meta-analysis [Internet]. *medRxiv*; 2025 [cited 2025 Apr 5]. p. 2025.03.05.25323051. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.03.05.25323051v2>

89. Havaladar AA. Evaluation of sepsis induced cardiac dysfunction as a predictor of mortality. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018 Nov 30;16(1):31.
90. Srinivasan A, Kim J, Khalique O, Geevarghese A, Rusli M, Shah T, et al. Echocardiographic linear fractional shortening for quantification of right ventricular systolic function—A cardiac magnetic resonance validation study. *Echocardiography*. 2017;34(3):348–58.
91. Yamaguchi M, Tsuruda T, Watanabe Y, Onitsuka H, Furukawa K, Ideguchi T, et al. Reduced fractional shortening of right ventricular outflow tract is associated with adverse outcomes in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013 Jun 3;11(1):19.
92. Johansson Blixt P, Chew MS, Åhman R, de Geer L, Blomqvist L, Åström Aneq M, et al. Left ventricular longitudinal wall fractional shortening accurately predicts longitudinal strain in critically ill patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2021 Mar 30;11(1):52.
93. Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, Jones JP, Lanspa MJ, Kuttler KG, et al. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Crit Ultrasound J*. 2012 May 4;4(1):8.
94. Mahjoub Y, Benoit-Fallet H, Airapetian N, Lorne E, Levrard M, Seydi AA, et al. Improvement of left ventricular relaxation as assessed by tissue Doppler imaging in fluid-responsive critically ill septic patients. *Intensive Care Med*. 2012 Sep;38(9):1461–70.
95. Gonzalez C, Begot E, Dalmay F, Pichon N, François B, Fedou AL, et al. Prognostic impact of left ventricular diastolic function in patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2016 Apr 21;6(1):36.
96. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, Landesberg G, Vieillard-Baron A, Cecconi M, et al. Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017 Oct 1;119(4):583–94.
97. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler Imaging in Echocardiography: Value and Limitations. *Heart Lung Circ*. 2015 Mar 1;24(3):224–33.
98. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010 Apr 21;8(1):14.
99. Lanspa MJ, Gutsche AR, Wilson EL, Olsen TD, Hirshberg EL, Knox DB, et al. Application of a simplified definition of diastolic function in severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2016 Aug 4;20(1):243.
100. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WH. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation*. 2009 Jan 6;119(1):62–70.
101. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Aug;12(2):426–40.
102. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277–314.
103. Vincent JL, Reuse C, Frank N, Contempré B, Kahn RJ. Right ventricular dysfunction in septic shock: assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1989;33(1):34–8.
104. Katira BH, Giesinger RE, Engelberts D, Zabini D, Kornecki A, Otulakowski G, et al. Adverse Heart–Lung Interactions in Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Dec;196(11):1411–21.
105. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography: Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul 1;23(7):685–713.
106. Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, Sakhuja A, Kashyap R, Kashani K, et al. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care*. 2017 Sep 7;7(1):94.
107. Lanspa MJ, Cirulis MM, Wiley BM, Olsen TD, Wilson EL, Beesley SJ, et al. Right Ventricular Dysfunction in Early Sepsis and Septic Shock. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1055–63.
108. Lin YM, Lee MC, Toh HS, Chang WT, Chen SY, Kuo FH, et al. Association of sepsis-induced cardiomyopathy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2022 Dec 13;12(1):112.
109. Vieillard-Baron A, Prigent A, Repessé X, Goudelin M, Prat G, Evrard B, et al. Right ventricular failure in septic shock: characterization, incidence and impact on fluid responsiveness. *Crit Care*. 2020 Nov 1;24(1):630.
110. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, et al. Outcome prediction in sepsis: Speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care*. 2014;18(4):R149.
111. Lu N, Yu J, Shao J, Han W, Guan N, Zheng R, et al. [Study on the relationship between ventricular function parameters obtained by echocardiography and prognosis of patients with sepsis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2022 Jul 1;34(7):740–5.

112. Lu NF, Shao J, Niu HX, Han WY, Chen YL, Liu AQ, et al. Early Diastolic Peak Velocity of Mitral Valve Annulus and Right Ventricular Systolic Tricuspid Annular Velocity as Predictors in Assessing Prognosis of Patients with Sepsis. *Risk Manag Healthc Policy*. 2023 Dec 31;16:921–30.
113. Thakkar AB, Desai SP. Swan, Ganz, and Their Catheter: Its Evolution Over the Past Half Century. *Ann Intern Med*. 2018 Nov 6;169(9):636–42.
114. Zhang Y, Wang Y, Shi J, Hua Z, Xu J. Cardiac output measurements via echocardiography versus thermodilution: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019 Oct 3;14(10):e0222105.
115. King J, Lowery DR. Physiology, Cardiac Output. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Aug 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470455/>
116. Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):708.
117. Tuschmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of Cardiac Output and Oxygen Delivery Improves Outcome in Septic Shock. *Chest*. 1992 Jul 1;102(1):216–20.
118. Cioccarl L, Luethi N, Weber U, Hilton A, Takala J, Bellomo R. The native cardiac output in human sepsis: a systematic review. *Crit Care Resusc*. 2016 Sep 1;18(3):148–56.
119. Pinsky MR. Why measure cardiac output? *Crit Care*. 2003 Jan 10;7(2):114.
120. Patel N, Durland J, Awosika AO, Makaryus AN. Physiology, Cardiac Index. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Aug 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539905/>
121. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, Felker GM, Lombardi C, Metra M, et al. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *J Card Fail*. 2016 Mar;22(3):182–9.
122. Aalders M, Kok W. Comparison of Hemodynamic Factors Predicting Prognosis in Heart Failure: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019 Oct 22;8(10):1757.
123. Santos T, Schweller M, Gontijo-Coutinho C, Franci D, Nocera P, Guerra-Grangeia T, et al. Sepsis survivors present with higher values of cardiac index and velocity time integral in the emergency department. *Crit Care*. 2015;19(Suppl 1):P137.
124. Hoffman M, Kyriazis ID, Lucchese AM, de Lucia C, Piedepalumbo M, Bauer M, et al. Myocardial Strain and Cardiac Output are Preferable Measurements for Cardiac Dysfunction and Can Predict Mortality in Septic Mice. *J Am Heart Assoc*. 2019 May 21;8(10):e012260.
125. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Nobikov Y, Schneeweiss A, et al. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003 Aug;5(4):443–51.
126. Cotter G, Williams SG, Vered Z, Tan LB. Role of cardiac power in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2003 May;18(3):215.
127. Magni F, Soloperto R, Farinella A, Bogossian E, Halenarova K, Pletschette Z, et al. Cardiac power output is associated with cardiovascular related mortality in the ICU in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2024 Jan 1;194:110062.
128. Burstein B, Anand V, Ternus B, Tabi M, Anavekar NS, Borlaug BA, et al. Noninvasive echocardiographic cardiac power output predicts mortality in cardiac intensive care unit patients. *Am Heart J*. 2022 Mar 1;245:149–59.
129. Manzano VMG, Sánchez JSA, Díaz BAM, García CJG. Evaluation of cardiac power as a predictor of outcome in patients with sepsis. *Med Crítica*. 2025 Mar 21;38(7):581–3.
130. Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R, et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol*. 2011 Aug 1;100(8):661–8.
131. Wu Y, Tian P, Liang L, Chen Y, Feng J, Huang B, et al. Afterload-related cardiac performance is a powerful hemodynamic predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Ther Adv Chronic Dis*. 2023 Jan 1;14:20406223231171554.
132. Zhao CC, Zhang LR, Liu LX, Sun LX, Hu ZJ. Afterload-related cardiac performance predicts prognosis in critical ill patients with sepsis: A prospective observational pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Sep 24;100(38):e27235.
133. Chen W yan, Tao L li, Xu Q, Wei X, Chen M sheng. Prognostic Accuracy of the Afterload-related Cardiac Performance for 7-day Mortality Among Critical Ill Patients With Septic Shock [Internet]. *Research Square*; 2020 [cited 2025 Apr 3]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-76639/v1>
134. Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, Bagger S, Gerhardt F, Mundt S, et al. Severity of cardiac impairment in the early stage of community-acquired sepsis determines worse prognosis. *Clin Res Cardiol*. 2013 Oct 1;102(10):735–44.
135. Chen CH, Fetis B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, Ding PA, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):2028–34.
136. Guinot PG, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E. Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Crit Care*. 2015 Dec 1;19(1):14.
137. Demailly Z, Besnier E, Tamion F, Lesur O. Ventriculo-arterial (un)coupling in septic shock: Impact of current and upcoming hemodynamic drugs. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2023 May 30 [cited 2025 Apr 3];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2023.1172703/full>
138. Pinsky MR, Guarracino F. How to assess ventriculoarterial coupling in sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2020 Jun;26(3):313.

139. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim JH, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0263.
140. Forner J, Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Jawhar S, Dulatahu F, et al. Cardiac Troponin I Reveals Diagnostic and Prognostic Superiority to Aminoterminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Sepsis and Septic Shock. *J Clin Med*. 2022 Jan;11(21):6592.
141. Zhao D, Li H, Lin Y, Liu L, Xu L, Zhang D, et al. Beyond first-day biomarkers: The critical role of peak cardiac troponin I in sepsis prognosis. *Heart Lung*. 2025 May 1;71:14–9.
142. Vallabhajosyula S, Wang Z, Murad MH, Vallabhajosyula S, Sundaragiri PR, Kashani K, et al. Natriuretic Peptides to Predict Short-Term Mortality in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020 Jan 8;4(1):50–64.
143. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest*. 2006 May;129(5):1349–66.
144. Cheng H, Fan WZ, Wang SC, Liu ZH, Zang HL, Wang LZ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: A retrospective study. *J Crit Care*. 2015 Jun 1;30(3):654.e9-654.e14.
145. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Poterucha JT, Kashyap R, et al. Role of Admission Troponin-T and Serial Troponin-T Testing in Predicting Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 22;6(9):e005930.
146. Zheng P, Wang X, Guo T, Gao W, Huang Q, Yang J, et al. Cardiac troponin as a prognosticator of mortality in patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(9):e1014.
147. Røsjø H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med*. 2011 Jan 1;37(1):77–85.
148. Zaky A, Gill EA, Lin CP, Paul CP, Bendjelid K, Treggiari MM. Characteristics of sepsis-induced cardiac dysfunction using speckle-tracking echocardiography: a feasibility study. *Anaesth Intensive Care*. 2016 Jan;44(1):65–76.
149. Gajardo AIJ, Ferrière-Steinert S, Valenzuela Jiménez J, Heskia Araya S, Kouyoumdjian Carvajal T, Ramos-Rojas J, et al. Early high-sensitivity troponin elevation and short-term mortality in sepsis: a systematic review with meta-analysis. *Crit Care*. 2025 Feb 14;29(1):76.
150. Chen X, Liu X, Dong R, Zhang D, Qin S. A Retrospective Observational Study of the Association Between Plasma Levels of Interleukin 8 in 42 Patients with Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction at a Single Center Between 2017 and 2020. *Med Sci Monit*. 2021 Dec 1;27:0–0.
151. Deng P, Tang N, Li L, Zou G, Xu Y, Liu Z. Diagnostic value of combined detection of IL-1 β , IL-6, and TNF- α for sepsis-induced cardiomyopathy. *Med Clínica Engl Ed*. 2022 May 13;158(9):413–7.
152. Beltrán-García J, Osca-Verdegel R, Nácher-Sendra E, Cardona-Monzonis A, Sanchis-Gomar F, Carbonell N, et al. Role of non-coding RNAs as biomarkers of deleterious cardiovascular effects in sepsis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021 Sep 1;68:70–7.
153. Wang H, Bei Y, Shen S, Huang P, Shi J, Zhang J, et al. miR-21-3p controls sepsis-associated cardiac dysfunction *via* regulating SORBS2. *J Mol Cell Cardiol*. 2016 May 1;94:43–53.
154. Chang X, Guo Y, Wang J, Liu J, Ma Y, Lu Q, et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as an early biomarker in sepsis-induced cardiomyopathy: a prospective observational study. *Lipids Health Dis*. 2024 Sep 4;23(1):283.
155. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, et al. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Predicts Long-Term Mortality and Re-Infarction in Consecutive Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome Who Are Troponin-Negative. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 8;55(23):2590–8.
156. Jirak P, Haertel F, Mirna M, Rezar R, Lichtenauer M, Paar V, et al. A Comparative Analysis of Novel Biomarkers in Sepsis and Cardiovascular Disease. *Appl Sci*. 2022 Jan;12(3):1419.