



Точило С.А.¹, Марочков А.В.¹,
Ливинская В.А.², Кизименко А.Н.³,
Никитина Е.В.³

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ В ОТНОШЕНИИ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

¹ Могилевская областная больница, Республика Беларусь, г. Могилев

² Белорусско-российский университет, Республика Беларусь, г. Могилев

³ Витебский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, г. Витебск

Цель: определить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность различных клинико-лабораторных показателей и прогностических шкал у пациентов с развитием сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) после абдоминальных хирургических вмешательств.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование у 431 пациента с абдоминальной хирургической патологией, которым определяли ряд клинических и лабораторных показателей в 1-3 сутки после перенесенных оперативных вмешательств. Были выделены две группы: первая (n=255) – без признаков СПОН, вторая (n=176) – с наличием СПОН.

Результаты. Наибольшей прогностической ценностью в отношении СПОН в 1-3 сутки после операции обладают шкалы SOFA (AUC 0.825-0.899) и APACHE III (AUC 0.690-0.768). В качестве скрининговых маркеров СПОН в 1-е сутки после операции нами предложено использовать креатинин (AUC 0.722) и холестерин (AUC 0.682). На 2-е сутки после операции предложено использовать креатинин (AUC 0.631), альбумин (AUC 0.752), холестерин (AUC 0.671) и С-реактивный белок (AUC 0.815). На 3-и сутки после операции предложено использовать альбумин (AUC 0.690), холестерин (AUC 0.688) и С-реактивный белок (AUC 0.772).

Заключение. Шкала SOFA имеет преимущества по сравнению со шкалой APACHE III для прогнозирования СПОН. Пациентам после абдоминальных операций при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации как скрининг СПОН требуется определение показателей креатинина, альбумина, холестерина и С-реактивного белка.

Ключевые слова: синдром полиорганной недостаточности, креатинин, альбумин, холестерин, С-реактивный белок, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (APACHE III).

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины сепсис и синдром полиорганной недостаточности (СПОН) остаются актуальной проблемой по причине высокой летальности, которая составляет по данным различных авторов 10-80% [1, 2]. Было организовано Движение по Выживанию при Сепсисе. Показано, что раннее начало лечения ведет к снижению летальности [3, 4]. С этой целью рекомендовано применение скрининговых маркеров (предикторов) [5]. Однако у пациентов

в абдоминальной хирургии после перенесенных оперативных вмешательств имеются сложности в дифференцировке на раннем этапе между стрессовой реакцией организма на хирургическое вмешательство и прогрессированием инфекционного процесса, развитием сепсиса и СПОН. В настоящее время известно более 176 прогностических маркеров сепсиса [6-11]. Ряд предикторов объединены в прогностические шкалы [5, 12-14]. Но их прогностическая значимость, чувствительность и специфичность в отношении сепсиса и СПОН у

пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств изучена недостаточно.

Цель исследования: определить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность различных клинико-лабораторных показателей и прогностических шкал у пациентов с развитием сепсиса и СПОН после абдоминальных хирургических вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Проведено проспективное когортное исследование у 431 пациента, находившихся на лечении в УЗ «Могилевская областная больница» с февраля 2016 г. по ноябрь 2019 г. с абдоминальной хирургической патологией после перенесенных оперативных вмешательств. На проведение исследования получено одобрение комитета по этике. У всех пациентов получено информированное согласие.

Критерии включения: 1) перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости (плановые либо экстренные); 2) пациенты мужского и женского пола; 3) возраст старше 18 лет; 4) госпитализация в послеоперационном периоде в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР).

Критерии исключения: 1) хроническая недостаточность сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации; 2) хроническая недостаточность дыхательной системы в стадии декомпенсации, внегоспитальная пневмония или туберкулез легких; 3) хроническая болезнь почек 5 стадии с проведением гемодиализа; 4) цирроз печени и хроническая печеночная недостаточность; 5) иммунодефицитные состояния; 6) прием глюкокортикоидных препаратов; 7) прием гиполлипидемических препаратов; 8) ВИЧ-инфекция; 9) онкологические заболевания; 10) гематологические заболевания (лимфома, лейкоз, миеломная болезнь).

В исследовании было выделено несколько этапов: 1-й – 1-е сутки лечения в ОАР, 2-й – 2-е сутки и т.д. Конечной точкой исследования явились последние сутки лечения в ОАР. После достижения конечной точки вся выборка была разделена на две группы: 1-я группа (n= 255) – пациенты без сепсиса и СПОН, 2-я группа (n= 176) – пациенты с наличием сепсиса и СПОН.

Признаки СПОН устанавливали на основании критериев, принятых согласительной конференцией Sepsis-3 в 2016 г., как наличие очага инфекции и 2 или более баллов по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [5].

У пациентов ежедневно контролировали клинические показатели: систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД), температуру тела, диурез. При этом для

выполнения инструментальных измерений применяли медицинский монитор «Интеграл 12-06» (Интеграл, Республика Беларусь). Также определяли показатели общего анализа крови (ОАК) – количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит; показатели биохимического анализа крови (БАК) – общий белок, альбумин, билирубин, мочевины, креатинин, холестерин, С-реактивный белок (СРБ); показатели анализа кислотно-основного состояния и газового состава артериальной крови (КОС) – водородный показатель (рН), парциальное давление углекислого газа артериальной крови (PaCO₂), парциальное давление кислорода артериальной крови (PaO₂); коагулограммы – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Анализ клинических признаков и взятие крови для определения лабораторных показателей проводили ежедневно в промежутке с 8.00 до 9.00. Забор крови производили натощак, при этом исключали проведение инфузионной терапии и парентерального питания.

Для определения показателей ОАК бралась капиллярная кровь из пальца кисти, БАК и коагулограммы – из периферической вены, КОС – из лучевой артерии. Для выполнения ОАК применяли гематологический анализатор XP 300 (Sysmex Corporation, Япония), БАК – биохимический анализатор AU 680 (Beckman Coulter, США), КОС – газовый анализатор ABL 800 FLEX (Radiometer Medical, Дания), коагулограммы – автоматический коагулометр ACL 10000 (Instrumentation Laboratory, США). Калибровку приборов и контроль качества проводили по общим правилам. Также производили расчет индекса оксигенации (отношение PaO₂/FiO₂) и количества баллов по прогностическим шкалам SOFA и Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (APACHE III).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Ms Excel, Statistica 7.0 и SPSS. Соответствие показателей закону нормального распределения определяли по критерию Шапиро-Уилкса. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (нормальное распределение), медианы и квартилей (распределение отличное от нормального). Для сравнения независимых выборок применяли критерий t-тест или Манна-Уитни, для зависимых – критерий t-тест или Вилкоксона, для категориальных величин – критерий Хи-квадрат. Уровень статистической значимости считали как p<0,05.

Для оценки апостериорной вероятности принадлежности пациента к определенной группе применяли инструмент логистической регрессии. Определяли лучшие предикторы для категориальных зависимых переменных по критерию Хи-ква-

драт. Диагностическую значимость показателей устанавливали путем построения характеристической кривой (ROC-кривой), определяли площадь под кривой (AUC), чувствительность и специфичность, оптимальный порог.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Всего в исследование включено 520 пациентов. После отбора с учетом критериев исключения в исследовании приняли участие 431 пациент, из них 237 (55%) мужчин и 194 (45%) женщины, в возрасте $56,9 \pm 16,2$ лет, масса тела $79,3 \pm 19,4$ кг, рост $169,2 \pm 7,0$ см. Общая характеристика пациентов и основная хирургическая патология представлены в табл. 1. Пациенты не различались по массе тела, росту, количеству плановых и экстренных операций. Во 2-й группе было статистически значимо больше лиц мужского пола и старше по возрасту. По характеру основной хирургической патологии в 1-й группе было статистически значимо больше пациентов с послеоперационной вентральной грыжей, во 2-й группе – с острым панкреатитом и

мезентериальным тромбозом. В 1-й группе умерших не было, из пациентов 2-й группы 48 человек (27,3%) умерли.

По характеру оперативных вмешательств: в 1-й группе пациентам выполнено 201 лапаротомия, 19 лапароскопических операций, 20 лапароскопических операций с переходом на лапаротомию и 15 пункционных дренирований жидкостных образований под УЗИ контролем, во 2-й группе пациентам выполнено 108 лапаротомий, 15 лапароскопических операций, 19 лапароскопических операций с переходом на лапаротомию и 27 пункционных дренирований жидкостных образований под УЗИ контролем. Также некоторым из пациентов 2-й группы потребовалось проведение повторных операций: 4 лапаротомии после лапароскопической операции, 7 – релапаротомия I, 2 – релапаротомия II, а 11 пациентам предварительно выполнялось чрезкожное пункционное дренирование под УЗИ контролем.

Количество койко-дней в ОАР составило в 1-й группе 3 (2-4) суток, что статистически значимо

Таблица 1. Характеристики пациентов в исследуемых группах и основная патология.

Параметры	1-я группа (без сепсиса и СПОН) n=255	2-я группа (с сепсисом и СПОН) n=176	p
Пол, муж (n,%)	128 (50,2)	109 (61,9)	0,016
жен (n, %)	127 (49,8)	67 (38,1)	
Возраст, лет (M±SD)	55,1±15,7	59,5±16,7	0,006
Масса тела, кг (M±SD)	79,2±20,1	79,3±18,2	0,58
Рост, см (M±SD)	168,5±6,7	170,2±7,2	0,47
Операции плановые (n,%)	118 (46,3)	71 (40,3)	0,22
экстренные (n, %)	137 (53,7)	105 (59,7)	
Основная патология:			
Прободная язва желудка/ двенадцатиперстной кишки	19 (17,1)	10 (5,7)	0,47
Кровотечение из язвы желудка/ двенадцатиперстной кишки	10 (3,9)	8 (4,5)	0,75
Стеноз выхода из желудка	8 (3,1)	8 (4,5)	0,45
Острый холецистит	23 (9,0)	16 (9,0)	0,98
Хронический холецистит	23 (9,0)	3 (1,7)	0,26
Хронический холецистит и холедохолитиаз	19 (7,5)	9 (5,1)	0,33
Постхолецистэктомический синдром	4 (1,6)	3 (1,7)	0,91
Острый панкреатит	25 (9,8)	38 (21,6)	0,0007
Хронический панкреатит	35 (13,6)	36 (20,5)	0,06
Гематома или разрыв селезенки	4 (1,6)	1 (0,6)	0,34
Проникающее ранение органов брюшной полости	8 (3,1)	2 (1,2)	0,18
Закрытая травма органов брюшной полости	4 (1,6)	4 (2,3)	0,59
Послеоперационная вентральная грыжа	34 (13,3)	7 (4,0)	0,001
Перфорация кишечника	5 (2,0)	8 (4,5)	0,12
Абсцесс брюшной полости	5 (2,0)	3 (1,7)	0,84
Острая кишечная непроходимость	24 (9,4)	10 (5,7)	0,16
Мезотромбоз	5 (2,0)	10 (5,7)	0,038

Таблица 2. Клинические и лабораторные показатели пациентов в первые трое суток пребывания в ОАР (Ме [25%-75%]).

Показатель	Группа	1-й этап	2-й этап	3-й этап
Среднее АД, мм.рт.ст.	1-я	98,7 (86,7-110,0)	93,3 (81,8-100,8)	96,7 (86,7-106,7)
	2-я	100,0 (90,0-113,3)	92,3 (84,7-104,0)	95,0 (89,7-102,0)
	p	0,24	0,61	0,45
ЧСС, мин ⁻¹	1-я	82,0 (71,0-93,5)	77,5 (68,0-85,0)	77,0 (71,0-88,0)
	2-я	92,0 (76,0-108,0)	88,0 (77,0-105,0)	87,5 (74,0-102,0)
	p	< 0,001	< 0,001	0,002
ЧД, мин ⁻¹	1-я	17,0 (16,0-18,0)	17,0 (16,0-18,0)	17,0 (16,0-18,0)
	2-я	18,0 (16,0-19,0)	17,0 (16,0-18,0)	17,0 (16,0-18,0)
	p	0,008	0,17	0,24
Т тела, °С	1-я	36,8 (36,6-37,2)	37,0 (36,7-37,3)	37,0 (36,7-37,4)
	2-я	36,9 (36,6-37,4)	37,4 (36,7-37,9)	37,5 (36,9-38,0)
	p	0,039	0,002	0,01
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	1-я	13,1 (9,0-17,0)	11,1 (9,3-14,1)	10,3 (8,5-13,1)
	2-я	12,2 (8,8-17,2)	13,3 (9,9-17,1)	12,9 (9,7-19,5)
	p	0,66	0,013	0,004
Гематокрит, %	1-я	37,5 (33,5-40,8)	36,0 (32,0-40,0)	33,3 (31,0-37,2)
	2-я	34,9 (30,2-40,1)	34,5 (30,2-37,5)	32,3 (28,5-36,0)
	p	< 0,001	0,013	0,039
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	1-я	225,0 (180,0-285,0)	220,0 (170,0-292,0)	226,0 (184,0-312,0)
	2-я	202,5 (120,0-290,0)	205,0 (135,0-274,0)	189,0 (101,0-264,0)
	p	0,002	0,079	0,013
АЧТВ, сек	1-я	28,0 (25,5-30,7)	31,9 (27,6-35,0)	32,0 (29,1-39,3)
	2-я	35,9 (27,8-42,9)	37,2 (33,6-44,8)	36,3 (30,2-43,9)
	p	< 0,001	< 0,001	0,067
pH, ед	1-я	7,327 (7,293-7,367)	7,347 (7,328-7,369)	7,367 (7,346-7,404)
	2-я	7,350 (7,306-7,403)	7,377 (7,325-7,411)	7,391 (7,355-7,429)
	p	0,001	< 0,001	0,035
Общий белок, г/л	1-я	65,0 (59,7-70,6)	59,8 (54,5-65,4)	58,6 (53,3-62,0)
	2-я	60,1 (54,4-68,5)	54,6 (50,6-62,0)	55,7 (51,3-60,1)
	p	< 0,001	< 0,001	0,094
Альбумин, г/л	1-я	35,7 (31,4-40,2)	31,2 (28,2-34,3)	29,6 (25,9-32,6)
	2-я	31,8 (27,4-35,8)	25,5 (23,7-29,9)	25,6 (22,7-30,7)
	p	0,003	0,001	0,004
Мочевина, ммоль/л	1-я	5,0 (3,5-6,7)	5,3 (3,9-8,2)	6,1 (3,7-9,0)
	2-я	9,6 (5,8-16,0)	5,6 (3,8-9,7)	6,4 (3,6-10,3)
	p	< 0,001	0,19	0,54
Креатинин, мкмоль/л	1-я	78,0 (65,0-92,8)	82,5 (70,2-99,1)	77,3 (67,3-92,4)
	2-я	111,5 (76,0-194,5)	101,8 (73,2-160,0)	95,5 (66,8-156,2)
	p	< 0,001	0,002	0,012
Холестерин, ммоль/л	1-я	4,72 (3,66-5,66)	3,8 (3,05-4,86)	3,7 (3,05-4,36)
	2-я	3,57 (3,0-4,29)	3,04 (2,48-3,73)	3,88 (2,4-3,63)
	p	< 0,001	< 0,001	0,001
С-реактивный белок, мг/л	1-я	129,4 (16,5-228,4)	75,3 (36,6-139,1)	108,4 (41,6-200,8)
	2-я	180,7 (126,8-286,1)	231,8 (166,7-307,5)	241,2 (185,5-349,4)
	p	0,39	< 0,001	0,022
Шкала APACHE II, баллов	1-я	36,5 (26,2-46,7)	32,8 (23,0-44,3)	30,2 (18,0-41,8)
	2-я	52,8 (40,9-68,0)	51,9 (37,4-65,1)	42,5 (28,0-62,7)
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Шкала SOFA, баллов	1-я	2 (1-3)	2 (1-3)	0 (0-2)
	2-я	6 (4-8)	4 (3-6)	4 (3-6)
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: Среднее АД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧД – частота дыхания, Т тела – температура тела, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, pH – водородный показатель. p – уровень статистической значимости при сравнении 1-й и 2-й группы.

ниже ($p < 0,001$), чем во 2-й группе 6 (4-10) суток. Установлено, что в течение первых трех суток после оперативного вмешательства в 1-й группе 184 пациента (72,2%) были переведены в хирургическое отделение. Таким образом, лабораторные маркеры прогнозирования СПОН наиболее информативны в первые трое суток после операции, поскольку в дальнейшем у пациентов проявляются клинические признаки СПОН, и лабораторное прогнозирование утрачивает необходимость. Нами проведен сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей в первые трое суток после оперативного вмешательства у пациентов в исследуемых группах, результаты представлены в табл. 2. При этом установлено, что ряд показателей, такие как ЧСС, температура тела, гематокрит, АЧТВ, рН, общий белок и альбумин, креатинин, холестерин и др., имеют прогностическое значение. Некоторые показатели, такие как лейкоциты и СРБ обладали прогностической значимостью на 2-е и 3-и сутки.

Проведен логистический регрессионный анализ. Для отбора предикторов с помощью критерия Хи-квадрат были протестированы гипотезы о независимости исхода и соответствующего предиктора. Лучшие 9 предикторов в первые трое суток пребывания в ОАР представлены на рис. 1-3.

ROC-кривые были построены для определения диагностической эффективности лучших предикторов: холестерина, СРБ, альбумина, креатинина, шкалы АРАСНЕ III и SOFA (табл 3).

Как видно, диагностическая эффективность шкалы SOFA в отношении СПОН выше, чем шкалы АРАСНЕ III, которая к тому же содержит в своем составе больше клиничко-лабораторных показателей. Однако, не оспаривая достоинства шкалы SOFA, нами проанализированы другие предикторы, которые с целью экономии могут применяться для скрининга СПОН. Использование АЧТВ отклонено нами, так как этот показатель зависит от введения гепарина, который может применяться у пациентов в послеоперационном периоде для профилактики тромбоэмболии легочной артерии. Тромбоцитопения хороший показатель, однако, наблюдалась только у 57 (32,4%) пациентов 2-й группы и чаще была связана с острой массивной кровопотерей. Поэтому тромбоцитопения не рекомендуется нами как скрининговый критерий, а в дальнейшем для диагностики СПОН может использоваться в составе шкалы SOFA. Клинические показатели ЧД и температура тела ранее входили в состав критериев синдрома системного воспалительного ответа. Однако в дальнейшем от него вынуждены были отказаться по причине низкой специфичности.

Таким образом, нами предложено у пациентов после абдоминальных операций в 1-е сутки при-

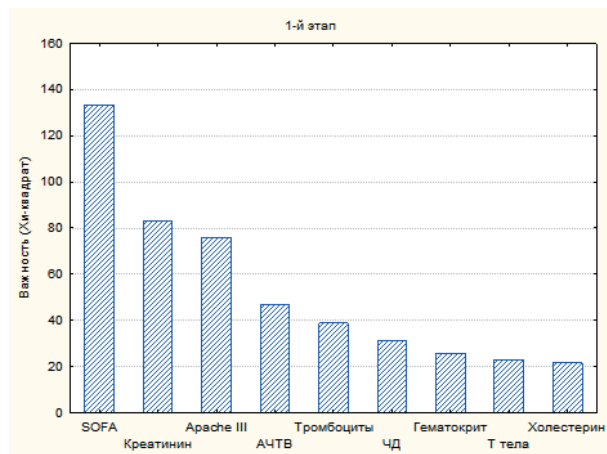


Рис 1. Лучшие предикторы СПОН в первый день лечения в ОАР. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ЧД – частота дыхания, Т тела – температура тела.

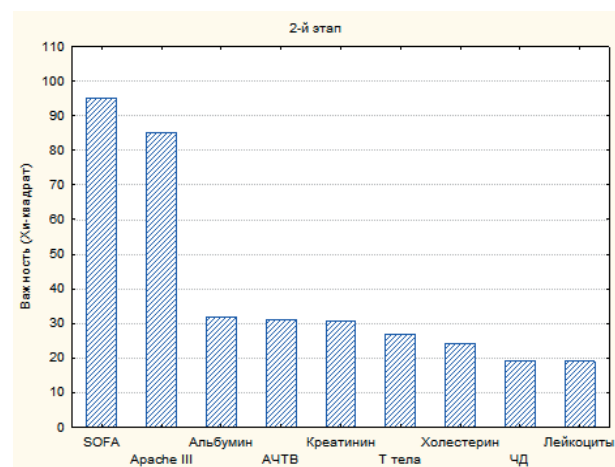


Рис 2. Лучшие предикторы СПОН во второй день лечения в ОАР.

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ЧД – частота дыхания, Т тела – температура тела.

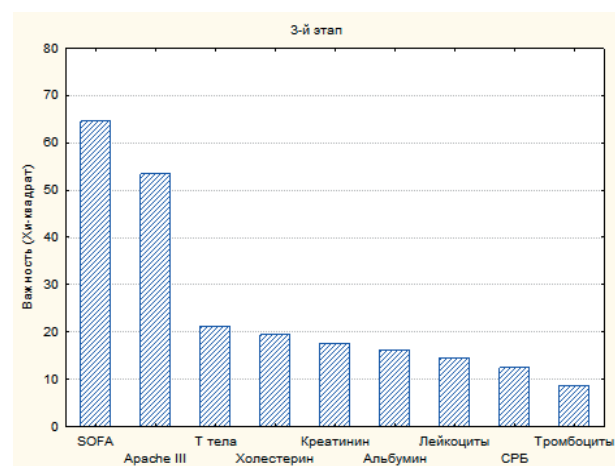


Рис 3. Лучшие предикторы СПОН во второй день лечения в ОАР.

Т тела – температура тела, СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 3. Результаты анализа характеристических кривых различных биомаркеров и прогностических шкал для определения риска развития СПОН.

Показатель	ROC-анализ	1-й этап	2-й этап	3-й этап
Креатинин, мкмоль/л	AUC	0,722	0,631	0,637
	95% CI	0,670-0,774	0,550-0,713	0,537-0,736
	Se - Sp	55,5 – 85,8	38,6 - 94,1	43,1 – 93,6
	p	< 0,001	0,014	0,033
	Cut off	105,3	129,5	111,0
Холестерин, ммоль/л	AUC	0,682	0,671	0,688
	95% CI	0,601-0,764	0,586-0,756	0,589-0,786
	Se - Sp	75,3 – 64,9	70,8 – 60,9	56,3 – 80,0
	p	0,002	0,003	0,007
	Cut off	4,29	3,57	3,01
Альбумин, г/л	AUC	0,669	0,752	0,690
	95% CI	0,566-0,772	0,658-0,845	0,572-0,808
	Se - Sp	47,2 – 80,8	63,8 – 80,6	44,2 – 97,0
	p	0,014	< 0,001	0,017
	Cut off	31,2	27,2	24,0
С-реактивный белок, мг/л	AUC	0,682	0,815	0,772
	95% CI	0,5233-0,840	0,679-0,951	0,596-0,948
	Se - Sp	68,2 – 68,2	76,2 – 82,4	94,7 – 66,7
	p	0,064	0,004	0,034
	Cut off	165,8	166,7	170,5
Шкала APACHE II, баллов	AUC	0,768	0,730	0,690
	95% CI	0,718-0,818	0,676-0,783	0,632-0,748
	Se - Sp	69,2 – 73,1	75,0 – 60,0	65,7 – 65,4
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	Cut off	44,8	37,7	37,1
Шкала SOFA, баллов	AUC	0,8461	0,825	0,899
	95% CI	0,806-0,886	0,779-0,871	0,860-0,938
	Se - Sp	76,9 – 80,0	63,3 – 87,0	89,9 – 73,7
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	Cut off	4,0	4,0	2,0

Примечание: AUC (area under the curve) – площадь под ROC-кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, Se (sensitivity) – чувствительность (%), Sp (specificity) – специфичность (%), p – уровень статистической значимости, Оптимальный порог – Cut off – optimal cut off point

менять скрининговые критерии креатинин и холестерин, во 2-е сутки – креатинин, альбумин, холестерин и СРБ, в 3-и сутки – альбумин, холестерин и СРБ. При этом креатинин известен как маркер острого повреждения почек, поэтому его оценка должна проводиться в комплексе с другими клиническими и скрининговыми предикторами.

Поиск лучших предикторов СПОН продолжается исследователями у пациентов с различными патологическими состояниями. Schmidt de Oliveira-Netto A.C. et al. [8] исследовали ранние маркеры диагностики сепсиса. Было выделено 3 группы пациентов: у 78 (43%) был сепсис, у 50 (27%) был септический шок, и у 55 (30%) не было сепсиса. Что касается значений биомаркеров, не было различий между группами с сепсисом и без сепсиса, но значимые различия наблюдались в группе с септическим шоком. Прогностическую значимость в отношении септического шока показали уровень альбумина, СРБ, прокальцитонина, APACHE II и баллы SOFA за 1-е сутки.

Qin W. et al. [15] изучили факторы риска развития СПОН у пациентов с тяжелым инсультом. У пациентов в группе СПОН была более высокая оценка по шкале NIHSS ($23,48 \pm 6,12$ против $19,81 \pm 4,83$, $p = 0,004$), более высокая оценка APACHE II ($18,70 \pm 5,18$ против $15,64 \pm 4,36$, $p = 0,003$) и более низкий балл по шкале ком Глазго ($6,33 \pm 2,48$ против $8,14 \pm 2,73$, $p = 0,002$), а также более высокий уровень инфаркта в мультисосудистых территориях ($36,4\%$ против $10,9\%$, $p = 0,003$). При регрессии Кокса показатель NIHSS (отношение шансов [ОШ] = 1,084; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,019-1,153) и инфаркт в многососудистых бассейнах (ОШ = 2,345; 95% ДИ 1,105-4,978) были независимыми факторами риска развития СПОН.

Kong T. et al. [16] установили прогностическую роль индекса дельта-нейтрофилов (DNI) у пациентов с травмой, поступивших в ОАР. DNI автоматически рассчитывается некоторыми автоматическими гематологическими анализаторами. При логистическом регрессионном анализе более

высокие значения DNI через 12 часов (ОШ 1,079; 95% ДИ 1,037-1,123; $p < 0,001$) были значимыми независимыми предикторами развития СПОН. Повышение DNI $> 3,25\%$ спустя 12 ч после травмы являлось прогностическим критерием СПОН (ОШ 12,7; 95% ДИ 6,12-26,35; $p < 0,001$). ROC-кривая для DNI через 12 часов показала AUC 0,776 (0,721-0,831), чувствительность 83,1%, специфичность 72,2%.

Feng J.Y. et al. [17] были проанализированы ранние факторы риска развития СПОН в течение 5 дней после ожоговой травмы у пациентов с вентилиционной поддержкой. Независимые клинические факторы, связанные с ранним развитием СПОН, включали площадь ожогов $\geq 55\%$ поверхности тела (ОШ 3,83; 95% ДИ 1,29-11,37) и уровень сывороточного альбумина при поступлении < 21 г/л (ОШ 3,43; 95% ДИ 1,01-11,57).

Появляются новые маркеры для прогнозирования СПОН у пациентов с сепсисом [18, 19]. Показана значимость в прогнозировании развития СПОН в течение первых 48 ч после поступления в ОАР лиганда, индуцирующего пролиферацию А (APRIL) AUC = 0,764 и растворимого трансмембранного активатора и белка-интегратора кальциймодулирующего лиганда (sTACI) AUC = 0,673 в сравнении с определением уровня прокальцитонина AUC = 0,719 [18]. Osipenko A.N. et al. [19] установили, что в спектре липидов плазмы крови у пациентов со СПОН имеются изменения в составе жирных кислот и жирных альдегидов.

Известно, что развитие СПОН коррелирует с риском летального исхода и прогнозирование смертности играет важную роль у данных пациентов [12, 20-24].

Stojanovic M. et al. [20] показали, что у пациентов с острым панкреатитом и развитием внутрибрюшной гипертензии предикторами смертности являлись уровень лактата выше 3,22 ммоль/л, градиент фильтрации ниже 67 мм.рт.ст., среднее артериальное давление и оценка APACHE II. В исследовании Li H et al. [21] предикторами смертности у пациентов с сепсисом старше 75 лет были СРБ, N-концевой натрийуретический пептид (NT-pro-BNP), оценка APACHE II, уровень молочной кислоты, количество нейтрофилов и уровень гематокрита. С-индекс для прогнозирования смертности в ОАР был выше для шкалы APACHE II ($0,847 \pm 0,029$; $p < 0,001$), NT-pro-BNP ($0,673 \pm 0,039$; $p < 0,01$) и СРБ ($0,626 \pm 0,039$; $P < 0,01$). Lee M.A. et al. [12] сравнили шкалы APACHE II в первые 24 часа поступления и шкалу SOFA в первые 3 суток для прогнозирования исхода у пациентов с травмой, находящихся на лечении в ОАР. В группе умерших был статистически значимо более высокий балл APACHE II ($24,1 \pm 8,1$ против $12,3 \pm 7,2$, $p < 0,001$) и балл SOFA ($7,7 \pm 1,7$ против $4,3 \pm 1,9$, $p < 0,001$)

при поступлении. Однако оценка SOFA имела более высокие значения AUC 0,904.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

- У пациентов в абдоминальной хирургии в 1-е сутки после операции нами предложено использовать в качестве скрининговых маркеров СПОН креатинин (AUC 0,722; 95% ДИ 0,670-0,774; $p < 0,001$) и холестерин (AUC 0,682; 95% ДИ 0,601-0,764; $p = 0,002$).
- На 2-е сутки после операции предложено использовать для скрининга СПОН креатинин (AUC 0,631; 95% ДИ 0,550-0,713; $p = 0,014$), альбумин (AUC 0,752; 95% ДИ 0,658-0,845; $p < 0,001$), холестерин (AUC 0,671; 95% ДИ 0,586-0,756; $p = 0,003$) и СРБ (AUC 0,815; 95% ДИ 0,679-0,951; $p = 0,004$).
- На 3-и сутки после операции предложено использовать для скрининга СПОН альбумин (AUC 0,690; 95% ДИ 0,572-0,808; $p = 0,017$), холестерин (AUC 0,688; 95% ДИ 0,589-0,786; $p = 0,007$) и СРБ (AUC 0,772; 95% ДИ 0,596-0,948; $p = 0,034$).
- Для диагностики СПОН в 1-3 сутки после операции использование шкалы SOFA более предпочтительно, чем шкалы APACHE II.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 03.03.2020
Після доопрацювання / Revised: 03.03.2020
Прийнято до друку / Accepted: 26.05.20 20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193: 259-72.
2. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care.* 2008; 12: R158.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304-77.
4. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority – a WHO resolution. *N Engl J Med.* 2017; 377: 414-7.
5. 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; 315: 801-10.
6. Vincent J L, Teixeira L. Sepsis biomarkers. Value and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190: 1081-2.
7. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010; 14: R15.
8. Schmidt de Oliveira-Netto AC, Morello LG, Dalla-Costa LM, Petterle RR, Fontana RM, Conte D, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, albumin, and blood cultures as early markers of sepsis diagnosis or predictors of outcome: a prospective analysis. *Clin Pathol.* 2019; 12: 2632010X19847673.
9. Giardino A, Spolverato G, Regi P, Frigerio I, Scopelliti F, Girelli R, et al. C-Reactive Protein and Procalcitonin as Predictors of Postoperative Inflammatory Complications After Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2016; 20: 1482-92.
10. Abu Elyazed MM, El Sayed Zaki M. Value of procalcitonin as a biomarker for postoperative hospital-acquired pneumonia after abdominal surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2017; 70: 177-83.

11. Leliefeld PH, Wessels CM, Leenen LP, Koenderman L, Pillay J. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation. *Crit Care*. 2016; 20: 73.
12. Lee MA, Choi KK, Yu B, Park JJ, Park Y, Gwak J, et al. Acute physiology and chronic health evaluation II score and sequential organ failure assessment score as predictors for severe trauma patients in the intensive care unit. *Korean J Crit Care Med*. 2017; 32: 340-6.
13. Naqvi IH, Mahmood K, Ziaullah S, Kashif SM, Sharif A. Better prognostic marker in ICU - APACHE II, SOFA or SAP III? *Pak J Med Sci*. 2016; 32: 1146-51.
14. Kaździolka I, Świstek R, Borowska K, Tyszecki P, Serednicki W. Validation of APACHE II and SAPS II scales at the intensive care unit along with assessment of SOFA scale at the admission as an isolated risk of death predictor. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019; 51: 107-11.
15. Qin W, Zhang X, Yang S, Li Y, Yuan J, Yang L, et al. Risk factors for multiple organ dysfunction syndrome in severe stroke patients. *PLoS One*. 2016; 11: e0167189.
16. Kong T, Park YS, Lee HS, Kim S, Lee JW, You JS, et al. The delta neutrophil index predicts development of multiple organ dysfunction syndrome and 30-day mortality in trauma patients admitted to an intensive care unit: a retrospective analysis. *Sci Rep*. 2018; 8: 17515.
17. Feng JY, Chien JY, Kao KC, Tsai CL, Hung FM, Lin FM, et al. Predictors of early onset multiple organ dysfunction in major burn patients with ventilator support: experience from a mass casualty explosion. *Sci Rep*. 2018; 8: 10939.
18. Lendak DF, Mihajlović DM, Novakov-Mikić AS, Boban JM, Ubavić M, Brkić SV. APRIL and sTACI could be predictors of multiorgan dysfunction syndrome in sepsis. *Virulence*. 2018; 9: 946-53.
19. Osipenko AN, Marochkov AV. Blood plasma plasmalogens and fatty acids in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Shock*. 2017; 20: 40-5.
20. Stojanovic M, Svorcan P, Karamarkovic A, Ladjevic N, Jankovic R, Stevanovic P. Mortality predictors of patients suffering of acute pancreatitis and development of intraabdominal hypertension. *Turk J Med Sci*. 2019; 49: 506-13.
21. Li H, Shan-Shan Z, Jian-Qiang K, Ling Y, Fang L. Predictive value of C-reactive protein and NT-pro-BNP levels in sepsis patients older than 75 years: a prospective, observational study. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32: 389-397.
22. Pregernig A, Müller M, Held U, Beck-Schimmer B. Prediction of mortality in adult patients with sepsis using six biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2019; 9: 125.
23. Nagae M, Egi M, Kubota K, Makino S, Mizobuchi S. Association of direct bilirubin level with postoperative outcome in critically ill postoperative patients. *Korean J Anesthesiol*. 2018; 71: 30-6.
24. Ricciuto DR, dos Santos CC, Hawkes M, Tolt LJ, Conroy AL, Rajwans N, et al. Angiotensin II and angiotensin II type 2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2011; 39: 702-10.

ТОЧІЛО С.А., МАРОЧКОВ О.В., ЛІВІНСКАЯ В.О., КІЗІМЕНКО А.М., НІКІТИНА К.В.

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ РІЗНИХ БІОМАРКЕРІВ ЩОДО СИНДРОМУ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ

Мета: визначити прогностичну значимість, чутливість і специфічність різних клініко-лабораторних показників і прогностичних шкал у пацієнтів з розвитком сепсису і синдрому поліорганної недостатності (СПОН) після абдомінальних хірургічних втручань.

Матеріал і методи. Проведено проспективне когортне дослідження у 431 пацієнта з абдомінальної хірургічної патологією, яким визначали ряд клінічних та лабораторних показників у 1-3 добу після перенесених оперативних втручань. Були виділені дві групи: перша (n = 255) – без ознак СПОН, друга (n = 176) – з наявністю СПОН.

Результати. Найбільшу прогностичну цінність щодо СПОН протягом 1-3 діб після операції мають шкали SOFA (AUC 0.825-0.899) і APACHE III (AUC 0.690-0.768). Як скринінгові маркери СПОН в 1-у добу після операції нами запропоновано використовувати креатинін (AUC 0.722) і холестерин (AUC 0.682). На 2-у добу після операції запропоновано використовувати креатинін (AUC 0.631), альбумін (AUC 0.752), холестерин (AUC 0.671) і С-реактивний білок (AUC 0.815). На 3-ю добу після операції запропоновано використовувати альбумін (AUC 0.690), холестерин (AUC 0.688) і С-реактивний білок (AUC 0.772).

Висновок. Шкала SOFA має переваги в порівнянні зі шкалою APACHE III для прогнозування СПОН. Пацієнтам після абдомінальних операцій при надходженні у відділення анестезіології та реанімації як скринінг СПОН потрібно визначати показники креатиніну, альбуміну, холестерину і С-реактивного білка.

Ключові слова: синдром поліорганної недостатності, креатинін, альбумін, холестерин, С-реактивний білок, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (APACHE III).

TACHYLA S.A., MAROCHKOV A. V., LIVINSKAYA V.A., KIZIMENKO A.N., NIKITINA E.V.

PROGNOSTIC VALUE OF VARIOUS BIOMARKERS FOR SEPSIS AND MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME IN ABDOMINAL SURGERY PATIENTS

Objective: To establish the prognostic value, sensitivity and specificity of various clinical and laboratory parameters and prognostic scores for sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in patients after abdominal surgery.

Material and methods: A prospective cohort study was performed in 431 abdominal surgical patients in whom a number of clinical and laboratory parameters was analyzed during the first three post-operative days. The patients were divided in two groups: Group 1 (n = 255) of patients without signs of MODS and Group 2 (n = 176) of patients with MODS.

Results: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (APACHE III) scores showed the greatest prognostic value for MODS in the first three post-operative days (area under the curve [AUC] 0.825-0.899 and AUC 0.690-0.768, respectively). We suggest in abdominal surgery patients on the 1-st day after operations using as screening criteria MODS creatinine (AUC 0.722) and cholesterol (AUC 0.682) levels, on the 2-nd day – albumin (AUC 0.752), cholesterol (AUC 0.671) and creatinine (AUC 0.631) levels, on the 3-rd day – C-reactive protein (AUC 0.772), albumin (AUC 0.690) and cholesterol (AUC 0.688) levels. But creatinine is known as a marker of kidney injury, so its assessment should be carried out in conjunction with other screening predictors.

Conclusion: SOFA offers several advantages over APACHE III for predicting MODS. For the purpose of MODS screening, assay of creatinine, albumin, cholesterol and C-reactive protein levels is required in patients admitted to the intensive care unit after abdominal surgery.

Keywords: Multiple Organ Dysfunction Syndrome, sepsis, creatinine, albumin, cholesterol, C-reactive protein, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (APACHE III).