

Скрининговые критерии полиорганной недостаточности после абдоминальных операций (клиническое исследование)

С. А. Точило¹, А. В. Марочков¹, В. А. Ливинская²

¹ Могилевская областная больница,
Республика Беларусь, 212026, г. Могилев, ул. Бялыницкого-Бирули, д. 12

² Белорусско-российский университет,
Республика Беларусь, 212000, г. Могилев, проспект Мира, д. 43

Screening Criteria for Multiple Organ Dysfunction after Abdominal Surgery (Clinical Research)

Sergey A. Tachyla¹, Alexey V. Marochkov¹, Viktoriya A. Livinskaya²

¹ Mogilev Regional Hospital,
12 Byalynitsky-Biruli Str., 212026 Mogilev, Belarus

² Belarusian-Russian University,
43 Mira Ave, 212000 Mogilev, Belarus

Цель исследования: определение возможности применения С-реактивного белка (СРБ) и холестерина, как скрининговых биохимических маркеров развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств.

Материалы и методы. Провели проспективное исследование (случай-контроль) у 192 пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации после абдоминальных хирургических вмешательств. Пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа ($n=95$) — пациенты без СПОН, 2-я группа ($n=97$) — пациенты с наличием СПОН. Определение признаков СПОН проводили на основании критериев, установленных согласительной конференцией SCCM/ESICM в 2001 г. В первые 3-е суток после операции определяли содержание общего холестерина и СРБ, тяжесть состояния пациентов по прогностическим шкалам SOFA и Apache III. Методом логистического регрессионного анализа оценили 5 моделей прогнозирования СПОН с использованием показателей содержания общего холестерина, СРБ, холестерина и СРБ одновременно, а также шкал SOFA и Apache III.

Результаты. Выявили, что уровень холестерина во 2-й группе статистически значимо ниже, чем в 1-й группе — 3,13 (2,6–3,74) против 4,09 (3,26–5,01) ммоль/л ($p<0,05$). Отметим статистически значимое увеличение содержания СРБ во 2-й группе по сравнению с 1-й группой — 168,7 (90,2–247,2) против 85,9 (35,6–172,6) мг/л ($p<0,05$). Установили значения площадей AUC, чувствительности и специфичности исследуемых моделей и шкал: с использованием показателей содержания общего холестерина — AUC 0,679; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,625–0,732; СРБ — AUC 0,67; 95% ДИ 0,6–0,74; холестерина и СРБ одновременно — AUC 0,819; 95% ДИ 0,721–0,917; SOFA — AUC 0,786; 95% ДИ 0,744–0,829 и Apache III — AUC 0,631; 95% ДИ 0,582–0,68. Оптимальный порог составил для холестерина — 3,4 ммоль/л, для СРБ — 96,5 мг/л.

Заключение. Контроль содержания общего холестерина и СРБ, позволяет использовать их как скрининг для прогнозирования развития СПОН в первые 3-е суток после абдоминальных хирургических вмешательств. С помощью всех указанных моделей может быть рассчитана вероятность развития СПОН у пациента в зависимости от численного значения фактора.

Ключевые слова: синдром полиорганной недостаточности; скрининг; холестерин; С-реактивный белок; Sequential Organ Failure Assessment; SOFA; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III; Apache III

Objective: to determine the feasibility of using C-reactive protein (CRP) and cholesterol levels as biochemical screening markers for multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in patients after abdominal surgery.

Materials and methods. A prospective case-control study was performed in 192 patients who received treatment at the Intensive Care Unit (ICU) after abdominal surgery. Patients were classified into two groups: Group 1 ($n=95$) of patients without MODS and Group 2 ($n=97$) of patients with MODS. The signs of MODS were identified based on 2001 SCCM/ACCP consensus conference criteria. During the first three post-operative days, total cholesterol and CRP levels were measured, and severity was assessed using prognostic scoring systems (SOFA and Apache III). Logistic regression analysis was used to evaluate five MODS prediction models based on total cholesterol levels, CRP levels, a combination of cholesterol and CRP levels as well as SOFA and Apache III scores.

Адрес для корреспонденции:

Сергей Анатольевич Точило
E-mail: tsa80@inbox.ru

Correspondence to:

Sergey A. Tochilo
E-mail: tsa80@inbox.ru



Results. Cholesterol levels in Group 2 were found to be significantly lower than those in Group 1 (3.13 (2.6–3.74) mmol/l vs 4.09 (3.26–5.01) mmol/l; $P < 0.05$). Significantly increased CRP levels in Group 2 compared to Group 1 were found (168.7 (90.2–247.2) mg/l vs 85.9 (35.6–172.6) mg/l; $P < 0.05$). AUC, sensitivity, and specificity values were determined for the study models and scales based on total cholesterol levels (AUC 0.679; 95% confidence interval (CI) 0.625–0.732), CRP levels (AUC 0.67; 95% CI 0.6–0.74), a combination of cholesterol and CRP levels (AUC 0.819; 95% CI 0.721–0.917), SOFA score (AUC 0.786; 95% CI 0.744–0.829), and Apache III score (AUC 0.631; 95% CI 0.582–0.68). The optimal threshold was 3.4 mmol/l and 96.5 mg/l for cholesterol and CRP levels, respectively.

Conclusion. Total cholesterol and CRP monitoring revealed them as screening biomarkers informative for predicting MODS within the first three days after abdominal surgery. Using all these models, the probability of MODS development in a patient can be calculated as a function of the numerical value of the biomarker.

Keywords: multiple organ dysfunction syndrome; screening, cholesterol; C-reactive protein; Sequential Organ Failure Assessment; SOFA; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III; Apache III

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-61-72

Введение

Увеличение количества операций у лиц пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями является мировой тенденцией в абдоминальной хирургии. Вследствие этого возрастает риск развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), который значительно повышает вероятность летального исхода, и остается актуальной проблема выбора лабораторных маркеров для прогнозирования вероятности развития СПОН [1, 2]. Раннее выявление таких пациентов и оценка прогностических рисков обеспечивает их своевременную госпитализацию в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) и незамедлительное начало интенсивной терапии.

Для определения риска развития СПОН созданы такие прогностические шкалы, как APACHE I–III, SUPPORT, HIS, TISS, POSSUM, SAPS I–II, RAPS и др. [3–9]. Однако их применение ограничивают экономические причины и необходимость определения большого числа клинических и лабораторных показателей. Для этих же целей существует большое количество лабораторных тестов (например, с использованием показателей содержания прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, фактора некроза опухоли- α , лейкоцитарного индекса, альбумина, холестерина и др.) [10–18]. Однако их информативность у пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств оценивается неоднозначно [19–21]. Ранние диагностические критерии СПОН неспецифичны и могут быть расценены как проявления стрессового ответа организма на хирургическое вмешательство [22, 23]. Существует необходимость выявления скрининговых лабораторных маркеров СПОН у пациентов после абдоминальных операций, которые отличались бы приемлемой чувствительностью и специфичностью. Учитывая простоту и экономичность выполнения анализа, нами в качестве подобных критериев выбраны СРБ и холестерин.

Introduction

The increasing number of surgical procedures in elderly and senile patients with comorbidities is a world-wide trend in abdominal surgery. It leads to an increased risk of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), which results in a significantly higher probability of death, therefore the issue of selecting laboratory markers for predicting the probability of MODS remains challenging [1, 2]. The early identification of such patients and prognostic risk assessment ensures the timely admission to the intensive care unit (ICU) and immediate initiation of intensive therapy.

To determine the risk of MODS, prognostic scoring systems (e.g. APACHE I–III, SUPPORT, HIS, TISS, POSSUM, SAPS I–II, RAPS, etc.) have been developed [3–9]. However, their use is restricted by both economic reasons and the need to measure a large number of clinical and laboratory parameters. Numerous laboratory tests are available for the same purpose (e.g. using procalcitonin, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, or tumor necrosis factor- α levels, leukocyte index, albumin or cholesterol levels, etc.) [10–18]. However, their informative value in patients after abdominal surgery is debatable [19–21]. Early diagnostic criteria for MODS are non-specific and can be considered as manifestations of the body's response to surgical stress [22, 23]. There is a need for establishing laboratory screening markers for MODS in patients after abdominal surgery that have acceptable sensitivity and specificity. Given the simplicity and cost-effectiveness of the assay, we chose CRP and cholesterol levels as the possible criteria/biomarkers.

This study was performed to determine the feasibility of using CRP and cholesterol levels as biochemical screening markers for MODS in patients after abdominal surgery.

Materials and Methods

A prospective case-control study was performed in patients who received treatment at the ICU of the Healthcare Institution «Mogilev Regional Hospital» in the period



Целью исследования — определение возможности применения СРБ и холестерина, как скрининговых биохимических маркеров развития СПОН у пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств.

Материал и методы

Провели проспективное исследование (случай-контроль) у пациентов, находившихся на лечении в ОАР УЗ «Могилевская областная больница» с февраля 2014 г. по октябрь 2017 г. Исследование было одобрено комитетом по этике (протокол №1 от 6.02.2014 г.), у всех пациентов получили информированное согласие.

Критерии включения: 1) перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости; 2) пациенты обоего 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, 3) внегоспитальная пневмония или туберкулез легких, 4) хроническая болезнь почек 5 стадии с проведением гемодиализа, 5) цирроз печени и хроническая печеночная недостаточность, 6) иммунодефицитные состояния, 7) прием глюкокортикоидных препаратов, 8) ВИЧ-инфекция, 9) онкологические заболевания, 10) гематологические заболевания (лимфома, лейкоз, миеломная болезнь).

На соответствие критериям включения/исключения оценили 233 пациента. В итоге, в исследование включили 192 пациента, из них 102 (53%) мужчин и 90 (47%) женщин, в возрасте $57,6 \pm 15,6$ лет, масса тела в среднем составила $80,4 \pm 18,2$ кг, рост — $168,5 \pm 6,1$ см. Ретроспективно всю выборку разделили на две группы: 1-я группа ($n=95$) — пациенты без развития полиорганной недостаточности; 2-я группа ($n=97$) — пациенты с наличием СПОН. Группы не различались по полу, возрасту, массе тела, росту, показателям экстренных и плановых оперативных вмешательств (табл. 1).

Нозологию в группах представили в табл. 2.

В 1-й группе пациентам было выполнено 87 лапаротомий, 3 лапароскопические операции и 5 пункционных дренирований жидкостных образований под УЗИ контролем, во 2-й группе пациентам было выполнено 4 пункционных дренирования жидкостных образований под УЗИ контролем, 4 лапароскопические операции и 89 лапаротомий, из которых 4 пациентам потребовалось проведение релапаротомии I, 1 пациенту — релапаротомии II, а 8 пациентам предварительно выполняли чрезкожное пункционное дренирование.

Из пациентов 2-й группы 36 человек (37,1%) умерли, в 1-й группе умерших не было.

Признаки СПОН определяли на основании наличия 2 и более критериев, установленных согласительной конференцией SCCM/ESICM в 2001 г. [24], а именно: артериальная гипотония (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.) или необходимость в вазопрессорной/инотропной поддержке; артериальная гипоксемия (PaO_2/FiO_2 менее 300

from February 2014 to October 2017. The study was approved by the Ethics Committee (Minutes No. 1 dated 06.02.2014), and all patients had provided written informed consents.

The inclusion criteria were: 1) abdominal surgery undergone; 2) patients of both sexes; 3) aged ≥ 18 years; 4) post-operative stay at the ICU.

The exclusion criteria were: 1) chronic decompensated cardiovascular failure; 2) chronic decompensated respiratory failure; 3) community-acquired pneumonia or pulmonary tuberculosis; 4) stage 5 chronic kidney disease and undergoing haemodialysis; 5) liver cirrhosis or chronic hepatic failure; 6) immunodeficiencies; 7) glucocorticoid therapy; 8) HIV infection; 9) oncological diseases; or 10) hematological diseases (lymphoma, leukaemia, or myeloma).

233 patients were evaluated for inclusion. Of these, 192 patients were enrolled: 102 (53%) males and 90 (47%) females aged 57.6 ± 15.6 years; the mean body weight was 80.4 ± 18.2 kg, and the mean height was 168.5 ± 6.1 cm. The entire study population was divided into two groups: Group 1 ($n=95$) of patients without MODS and Group 2 ($n=97$) of patients with MODS (table 1).

Table 2 shows medical conditions in the groups.

In Group 1, patients underwent 87 laparotomies, three laparoscopic surgeries and five US-guided puncture drainages of fluid-filled lesions; in Group 2, patients underwent four US-guided puncture drainages of fluid-filled lesions, four laparoscopic surgeries, and 89 laparotomies, of which four patients required re-laparotomy I, one patient required re-laparotomy II, and 8 patients underwent previous transcatheter puncture drainage.

There were 36 (37.1%) fatal cases and no fatal cases in Group 2 and Group 1, respectively.

The features of MODS were identified based on the presence of two or more criteria according to 2001 SCCM/ACCP consensus conference [24], namely: arterial hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg) or the need for inotropes/vasodilators; arterial hypoxemia ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg); oliguria (urine output < 0.5 ml/kg/h for two hours) or creatinine > 180 μ mol/l; coagulation abnormalities (international normalized ratio > 1.5 or activated partial thromboplastin time (APTT) > 60 s); thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9/l$); ileus; hyperbilirubinemia (total bilirubin > 70 μ mol/l); persistent hyperglycaemia > 7.7 mmol/l in the absence of diabetes; or altered mental status.

During the first three days of post-operative ICU stay, total cholesterol and CRP levels were daily measured. Blood samples from the peripheral vein were harvested between 8 A.M. and 9 A.M. in the fasting state. Infusion therapy, parenteral nutrition, and hypolipidemic medication were excluded. AU 680 clinical chemistry analyzer (Beckman Coulter, USA) was used. The severity of the patient's condition was evaluated using two prognostic scales: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (Apache III). To measure the clinical and laboratory parameters included in the abovementioned scales, medical monitor «Integral 12-06» (Integral, Republic of Belarus), XP-300 (Sysmex Corporation, Japan), AU 680 (Beckman Coulter, USA), and ABL 800 FLEX (Radiometer Medical, Denmark) analyzers were used.

All patients received the intensive therapy according to clinical protocols, and in Group 2 treatment of pa-



Таблица 1. Характеристика пациентов.**Table 1. Characteristics of the patients.**

Parameters	Values of parameters in groups		P
	1 st , n=95	2 nd , n=97	
Gender			
male, n (%)	53 (51.5)	47 (52.8)	0.85
female, n (%)	50 (48.5)	42 (47.2)	
Age, years (M±SD)	55.1±14.1	56.6±15.4	0.55
Body weight, kg (M±SD)	80.4±19.2	79.3±17.8	0.65
Height, cm (M±SD)	169.1±6.5	167.4±5.9	0.1
Surgeries			
planned (n,%)	42 (40,8)	32 (36,0)	0.49
emergency (n, %)	61 (59,2)	57 (64,0)	
SOFA, points (Me [25% 75%])	2 (1–3)	3 (2–6)*	< 0.0001
Apache III, points (Me [25% 75%])	33.5 (23.9–43.1)	40.5 (35.7–61.6)*	< 0.0001

Note. * – statistically significant differences vs. the 1st group (P<0.05)

Примечание. Parameters – параметры; value of...in the groups – значения ... в группах; gender, male/female – пол, мужской/женский; age, years – возраст, лет; body weight – масса тела; height – рост; surgeries – операции; planned/emergency – плановые/экстренные; points – баллы. * – статистически значимые отличия от 1-й группы (p<0,05).

Таблица 2. Распределение пациентов по нозологии.**Table 2. Patient distribution by nosology.**

Nosology	Number of patients per group	
	1 st , n=95	2 nd , n=97
Gastric ulcer and/or duodenal ulcer complicated by bleeding, perforation, or penetration	8	12
Pyloric stenosis	3	3
Acute and chronic cholecystitis	20	21
Cholelithiasis and obstructive jaundice	16	7
Postcholecystectomy syndrome	5	3
Acute and chronic pancreatitis	15	34
Post-operative ventral hernia, including incarcerated hernia	15	5
Acute intestinal obstruction	8	3
Peritonitis	–	5
Other	5	4

Примечание. Number of patients per group – число пациентов в группе; gastric ulcer and/or duodenal ulcer complicated by bleeding, perforation, or penetration – язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением, перфорацией или пенетрацией; pyloric stenosis – стеноз выходного отдела желудка; acute and chronic cholecystitis – острый и хронический холецистит; cholelithiasis and obstructive jaundice – холедохолитиаз и механическая желтуха; postcholecystectomy syndrome – постхолецистэктомический синдром; acute and chronic pancreatitis – острый и хронический панкреатит; post-operative ventral hernia, including incarcerated hernia – послеоперационная вентральная грыжа, в т. ч. ущемленная; acute intestinal obstruction – острая кишечная непроходимость; peritonitis – перитонит; other – прочие.

мм.рт.ст.); олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/час в течение двух часов) или креатинин >180 мкмоль/л; коагуляционные нарушения (международное нормализованное отношение >1,5 или активированное частичное тромбопластиновое время >60 сек); тромбоцитопения (<100×10⁹/л); энтеральная недостаточность; гипербилирубинемия (общий билирубин >70 мкмоль/л); стойкая гипергликемия >7,7 ммоль/л при отсутствии сахарного диабета; нарушения ментального статуса.

В первые 3-е суток лечения в ОАР после операции ежедневно определяли содержание общего холестерина и СРБ. Взятие крови из периферической вены производили в промежутке между 8.00 до 9.00 часами, натощак. При этом исключали проведение инфузионной терапии и парентерального питания, а также прием гиполипидемических препаратов. Использовали биохимический анализатор AU 680 (Beckman Coulter, США). Также производили оценку тяжести состояния пациентов по двум прогностическим шкалам: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) и Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (Apache III). Для измерения клинико-лабора-

tients followed the international recommendations [25, 26]. Patients with localized sites of infection were admitted to the ICU after surgical sanitation. Thereafter, they underwent daily examinations by the surgeon, and measures were taken to further treat the source of infection. The biomaterial for bacterial culturing was collected intraoperatively before the antibacterial therapy initiation. For instant pathogen detection, bacterioscopy of the biomaterial was performed on the first day. Empirical antibiotic therapy was prescribed in accordance to clinical protocols. After no more than five days, it was replaced by targeted antibacterial therapy based on bacteriological findings. The patients showing signs of hypovolaemia and hypoperfusion on the first day received infusion therapy until hemodynamic targets were achieved; crystalloids and albumin were administered. Subsequently, infusion therapy and parenteral nutrition were prescribed to the extent necessary to maintain a zero fluid balance. Norepinephrine was a drug of choice in unstable haemodynamics. Epinephrine and dobutamine were also used where medically required. During mechanical ventilation, a «recruitment maneuver» was regularly performed, and sedation and anesthesia were provided.

торных показателей, входящих в указанные шкалы, применяли медицинский монитор «Интеграл 12-06» (Интеграл, Республика Беларусь), анализаторы XP-300 (Sysmex Corporation, Япония), AU 680 (Beckman Coulter, США), ABL 800 FLEX (Radiometer Medical, Дания).

Интенсивную терапию пациентам проводили в соответствии с клиническими протоколами, а пациентам 2-й группы — также с учетом международных рекомендаций [25, 26]. Пациенты с наличием очага инфекции поступали в ОАР после хирургической санации. В дальнейшем они ежедневно осматривались хирургом и выполнялись меры, направленные на дальнейшее лечение очага инфекции. Забор биоматериала для бактериологического исследования производили интраоперационно до начала антибактериальной терапии. С целью экспресс-диагностики возбудителя инфекции в 1-е сутки производили бактериоскопию биоматериала. Эмпирическую антибактериальную терапию назначали в соответствии с клиническими протоколами. Не более 5 суток спустя ее сменяли целенаправленной антибактериальной терапией, с учетом результатов бактериологических исследований. Пациентам с признаками гиповолемии и гипоперфузии в 1-е сутки проводили инфузионную терапию до достижения целевых показателей гемодинамики, применяли кристаллоидные препараты и альбумин. В дальнейшем инфузионную терапию и парентеральное питание проводили в объеме, необходимом для поддержания нулевого баланса жидкости. При нестабильной гемодинамике базовым препаратом был норадrenalин. Также, по показаниям, применяли адреналин и добутамин. При проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) регулярно проводили «рекрутмент-маневр», а также обеспечивали седацию и обезбоживание. При наличии показаний пациентам применяли методы экстракорпоральной детоксикации (постоянная вено-венозная гемофильтрация, гемодиализ, плазмаферез).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Ms Excel и Statistica 7.0. Соответствие показателей закону нормального распределения определяли по критериям Шапиро–Уилкса и Колмогорова–Смирнова. Данные представили в виде среднего значения и стандартного отклонения (нормальное распределение), медианы и квартилей (распределение отличное от нормального), количества и доли (категориальные величины). Для сравнения независимых выборок применяли критерии *t*-тест или Манна–Уитни, 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. С помощью метода максимального правдоподобия оценили коэффициенты пяти уравнений логистической регрессии.

Оценивали модели логистической регрессии вида:

$$P(Z) = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

где *Z* является линейной функцией объясняющих переменных:

Where medically required, extracorporeal blood purification was used (continuous veno-venous haemofiltration, haemodialysis, or plasmapheresis).

Statistical data processing was performed using the Excel and Statistica 7.0 software package. Normal distribution of the data was verified by Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. Data is shown as mean values and standard deviations (normal distribution of variables), median values and quartiles (distribution of variables distinct from normal), and numbers and percentages (for categorical data). The *t*-test or Mann-Whitney test were used to compare independent samples; for categorical data, the Chi-square test was employed. The differences were considered significant at $P < 0.05$.

To assess a posterior probability of a patient belonging to a specific group, a logistic regression tool was used. The coefficients of five logistic regression equations were estimated by maximum likelihood.

A logistic regression model written as

$$P(Z) = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

was estimated, where *Z* is a linear function of explicative variables:

$$Z_1 = c_1 + \beta_1 \cdot Chol;$$

$$Z_2 = c_2 + \beta_2 \cdot CRP;$$

$$Z_3 = c_3 + \beta_3 \cdot Chol + \beta_4 \cdot CRP;$$

$$Z_4 = c_4 + \beta_4 \cdot Sofa;$$

$$Z_5 = c_5 + \beta_5 \cdot Ap3.$$

To introduce factors into the equation, we used the following notation: Const — constant term of the model; Chol — total cholesterol level; CRP — C-reactive protein level; Sofa — SOFA score; Ap3 — Apache-III score.

The goodness-of-fit of the models with the observed rates in the study population was evaluated using the Hosmer-Lemeshow test. To determine the diagnostic utility, a receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted, and an area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and the optimal threshold were calculated for each marker.

Results and Discussion

Apache III and SOFA scores during the first three post-operative days were significantly higher in Group 2 ($P < 0.05$, table 1).

Patients in Group 2 required treatment for organ dysfunction. Unstable haemodynamics occurred in 39 patients (40.2%). They received norepinephrine at an average dose of $0.08 \pm 0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and/or dobutamine at $2.6 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, and/or epinephrine at $0.06 \pm 0.04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. 12 patients required two medicinal products, and one patient required three medicinal products. In Group 2, mechanical ventilation was performed in 45 patients (46.4%). In Group 1, 15 patients (15.8%) required short-term (less than 24 hours) mechanical ventilation in the post-operative period. Renal replacement therapy was used in 24 patients in Group 2 (24.7%). Signs of hepatic dysfunction were seen in 14 patients

$$Z_1 = c_1 + \beta_1 \cdot Chol;$$

$$Z_2 = c_2 + \beta_2 \cdot CRP;$$

$$Z_3 = c_3 + \beta_3 \cdot Chol + \beta_4 \cdot CRP;$$

$$Z_4 = c_4 + \beta_4 \cdot Sofa;$$

$$Z_5 = c_5 + \beta_5 \cdot Ap3.$$

Использовали следующие обозначения для введения факторов в уравнение: Const — свободный член в модели; Chol — результат анализа на общий холестерин; CRP — результат анализа на С-реактивный белок; Sofa — количество баллов при оценке по шкале Sofa; Ap3 — количество баллов при оценке по шкале Apache-III.

Оценку согласия моделей с реально существующими в выборке частотами осуществляли с помощью критерия Хосмера-Лемешова. С целью определения диагностической значимости для каждого из показателей производили построение характеристической кривой (ROC-кривой), определяли площадь под кривой (AUC), чувствительность и специфичность, оптимальный порог.

Результаты и обсуждение

Количество баллов по прогностическим шкалам Apache III и SOFA в первые 3-е суток после оперативного вмешательства было статистически значимо выше ($p < 0,05$) во 2-й группе (табл. 1).

Пациентам во 2-й группе требовалась коррекция органной недостаточности. Нестабильную гемодинамику отмечали у 39 пациентов (40,2%). Им проводили титрование норадреналина в средней дозе $0,08 \pm 0,05$ мкг/кг/мин и/или добутамина — $2,6 \pm 0,4$ мкг/кг/мин и/или адреналина — $0,06 \pm 0,04$ мкг/кг/мин. Титрование 2-х лекарственных средств потребовалось 12 пациентам, 3-х лекарственных средств — 1 пациенту. ИВЛ во 2-й группе проводили 45 пациентам (46,4%). В 1-й группе 15 пациентам (15,8%) в послеоперационном периоде потребовалась кратковременная ИВЛ — менее 24 часов. Почечную заместительную терапию осуществляли у 24 пациентов 2-й группы (24,7%). Признаки печеночной дисфункции отмечали у 14 пациентов (14,4%), из них 9 (9,3%) нуждались в проведении плазмафереза. Панкреатическую дисфункцию наблюдали у 41 пациента (42,3%), нарушения ментального статуса — у 20 пациентов (20,6%). Коагуляционные нарушения установили у 4 пациентов (4,1%), а тромбоцитопению — у 10 пациентов (10,3%).

Количество койко-дней в ОАР составило в 1-й группе 2 (2–3) суток, что статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем во 2-й группе 6 (4–12) суток. Установили, что в течение первых 3 суток после оперативного вмешательства в 1-й группе 84 пациента (88,4%) были переведены в хирургическое отделение. Таким образом, лабораторные маркеры прогнозирования СПОН и исхода

(14,4%), of which 9 patients (9.3%) required plasmapheresis. Pancreatic dysfunction was observed in 41 patients (42.3%), and altered mental status was seen in 20 patients (20.6%). Coagulation abnormalities and thrombocytopenia were seen in four patients (4.1%) and 10 patients (10.3%), respectively.

The number of inpatient days at the ICU in Group 1 was significantly lower than that in Group 2 (2 (2–3) days vs 6 (4–12) days; $P < 0.05$). During the first three post-operative days 84 patients (88.4%) in Group 1 were transferred to Surgery Department. Therefore, laboratory markers for prediction of MODS and the outcome of the disease were most informative during the first three post-operative days considering that later the patients developed clinical sings of MODS rendering laboratory prediction unnecessary.

Cholesterol levels in Group 2 were found to be significantly lower than those in Group 1 (3.13 (2.6–3.74) mmol/l vs 4.09 (3.26–5.01) mmol/l; $P < 0.05$). A significant increase in CRP levels in Group 2 compared to Group 1 was found (168.7 (90.2–247.2) mg/l vs 85.9 (35.6–172.6) mg/l; $P < 0.05$).

In addition, patients in the study groups statistically differed in a number of clinical and laboratory findings. In Group 2, decreased mean arterial pressure (93.0 (84.3–105.0) mmHg vs 104.0 (96.7–114.0) mmHg), increased heart rate (91.0 (76.0–103.0) BPM vs 78.0 (70.0–90.0) BPM), and increased body temperature (37.0 (36.6–37.5)°C vs 36.7 (36.6–36.9)°C) were found ($P < 0.0001$). In Group 2, decreased haematocrit (33.7 (30.3–38.8)% vs 37.9 (33.5–40.8)%; $P = 0.0002$), decreased total protein levels (58.7 (53.8–67.5) g/l vs 65.3 (59.8–70.8) g/l; $P < 0.0001$), increased glucose levels (8.3 (6.1–10.6) mmol/l vs 6.6 (5.5–8.6) mmol/l; $P = 0.0002$), increased lactate levels (2.4 (1.7–3.9) mmol/l vs 1.9 (1.5–2.6) mmol/l; $P = 0.004$), increased APTT (32.8 (27.6–41.4) s vs 28.3 (25.8–30.7) s; $P = 0.0005$), increased urea levels (7.7 (4.7–15.2) mmol/l vs 5.1 (3.7–6.8) mmol/l; $P < 0.0001$), and increased creatinine levels (107.0 (71.0–163.0) μ mol/l vs 84.5 (67.6–103.0) μ mol/l; $P = 0.006$) were seen. Leukocytosis was reported in Group 1 patients $13.9 (10.0–17.3) \times 10^9/l$ and in the Group 2 patients as $12.4 (9.6–18.0) \times 10^9/l$ with no significant differences ($P = 0.35$). There were also no differences in platelet counts and bilirubin levels. Therefore, the observed changes in clinical and laboratory findings were non-specific, provided low clinical significance as a screening method for MODS when taken independently, and could only be used as a part of prognostic scales.

To assess the MODS prediction biomarkers, logistic regression models were generated. The results are shown in Table 3.

Five logistic regression models were estimated ($Z_1–Z_5$). All models were found to be suitable for

заболевания наиболее информативны в первые трое суток после операции, поскольку в дальнейшем у пациентов проявляются клинические признаки СПОН, и лабораторное прогнозирование утрачивает необходимость.

Установили, что концентрация холестерина во 2-й группе — 3,13 (2,6–3,74) ммоль/л статистически значимо ниже, чем в 1-й группе — 4,09 (3,26–5,01) ммоль/л ($p < 0,05$). Отметим статистически значимое увеличение содержания СРБ во 2-й группе — 168,7 (90,2–247,2) мг/л по сравнению с 1-й группой — 85,9 (35,6–172,6) мг/л ($p < 0,05$).

Кроме того, пациенты в исследуемых группах имели статистически значимые различия по ряду клинико-лабораторных показателей. Во 2-й группе отметили снижение среднего артериального давления 93,0 (84,3–105,0) мм рт. ст. против 104,0 (96,7–114,0) мм рт. ст., увеличение частоты сердечных сокращений — 91,0 (76,0–103,0) уд/мин против 78,0 (70,0–90,0) уд/мин и повышение температуры тела — 37,0 (36,6–37,5)°С против 36,7 (36,6–36,9)°С ($p < 0,0001$). Во 2-й группе зарегистрировали снижение гематокрита — 33,7 (30,3–38,8)% против 37,9 (33,5–40,8)% ($p = 0,0002$), общего белка — 58,7 (53,8–67,5) г/л против 65,3 (59,8–70,8) г/л ($p < 0,0001$), увеличение глюкозы — 8,3 (6,1–10,6) ммоль/л против 6,6 (5,5–8,6) ммоль/л ($p = 0,0002$), лактата — 2,4 (1,7–3,9) ммоль/л против 1,9 (1,5–2,6) ммоль/л ($p = 0,004$), АЧТВ — 32,8 (27,6–41,4) с против 28,3 (25,8–30,7) с ($p = 0,0005$), мочевины — 7,7 (4,7–15,2) ммоль/л против 5,1 (3,7–6,8) ммоль/л ($p < 0,0001$), креатинина — 107,0 (71,0–163,0) против 84,5 (67,6–103,0) мкмоль/л ($p = 0,006$). У пациентов отмечали лейкоцитоз: $13,9 (10,0–17,3) \times 10^9/\text{л}$ в 1-й группе и $12,4 (9,6–18,0) \times 10^9/\text{л}$ во 2-й группе, без значимых статистических различий ($p = 0,35$). Также отсутствовали различия по количеству тромбоцитов и содержанию билирубина. Таким образом, имеющиеся изменения клинико-лабораторных показателей неспецифичны, имеют по отдельности низкую клиническую значимость в качестве скрининга СПОН и могут применяться только в составе прогностических шкал.

Для оценки возможности прогнозирования СПОН построили модели логистических регрессий, коэффициенты и стандартные ошибки которых представили в табл. 3.

Проанализировали 5 моделей логистической регрессии ($Z_1–Z_5$). Установили, что приемлемыми для прогноза по критерию Хосмера-Лемешова могут быть признаны все модели. При этом в модели Z_3 при оценке вероятности развития СПОН асимптотическая значимость критерия Хосмера-Лемешова выше, чем в моделях Z_1 и Z_2 . С помощью всех

prediction based on the Hosmer-Lemeshow test. However, when estimating the probability of MODS, the asymptotic significance of the Hosmer-Lemeshow test in Model Z_3 was higher than that in Models Z_1 and Z_2 . Using all of these models, the probability of MODS in a patient can be calculated as a function of the numerical value of the factor. To compare the diagnostic yield of the tests as markers for MODS, ROC curves were plotted for each model (fig. 1, a, b).

Table 4 shows AUC, sensitivity, and specificity values obtained for the models. The optimal threshold was 3.4 mmol/l and 96.5 mg/l for cholesterol and CRP levels, respectively.

Measuring the severity of the patient's condition and disease prognosis is one of the important challenges of intensive care [9, 22, 23, 25]. Over the past 20–30 years, attempts have been made to identify the optimal criteria indicative of the severity of the condition and outcome of the disease [3, 18, 27]. In post-operative patients, prediction is complicated by the need to differentiate the body's surgical stress response from the development of infectious sequelae, systemic inflammatory response syndrome, and MODS [22, 28].

A number of papers have described the use of prognostic markers in post-operative patients. For example, Nazaretyan et al. [12] found CRP, fibrinogen, albumin, and tumor necrosis factor- α levels to be predictors of unfavorable outcome in patients with abdominal sepsis. Gumanenko et al. [29] showed that a decrease in CRP levels on the third day was indicative of a favorable disease progression in patients with polytrauma, whereas CRP levels > 120 mg/l during the first week were typical in patients who subsequently developed sepsis. This is comparable to our findings. Surovikina et al. [10] studied plasma CRP levels in surgical and therapeutic patients and reported an association between increased CRP levels and abnormal total protein, albumin, AST, ALT, CPK, LDH, and cholesterol levels. Recently, papers were published on the prognostic value of decreased cholesterol levels in critical patients [11, 19, 30]. Total cholesterol and high density lipoproteins were found to be involved in regulation of the body's response to inflammation. An increase in mortality in sepsis is accompanied by a decrease in their levels [11, 19, 30]. Osipenko [31] reported a decrease in polyunsaturated fatty acids and an increase in monounsaturated fatty acids in blood plasma and erythrocytes in patients with MODS. The use of various combinations of prognostic markers is discussed. Yang et al. [32] proposed a combination of CRP, procalcitonin and SOFA score for prediction of sepsis and MODS.

A well established practice is to use prognostic scoring systems to assess the severity of a patient's condition. The most commonly used of them are Apache II/III, SOFA, LODS, MODS, and SAPS II

Таблица 3. Модели логистических регрессий.
Table 3. Logistic regression models.

Model	Variable	Regression coefficients	Standard errors	P
Z1	Const	1.4860	0.0828	<0.0001
	Chol	-0.3029	0.005	<0.0001
Z2	Const	0.0049	<0.0001	0.003
	CRP	-0.3736	0.1176	0.138
Z3	Const	-2.64038	1.0827	0.006
	CRP	0.0119	<0.0001	<0.0001
	Chol	0.1025	0.0316	0.28
Z4	Const	-1.9349	0.1620	<0.0001
	SOFA	0.5149	0.0092	<0.0001
Z5	Const	-0.9066	0.1298	0.006
	Apache III	0.0219	<0.0001	0.004

Note. Const – constant term of the model; for table 3, fig.: Chol – cholesterol; CRP – C-reactive protein.

Примечание. Model – модель; variable – переменная; regression coefficients – коэффициенты регрессии; standard errors – стандартные ошибки; const – свободный член в модели. Для таб. 3, рис.: chol – холестерин; CRP – C-реактивный белок.

Таблица 4. Результаты анализа ROC-кривых различных моделей.
Table 4. The results of the analysis of the ROC curves of various models.

Model	AUC	95% confidence interval	P	Se, %	Sp, %
Z ₁	0.679	0.625–0.732	<0.0001	65.1	67.5
Z ₂	0.670	0.600–0.740	0.0009	73.9	54.5
Z ₃	0.819	0.721–0.917	<0.0001	70.3	68.6
Z ₄	0.786	0.744–0.829	<0.0001	74.1	70.8
Z ₅	0.631	0.582–0.680	<0.0001	61.2	55.7

Note. AUC – area under the ROC curve.

Примечание. AUC – площадь под ROC-кривой; confidence interval – доверительный интервал.

указанных моделей может быть рассчитана вероятность развития СПОН у пациента в зависимости от численного значения фактора. Для сравнительной характеристики диагностической мощности тестов, как критериев развития СПОН, для каждой модели построили ROC-кривые (рис.).

Значения площадей AUC, чувствительности и специфичности моделей представили в табл. 4. Оптимальный порог составил для холестерина 3,4 ммоль/л, для СРБ — 96,5 мг/л.

Количественная оценка степени тяжести состояния пациентов и прогноза заболевания является одной из важных проблем интенсивной терапии [9, 22 23, 25]. Попытки определения оптимальных критериев, характеризующих тяжесть состояния и исход заболевания, проводятся на протяжении последних 20–30 лет [3–18, 27]. Сложность прогноза у послеоперационных пациентов заключается в том, что необходимо дифференцировать стресс-реакцию организма на хирургическое вмешательство с развитием инфекционных осложнений, синдрома системного воспалительного ответа и СПОН [22, 28].

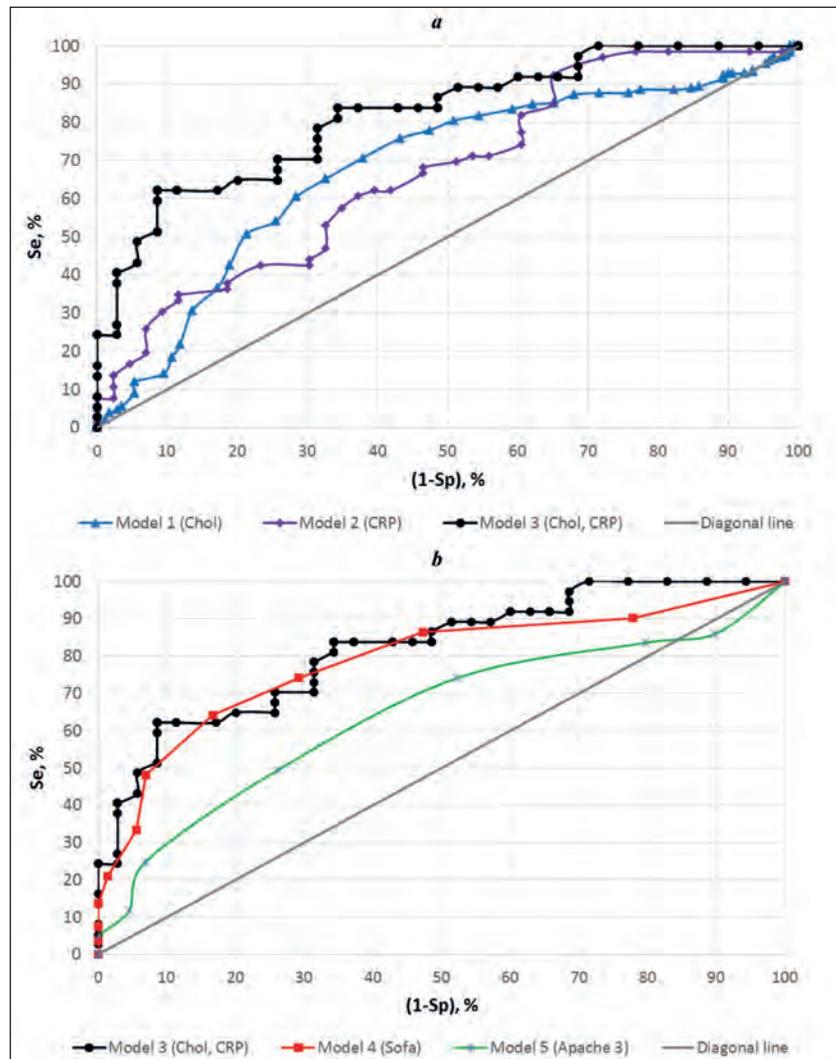
В ряде публикаций описано использование прогностических маркеров у послеоперационных больных. Так В. В. Назаретьяном с соавт. [12] установлено, что предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом являются СРБ, фибриноген, альбумин и фактор некроза опухоли

[3–7]. They are notable for their high sensitivity, specificity, and predictive value. For example, according to various authors [3–8, 27], when predicting mortality, AUC is 0.62 to 0.92 for Apache II scale, 0.771 to 0.825 for Apache III scale, 0.61 to 0.897 for SOFA scale, 0.73 to 0.88 for LODS scale, 0.62 to 0.869 for MODS scale, and 0.77 to 0.89 for SAPS II scale. Various studies found no significant differences in diagnostic strength between these scales. For one, Shrestha et al. [8] compared Apache III and SOFA scales with regard to predicting the risk of death and reported AUCs of 0.885 and 0.879, respectively. A positive Spearman correlation was found between the estimates based on these scales, where R equaled 0.866 ($P<0.001$). Godinjak et al. [4] analyzed the prediction of the disease outcome in ICU patients using SAPS II and Apache II scales; no statistically significant differences in the predictive value were found ($P=0.501$). A positive Spearman correlation was found between the scores, where R equaled 0.708 ($P=0.001$). According to 2016 SCCM/ESICM consensus (Sepsis-3) [9], SOFA (AUC 0.74) and quick-SOFA (AUC 0.66) scales can be used to screen for sepsis and septic shock. According to a meta-analysis of 50 observational studies [33], the use of sepsis screening and implementation of treatment protocols were associated with a significant decrease in mortality (odds ratio 0.66; 95% CI 0.61 0.72).

These prognostic scales are used depending on the preferences adopted by a specific medical institution. However, in our opinion, cost-effective-

альфа. Е. К. Гуманенко с соавт. [29] показано, что снижение уровня СРБ с 3-их суток характерно для благоприятного течения болезни у пациентов с политравмой, а уровень СРБ в 1-ю неделю более 120 мг/л характерен для пациентов с последующим развитием сепсиса. Это сопоставимо с полученными нами результатами. М. С. Сурувикиной с соавт. [10] изучено содержание СРБ плазмы у пациентов хирургического и терапевтического профиля и выявлена взаимосвязь между повышением уровня СРБ и отклонениями от нормы таких лабораторных показателей, как общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ, холестерин. В последние годы появились публикации о прогностической значимости снижения уровня холестерина у больных в критических состояниях [11, 19, 30]. Установлено, что общий холестерин и липопротеиды высокой плотности задействованы в регуляции ответа организма на воспаление. Рост летальности при сепсисе сопровождается снижением их содержания в организме [11, 19, 30]. А. Osipenko [31] показал, что у пациентов с СПОН отмечено снижение полиненасыщенных и увеличение мононенасыщенных жирных кислот в плазме и эритроцитах. Обсуждается применение различных комбинаций прогностических маркеров. Yang Y. et al. [32] предлагает для прогнозирования сепсиса и СПОН комбинацию СРБ, прокальцитонина и шкалы SOFA.

Общепринятым является применение для оценки тяжести состояния пациентов прогностических шкал. Наиболее популярные из них — это Apache II/III, SOFA, LODS, MODS и SAPS II [3–7]. Они отличаются высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической значимостью. Так, по данным различных авторов [3–8, 27], при прогнозировании летальности AUC для шкалы Apache II составляет от 0,62 до 0,92, для шкалы Apache III — от 0,771 до 0,825, для шкалы SOFA — от 0,61 до 0,897, для шкалы LODS — от 0,73 до 0,88, для шкалы MODS — от



ROC-кривые для 1–3 моделей (a) и моделей 3–5 (b).

Fig. ROC curves for Models 1–3 (a) and Models 3–5 (b).

Note. For fig., table 4: Se – sensitivity; Sp – specificity.

Примечание. Для рис., табл. 4: Se – чувствительность; Sp – специфичность.

ness should also be considered. When used simultaneously, the proposed biochemical markers are not inferior to the main prognostic scales (SOFA and Apache III) in terms of sensitivity and specificity. However, the cost of reagents used for assay of total cholesterol and CRP levels is only 34.18 rubles.

Conclusion

Total cholesterol and CRP monitoring may be used as a screening method for predicting MODS (AUC 0.819; 95% CI 0.721–0.917) in patients within the first three days after abdominal surgery.

When using these laboratory tests, additional assay of procalcitonin and other MODS markers as well risk assessment by other prognostic scales should be considered in patients with decreased total cholesterol levels <3.4 mmol/l and increased CRP levels >96.5 mg/l.

0,62 до 0,869, для шкалы — SAPS II от 0,77 до 0,89. В различных исследованиях не выявлено значительных различий в диагностической эффективности между указанными шкалами. Так G. S. Shrestha et al. [8] проведено сравнение шкал Apache III и SOFA для прогнозирования риска летального исхода и установлено, что AUC была 0,885 и 0,879 соответственно. Между оценками по этим шкалам установлена положительная корреляционная зависимость Спирмена, где R равен 0,866 ($p < 0,001$). A. Godinjak et al. [4] провели анализ прогноза исхода заболевания у пациентов ОАР с помощью шкал SAPS II и Apache II, статистически значимых различий в прогностической ценности не обнаружено ($p = 0,501$). Между значениями по данным шкалам имелась положительная корреляция Спирмена, где R равен 0,708 ($p = 0,001$). Согласно положениям консенсуса SCCM/ESICM 2016 г. (Сепсис-3) [9] для скрининга сепсиса и септического шока могут применяться шкалы SOFA (AUC 0,74) и quick-SOFA (AUC 0,66). Мета-анализ 50 обсервационных исследований [33] показал, что применение скрининга сепсиса и внедрение протоколов лечения связаны со статистически значимым снижением летальности (отношение шансов 0,66; 95% доверительный интервал 0,61–0,72).

Указанные прогностические шкалы применяются в зависимости от предпочтений,

принятых в том или ином лечебном учреждении. Однако, на наш взгляд, важным моментом является экономическая эффективность. Представленные нами биохимические маркеры при их одновременном применении не уступают основным прогностическим шкалам (SOFA и Apache III) в чувствительности и специфичности. В то же время стоимость реактивов для определения общего холестерина и СРБ составляет всего 34,18 руб.

Заключение

Контроль содержания общего холестерина и СРБ может быть использован как скрининговый метод для прогнозирования развития СПОН (AUC 0,819; 95% доверительный интервал 0,721–0,917) у пациентов в первые 3-е суток после абдоминальных хирургических вмешательств.

При использовании указанных лабораторных тестов у пациентов со снижением содержания общего холестерина менее 3,4 ммоль/л и повышением СРБ более 96,5 мг/л необходимо рассмотреть вопрос об изменении структуры интенсивной терапии, дополнительном определении содержания прокальцитонина и других маркеров СПОН, а также оценке рисков по дополнительным прогностическим шкалам.

Литература

- Hanisch E., Brause R., Paetz J., Arlt B. Review of a large clinical series: Predicting death for patients with abdominal septic shock. *J Intensive Care Med.* 2011; 26 (1): 27-33. DOI: 10.1177/0885066610384058. PMID: 21262751
- Kozlov V.K., Vinnitsky L.I. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса. *Общая реаниматология.* 2005; 1 (4): 65-76. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-4-65-76
- Naqvi I.H., Mahmood K., Ziaullah S., Kashif S.M., Sharif A. Better prognostic marker in ICU - APACHE II, SOFA or SAP II? *Pak J Med Sci.* 2016; 32 (5): 1146-1151. DOI: 10.12669/pjms.325.10080. PMID: 27882011. PMID: PMC5103123
- Godinjak A., Iglica A., Rama A., Tančica I., Jusufović S., Ajanović A., Kukuljac A. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad.* 2016; 45 (2): 97-103. DOI: 10.5644/ama2006-124.165. PMID: 28000485
- Minne L., Abu-Hanna A., de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care.* 2008; 12 (6): R161. DOI: 10.1186/cc7160. PMID: 19091120. PMID: PMC2646326
- Сотников А.В., Курмуков И.А. Прогностическое значение шкал SAPS II и APACHE II у больных с синдромом полиорганной недостаточности раннего послеоперационного периода после онкохирургических вмешательств. *Анестезиология и реаниматология.* 2003; (2): 37-39. PMID: 12939941
- Wang Y., Chen S., Hu C., Chen C., Yan J., Cai G. A model based on random forests in prediction of 28-day prognosis in patients with severe sepsis/septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017; 29 (12): 1071-1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.004. PMID: 29216938
- Shrestha G.S., Gurung R., Amatya R. Comparison of Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation III score with initial Sequential Organ Failure Assessment score to predict ICU mortality. *Nepal Med Coll J.* 2011; 13 (1): 50-54. PMID: 21991703
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338. PMID: PMC4968574

References

- Hanisch E., Brause R., Paetz J., Arlt B. Review of a large clinical series: Predicting death for patients with abdominal septic shock. *J Intensive Care Med.* 2011; 26 (1): 27-33. DOI: 10.1177/0885066610384058. PMID: 21262751
- Kozlov V.K., Vinnitsky L.I. Role of immune system dysfunction in the pathogenesis of sepsis: diagnostic potentialities. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2005; 1 (4): 65-76. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-4-65-76. [In Russ]
- Naqvi I.H., Mahmood K., Ziaullah S., Kashif S.M., Sharif A. Better prognostic marker in ICU - APACHE II, SOFA or SAP II? *Pak J Med Sci.* 2016; 32 (5): 1146-1151. DOI: 10.12669/pjms.325.10080. PMID: 27882011. PMID: PMC5103123
- Godinjak A., Iglica A., Rama A., Tančica I., Jusufović S., Ajanović A., Kukuljac A. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad.* 2016; 45 (2): 97-103. DOI: 10.5644/ama2006-124.165. PMID: 28000485
- Minne L., Abu-Hanna A., de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care.* 2008; 12 (6): R161. DOI: 10.1186/cc7160. PMID: 19091120. PMID: PMC2646326
- Sotnikov A.V., Kurmukov I.A. The prognostic value of the SAPS II and APACHE II scores in patients with multiple organ failure syndrome in the early postoperative period after oncological surgery. *Anesteziology i Reanimatologiya.* 2003; 2: 37-39. PMID: 12939941. [In Russ]
- Wang Y., Chen S., Hu C., Chen C., Yan J., Cai G. A model based on random forests in prediction of 28-day prognosis in patients with severe sepsis/septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017; 29 (12): 1071-1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.004. PMID: 29216938
- Shrestha G.S., Gurung R., Amatya R. Comparison of Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation III score with initial Sequential Organ Failure Assessment score to predict ICU mortality. *Nepal Med Coll J.* 2011; 13 (1): 50-54. PMID: 21991703
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338. PMID: PMC4968574



10. Суrowикина М.С., Величкина Н.П., Суrowикин В.В. С-реактивный белок – показатель состояния биохимического гомеостаза при его неизменной и повышенной концентрации в сыворотке крови больных с заболеваниями терапевтического и хирургического профиля. Медицинский алфавит. *Современная лаборатория*. 2012; (10): 34-37.
11. Доценко М., Алексейчик Д., Панкратова Ю., Алексейчик С., Доценко К., Санкович Е. Холестерин и иммунитет: клинико-иммунологические параллели. *Наука и инновации*. 2015; (4): 58-64.
12. Назаретян В.В., Лукач В.Н., Куликов А.В. Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (3): 209-214. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-209-214
13. Ромашева М.Л., Прошин Д.Г. Диагностика сепсиса у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (4): 34-36. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-4-34-36
14. Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Лейкоцитарный индекс интоксикации и некоторые показатели крови при оценке тяжести течения и определения прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний разных локализаций. *Анестезиология и реаниматология*. 2005; (6): 25-29. PMID: 16499101
15. Seo M.H., Choa M., You J.S., Lee H.S., Hong J.H., Park Y.S., Chung S.P., Park I. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department. *Yonsei Med J*. 2016; 57 (6): 1361-1369. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.6.1361. PMID: 27593863. PMID: PMC5011267
16. Деметьева И.И., Морозов Ю.А. Современные лабораторные биомаркеры диагностики дисфункций органов-мишеней при синдроме полиорганной недостаточности. *Клиническая физиология кровообращения*. 2015; (1): 5-13.
17. Wang B., Chen G., Zhang J., Xue J., Cao Y., Wu Y. Increased Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin is Associated with Mortality and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Sepsis and Septic Shock. *Shock*. 2015; 44 (3): 234-238. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000408. PMID: 26009825
18. Mustafić S., Brkić S., Prnjavorac B., Sinanović A., Porobić Jahić H., Salkić S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. *Med Glas (Zenica)*. 2018; 15 (2): 93-100. DOI: 10.17392/963-18. PMID: 30047536
19. Biller K., Fae P., Germann R., Drexel H., Walli A.K., Fraunberger P. Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection. *Shock*. 2014; 42 (2): 129-132. DOI: 10.1097/SHK.000000000000187 PMID: 24727873
20. Ho K.M., Lee K.Y., Dobb G.J., Webb S.A. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (3): 481-487. PMID: 17992507 DOI: 10.1007/s00134-007-0928-0
21. Zhou G., Ho K.M. Procalcitonin concentrations as a predictor of unexpected readmission and mortality after intensive care unit discharge: A retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2016; 33: 240-244. DOI: 10.1016/j.jcrr.2016.02.006 PMID: 27020769
22. Мороз В.В., Голубев А.М. Сепсис: принципы диагностики. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (6): 5-7. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-5
23. Федосеев А.В., Бударев В.Н., Муравьев С.Ю., Абу Варда Ф.Х., Борисенко Р.С., Панина Н.Ю., Голякова Н.А. К вопросу диагностики ранних признаков полиорганной дисфункции у больных с синдромом энтеральной недостаточности. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012; 5 (1): 60-64.
24. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado E.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 165-228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8 PMID: 23361625
25. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinhan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado E.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6 PMID: 28101605
26. Sartelli M., Catena F., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L., Biffl W.L., Boermeester M.A., Ceresoli M., Chiara O., Coccolini F., De Waele J.J., Di Saverio S., Eckmann C., Fraga G.P., Giannella M., Girardis M., Griffiths E.A., Kashuk J., Kirkpatrick A.W., Khokha V., Kluger Y., Labricciosa F.M., Lepaniemi A., Maier R.V., May A.K., Malangoni M., Martin-Loeches I.,
20. Суrowикина М.С., Величкина Н.П., Суrowикин В.В. С-реактивный белок – показатель состояния биохимического гомеостаза при его неизменной и повышенной концентрации в сыворотке крови больных с заболеваниями терапевтического и хирургического профиля. *Медицинский алфавит*. 2012; 2 (10): 34-37. [In Russ]
11. Dotsenko M., Alekseychik D., Pankratova Yu., Alekseychik S., Dotsenko K., Sankovich E. Cholesterol and immunity: clinical and immunological parallels. *Nauka i Innovatsii*. 2015; 4: 58-64. [In Russ]
12. Nazaretyan V.V., Lukach V.N., Kulikov A.V. Predictors of adverse outcome in patients with abdominal sepsis. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016; 61 (3): 209-214. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-3-209-214. PMID: 29465206. [In Russ]
13. Romasheva M.L., Proshin D.G. Diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2007; 3 (4): 34-36. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-4-34-36. [In Russ]
14. Ostrovsky V.K., Mashchenko A.V., Yangolenko D.V., Makarov S.V. Leukocyte index of intoxication and some blood parameters in assessing the severity of the course and determine the prognosis of inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases of different localizations. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2005; 6: 25-29. PMID: 16499101. [In Russ]
15. Seo M.H., Choa M., You J.S., Lee H.S., Hong J.H., Park Y.S., Chung S.P., Park I. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department. *Yonsei Med J*. 2016; 57 (6): 1361-1369. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.6.1361. PMID: 27593863. PMID: PMC5011267
16. Demytseva I.I., Morozov Yu.A. Modern laboratory biomarkers in diagnostic of target-organs dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya*. 2015; 1: 5-13. [In Russ]
17. Wang B., Chen G., Zhang J., Xue J., Cao Y., Wu Y. Increased Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin is Associated with Mortality and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Sepsis and Septic Shock. *Shock*. 2015; 44 (3): 234-238. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000408. PMID: 26009825
18. Mustafić S., Brkić S., Prnjavorac B., Sinanović A., Porobić Jahić H., Salkić S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. *Med Glas (Zenica)*. 2018; 15 (2): 93-100. DOI: 10.17392/963-18. PMID: 30047536
19. Biller K., Fae P., Germann R., Drexel H., Walli A.K., Fraunberger P. Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection. *Shock*. 2014; 42 (2): 129-132. DOI: 10.1097/SHK.000000000000187 PMID: 24727873
20. Ho K.M., Lee K.Y., Dobb G.J., Webb S.A. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (3): 481-487. PMID: 17992507 DOI: 10.1007/s00134-007-0928-0
21. Zhou G., Ho K.M. Procalcitonin concentrations as a predictor of unexpected readmission and mortality after intensive care unit discharge: A retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2016; 33: 240-244. DOI: 10.1016/j.jcrr.2016.02.006 PMID: 27020769
22. Мороз В.В., Голубев А.М. Сепсис: принципы диагностики. *Обshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (6): 5-7. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-6-5. [In Russ]
23. Fedoseyev A.V., Budarev V.N., Murayev S.Yu., Abu Varda F.Kh., Borisenko R.S., Panina N.Yu., Golyakova N.A. The syndrome of enteric insufficiency as the vector of early diagnostics of polyorganic dysfunction in urgent surgery. *Vestnik Eksperimentalnoi i Klinicheskoi Khirurgii*. 2012; 5 (1): 60-64. [In Russ]
24. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado E.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.L., Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 165-228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8 PMID: 23361625
25. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinhan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado E.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6 PMID: 28101605
26. Sartelli M., Catena F., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L., Biffl W.L., Boermeester M.A., Ceresoli M., Chiara O., Coccolini F., De Waele J.J., Di Saverio S., Eckmann C., Fraga G.P., Giannella M., Girardis M., Griffiths E.A., Kashuk J., Kirkpatrick A.W., Khokha V., Kluger Y., Labricciosa F.M., Lepaniemi A., Maier R.V., May A.K., Malangoni M., Martin-Loeches I.,



- Mazuski J., Montravers P., Peitzman A., Pereira B.M., Reis T., Sakakushev B., Sganga G., Soreide K., Sugrue M., Ulrych J., Vincent J.L., Viale P., Moore E.E. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg.* 2017; 12:22. DOI: 10.1186/s13017-017-0132-7 PMID: 28484510 PMCID: PMC5418731
27. Wang S., Li T., Li Y., Zhang J., Dai X. Predictive value of four different scoring systems for septic patient's outcome: a retrospective analysis with 311 patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017; 29 (2): 133-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.008. PMID: 28625260
28. Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Головкин А.С. Персистирующая полиорганная недостаточность. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2014; 18 (3): 82-86.
29. Гуманенко Е.К., Немченко Н.С., Бояринцев В.В., Гаврилин С.В., Вологжанин Д.А., Рудь А.А. С-реактивный белок и цитокины при политравме. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (6): 19-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-19-23
30. Cirstea M., Walley K.R., Russell J.A., Brunham L.R., Genga K.R., Boyd J.H. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care.* 2017. 38: 289-294. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2016.11.041. PMID: 28013095
31. Osipenko A. Fatty acid composition of erythrocytes and blood plasma in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Biosci Bioeng* 2015; 3 (5): 114-7. DOI: 10.11648/j.bio.20150305.25
32. Yang Y., Xie J., Guo F., Longhini F., Gao Z., Huang Y., Qiu H. Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients. *Ann Intensive Care.* 2016; 6 (1): 51. DOI: 10.1186/s13613-016-0153-5 PMID: 27287669 PMCID: PMC4901212
33. Damiani E., Donati A., Serafini G., Rinaldi L., Adrario E., Pelaia P., Busani S., Girardis M. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125827. DOI: 10.1371/journal.pone.0125827 PMID: 25946168 PMCID: PMC4422717

Поступила 13.10.18

- Mazuski J., Montravers P., Peitzman A., Pereira B.M., Reis T., Sakakushev B., Sganga G., Soreide K., Sugrue M., Ulrych J., Vincent J.L., Viale P., Moore E.E. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg.* 2017; 12:22. DOI: 10.1186/s13017-017-0132-7 PMID: 28484510 PMCID: PMC5418731
27. Wang S., Li T., Li Y., Zhang J., Dai X. Predictive value of four different scoring systems for septic patient's outcome: a retrospective analysis with 311 patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017; 29 (2): 133-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.008. PMID: 28625260
28. Grigoryev E.V., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Golovkin A.S. Persistent multiorgan failure. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya.* 2014; 18 (3): 82-86. [In Russ]
29. Gumanenko E.K., Nemchenko N.S., Boyarintsev V.V., Gavrilin S.V., Volozhanin D.A., Rud A.A. C-Reactive protein and cytokines in polytrauma. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2007; 3 (5-6): 19-23. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-19-23. [In Russ]
30. Cirstea M., Walley K.R., Russell J.A., Brunham L.R., Genga K.R., Boyd J.H. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care.* 2017. 38: 289-294. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2016.11.041. PMID: 28013095
31. Osipenko A. Fatty acid composition of erythrocytes and blood plasma in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Biosci Bioeng* 2015; 3 (5): 114-7. DOI: 10.11648/j.bio.20150305.25
32. Yang Y., Xie J., Guo F., Longhini F., Gao Z., Huang Y., Qiu H. Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients. *Ann Intensive Care.* 2016; 6 (1): 51. DOI: 10.1186/s13613-016-0153-5 PMID: 27287669 PMCID: PMC4901212
33. Damiani E., Donati A., Serafini G., Rinaldi L., Adrario E., Pelaia P., Busani S., Girardis M. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125827. DOI: 10.1371/journal.pone.0125827 PMID: 25946168 PMCID: PMC4422717

Received 13.10.18

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, в Scopus и другие базы данных,
предназначен для врачей-реаниматологов и научных сотрудников

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний; оказание догоспитальной помощи при критических состояниях; обучение населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях; оптимизация работы ОРИТ; юридические и этические вопросы в асти анестезиологии-реаниматологии.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последипломного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Книга-Сервис»

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков

