

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

МОЛДОВАНОВ
Андрей Владимирович

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНОГО
ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИНА ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
Владимир Александрович Руднов

Екатеринбург–2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1 ЗНАЧЕНИЕ ШКАЛ И БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..	8
1.1 Биомаркеры в прогнозировании летального исхода и диагностике вида шока	12
1.1.1 Прокальцитонин в клинической практике при стратификации риска больных по летальному исходу и диагностике этиологии.....	16
1.1.2 Среднепочечный проадренормедуллин в клинической практике.....	19
1.1.3 Лактат в клинической практике при стратификации риска больных по летальному исходу	31
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Характеристика групп и этапы исследования	36
2.2 Методы лабораторной диагностики	41
2.3 Методы статистического анализа	42
Глава 3 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ШКАЛ SOFA И APACHE II, ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, ЛАКТАТА, СРЕДНЕПОЧЕЧНОГО ПРОАДРЕНОРМЕДУЛЛИНА В ОЦЕНКЕ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ	45
3.1 Прогностическая значимость концентрации сывороточного среднепочечного проадренормедуллина в оценке развития летального исхода у пациентов с септическим шоком	45
3.2 Прогностическая значимость концентрации сывороточного уровня прокальцитонина в оценке развития летального исхода у пациентов с септическим шоком.....	48
3.3 Прогностическая значимость уровня лактата в оценке развития летального исхода у пациентов с септическим шоком.....	51
3.4 Сравнение площадей под ROC-кривыми между маркерами.....	54
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	56
ВЫВОДЫ.....	61
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	61
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	62
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	65

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сепсис остаётся одной из главных проблем здравоохранения в связи с высокой смертностью и стоимостью лечения [86, 90]. На долю больных с сепсисом приходится приблизительно 30 % всех пациентов ОРИТ [90]. Ранняя диагностика и интенсификация терапии значительно уменьшает летальность и улучшает качество жизни пациентов после выписки [84].

Согласно новым дефинициям, сепсис определяют, как подозреваемую или документированную инфекцию в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой заключают по увеличению на 2 и более балла по шкале SOFA от исходного уровня [98]. Септический шок рассматривается как клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью и проявляющийся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию, требующий введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АДср) более 65 мм рт. ст. [25, 98, 103, 100, 6, 4, 5].

Введение нового определения сепсиса увеличило значения показателя смертности в группах с 6,8 % (95 % ДИ 6,0-7,7), согласно критериям «Сепсиса 1,2» 1992 г., до 23 % (95 % ДИ 16,0 -30,0), согласно критериям «Сепсис-3» от 2016 г., а добавление лактата как дополнительного маркера тяжести в группе больных септического шока привело к повышению значений показателя летальности до 42,3 % (95 %ДИ 41,7 - 43,3) против 30,1 % (95 %ДИ 28,6-31,5) [16].

Для больных с септическим шоком критически важными остаётся дифференциальная диагностика и стратификация риска неблагоприятного исхода позволяющую персонализировать терапию [98, 104, 10, 3].

Лактат используется как маркер тканевого повреждения у критических больных, но его диагностический потенциал в разделении видов шока сводится на нет [116, 33]. Многие авторы так же указывают, что концентрация лактата зависит от множества факторов, таких как: гипоксия (гемическая, гипоксическая, циркуляторная и т.д.), ускоренный аэробный гликолиз и снижение печеночного клиренса, назначение глюкокортикостероидов, что искажает его прогностическую ценность при сопутствующей патологии [51].

Таким образом, совершенно оправдан поиск иного биомаркёра, который обладает большей прогностической способностью в отношении неблагоприятного исхода у пациентов с септическим шоком, чем прокальцитонин. В качестве такой альтернативы в настоящее время большой интерес вызывает изучение среднепочечного проадреномедулина, хорошо зарекомендовавшего себя в оценке прогноза у больных с сепсисом [84, 98]. Оптимальные точки отсечения по среднепочечному проадреномедулину в когорте септических больных высоко гетерогенны, что зависит от превалирования вида органной недостаточности, выраженности ответа макроорганизма, времени забора крови, типа микроорганизма, локуса инфекции что обуславливает целесообразность его дальнейшего изучения [31, 35, 105, 112, 80, 20, 44].

Цель исследования

Повышение качества медицинской помощи пациентам с септическим шоком на основе применения нового биомаркера среднепочечного проадреномедулина как прогностического маркера летального исхода.

Задачи исследования

1. Установить прогностическую ценность уровня среднепочечного проадреномедулина относительно летального исхода в популяции больных с септическим шоком, измеренного в первые 2 часа от момента развития клиники септического шока.

2. Оценить прогностическую ценность в отношении летального исхода шкал тяжести общего состояния (APACHE-II) и тяжести органно-системной дисфункции (SOFA), лактата, прокальцитонина, измеренных в первые 2 часа от развития клиники септического шока.

3. Сравнить прогностическую ценность уровня среднепочечного проадренормедулина в отношении летального исхода с прогностической ценностью шкал тяжести общего состояния (APACHE-II) и тяжести органно-системной дисфункции (SOFA), лактата, прокальцитонина, измеренных в первые 2 часа от развития клиники септического шока.

Научная новизна

1. Впервые при развитии клиники септического шока с помощью ROC-анализа в первые 2 часа от развития клиники септического шока определен уровень среднепочечного проадренормедулина, обладающего максимальной прогностической ценностью в отношении развития летального исхода.

2. Проведен сравнительный анализ информационной ценности среднепочечного проадренормедулина и шкал APACHE II, SOFA и лактатом для прогноза неблагоприятного исхода у пациентов с септическим шоком.

Практическая значимость

1. Определение среднепочечного проадренормедулина в первые два часа от момента развития клиники септического шока может быть использован в качестве маркера вероятности неблагоприятного исхода.

2. Среднепочечный проадренормедулин может использоваться для прогноза неблагоприятного исхода наряду со шкалами APACHE II, SOFA и лактатом, измеренных в первые два часа от момента развития клиники септического шока.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Определение среднепочечного проадренomedулина в первые 2 часа от момента развития клиники септического шока имеет прогностическую ценность относительно оценки риска летального исхода.
2. Определение шкал APACHE-II, SOFA, биомаркеров лактата и прокальцитонина в первые 2 часа от момента развития клиники септического шока имеет прогностическую значимость относительно развития летального исхода
3. Определение среднепочечного проадренomedулина в первые 2 часа от момента развития клиники септического шока имеет прогностическую ценность относительно оценки риска летального исхода сравнимую с прогностической ценностью шкал APACHE-II, SOFA и лактатом и превалирует над прогностической ценностью уровня прокальцитонина.

Публикации и внедрение результатов диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано три научных работы, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Результаты исследования внедрены в практику работы терапевтических, хирургических и реанимационных отделений МАУ «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Материалы работы доложены на следующих научно-практических конференциях: Съезде Ассоциации анестезиологов и реаниматологов (г. Санкт-Петербург, май 2018–2019 гг.), Ассоциации МАКМАХ (г. Москва, май 2019–2020 гг.), Уральском форуме анестезиологов (г. Екатеринбург, апрель 2021–2022).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 82 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 1-ой главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 116 источников, из них 12 публикаций отечественных авторов и 104 — зарубежных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 3 рисунками.

Глава 1 ЗНАЧЕНИЕ ШКАЛ И БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сепсис остается одной из основных причин смертности в отделении реанимации интенсивной терапии [66, 91, 43].

Согласно новым дефинициям, сепсис определяется как подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой заключают по увеличению индекса шкалы SOFA на 2 балла и более от исходного значения. А септический шок рассматривается как клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания АДср более 65 мм рт. ст. [8, 103]. Новое определение сепсиса позволило сузить круг пациентов, требующих проведения интенсивной терапии.

Исследование уровня лактата повсеместно используется как маркер тканевого повреждения у критических больных, однако его потенциал в определении этиологии шока минимальный [116, 59, 87]. А среди категории больных с септическим шоком потребность в проведении дифференциации этиологии колоссальна. Для достижения этой цели биомаркеры являются очень важным подспорьем. Наиболее широко применяемым маркером для этой цели является ПКТ, который обладает большой диагностической мощностью в определении этиологии шока с одновременно низкой предиктивной способностью по летальному исходу при первичном определении и более мощной прогностической способностью при оценке в динамике [75, 76, 82, 100, 101, 31, 45, 56, 26].

В нашем исследовании мы сфокусировали свое внимание на септическом шоке как крайне тяжелом варианте течения сепсиса.

Частота встречаемости септического шока в Европе и Северной Америке, по данным Jean-Louis Vincent, в проведенном систематическом обзоре и мета-анализе, составляла 10,4 % (95 ДИ 5,9-16,1) для пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии. Смертность среди этих пациентов составляла 37,3% (95 % ДИ 31,5-43,5) и 28-дневная летальность – 36,7 % (95 % ДИ 32,8-40,8) [43].

Похожие данные получил Michael Bauer в проведенном систематическом обзоре и мета-анализе: в среднем 30-дневная летальность у больных с септическим шоком оценивалась в 34,2 % случаев (95 ДИ 32,6-36,9) [35]. Авторы отмечают снижение количества больных с септическим шоком примерно на 7 % с введением новых критериев [66, 43].

Существует три способа стратификации риска неблагоприятного исхода по мнению Савицкого А. А., изложенные в диссертационной работе 2015 года:

- а) при помощи шкал;
- б) при помощи маркеров;
- в) их комбинации.

Использование интегральных шкал позволяет объективно оценивать состояние больного, прогнозировать неблагоприятный исход, а также оценивать ответ на проводимую терапию.

Условно шкалы можно подразделить на:

- универсальные – шкалы прогноза и риска летального исхода, основанные на оценке функциональных нарушений (APACHE II, SAPS, MPM);
- оценочные – шкалы органной недостаточности (SOFA, MODS, LODS);
- нозологические (LIS, CPIS, CURB65, SMART-COP, POSSUM, Glasgow, педиатрические – PRISM, PIM, PELOD, CRIB, SNAP, травматологические – ISS, TRISS, RTS) [9].

Чаще всего в клинической практике среди универсальных шкал в научных статьях для прогнозирования летального исхода у больных в ОРИТ используются APACHE II и SAPS II. Шкала APACHE II использует балльную оценку, основанную на начальных значениях 12 стандартных физиологических

измерений, возрасте и хронических заболеваниях, чтобы обеспечить общую оценку тяжести заболевания. По данным Le Gall J-R. и соавт. увеличение баллов (от 0 до 71) тесно коррелировало с последующим риском госпитальной смерти [55].

Шкала SAPS II включает 17 переменных: 12 физиологических, возраст, тип поступления (плановая хирургия, неотложная хирургия или терапия), и три хронических заболевания (СПИД, злокачественные новообразования с метастазами и лейкоз). По данным Le Gall J-R. и соавт. при валидации на 13152 больных ОРИТ шкала SAPS II показала свою эффективность в оценке риска смерти без указания первичного диагноза [54].

В одноцентровом исследовании 86 больных в ОРИТ также показано наличие сопоставимой прогностической ценности шкал APACHE II и SAPS II между группами умерших и выживших пациентов [49].

APACHE II несмотря на то, что используется в клинической практике в течении 36 лет, за которые произошли кардинальные изменения в диагностике и методах лечения, остается хорошим предиктором летального исхода. Данное утверждение подтверждается широким использованием ее при оценке тяжести состояния больного и летального исхода во множестве исследований в качестве предиктора смертности при различных нозологиях [23, 113, 50, 42, 83, 114, 95, 65, 19].

Среди шкал, отражающих органную недостаточность, согласно третьей международной согласительной конференции по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3), и руководстве по лечению сепсиса и септического шока Surviving Sepsis Campaign шкала SOFA(Sequential Organ Failure Assessment) внесена в обязательный показатель для постановки диагноза «сепсис» [100] и оценки последовательной органной недостаточности, которая позволяет объективизировать степень органной дисфункции и ее эволюцию [102].

Christopher W. Seymour и соавт. в своем исследовании, проведенном на 7932 больных ОРИТ с подозрением на инфекцию, с летальностью в

исследуемой группе 16 % (1289), показал прогностическую ценность критериев, оцененную при помощи ROC-анализа, выраженную в площадях под ROC-кривыми, для ССВР – 0,64 (95 % ДИ, 0,62-0,66; $p < 0.001$), для qSOFA – 0,66 (95 % ДИ, 0,64-0,68; $p < 0.001$), для SOFA – 0,74 (95 % ДИ, 0,73-0,76; $p < 0,001$) или LODS – 0,75 (95 % ДИ, 0,73-0,76, $p < 0.001$), что и стало основанием для пересмотра критериев постановки диагноза «сепсис».

В систематическом обзоре и мета-анализе данных больных с сепсисом и септическим шоком Seymour и соавт. показали, что увеличение тяжести органной недостаточности, оцененной на 1 балл по шкале SOFA, приводит к увеличению летальности на 1,8-3,3 % [21].

В проведенном систематическом обзоре и мета-анализе M. Bauer и соавт. (2019) также показали предиктивную способность шкалы SOFA у больных с сепсисом и септическим шоком. Увеличение на каждый балл по шкале SOFA увеличивает риск летального исхода на 2,4 % [66].

E. P. Raith и соавт. (2017) на 184 875 пациентах с подозрением на инфекцию, используя шкалу SOFA, показали ее статистически значимую способность в разграничении больных по риску внутригоспитальной смертности с точкой отсечения 2 и более балла с площадью под ROC-кривой 0,753 (95 % ДИ, 0.750 -0.757) [78].

Некоторые исследования демонстрируют превосходство динамической оценки шкалы SOFA (разница в значении полученных на первые сутки и последующие). В исследовании de Grooth H J и соавт., проведенном на 449 септических пациентах, найдена оптимальная точка отсечения при прогнозе летального исхода равное: снижению на 25 % значение шкалы SOFA между первыми и седьмыми сутками. При проведенном ROC-анализе, при вышеописанных условиях динамики SOFA, площадь под ROC-кривой составила 0,84 (95 % ДИ 0,80-0,89, $p < 0,001$) с чувствительностью 78 % и специфичностью 80 % [96].

Шкалы APACHE II, SOFA, SAPS II доказали во многих исследованиях и мета-анализах свою информационную ценность относительно риска

смертности. Одновременно с этим они обладают рядом недостатков: плохая разграничительная способность исхода для конкретного больного при достаточно точном прогнозе риска летального исхода для группы пациентов, а также трудоемкость, поскольку требуется анализ ряда показателей для АРАСНЕ II из 12 физиологических параметров [9]. Трудность подсчетов, необходимость исследования некоторых лабораторных параметров приводит к временной задержке от момента поступления больного в стационар до стратификации его рисков летального исхода, а также к дополнительной нагрузке на лабораторную службу. Данный факт обуславливает целесообразность поиска маркера, сопоставимого по информационной ценности со шкалами.

Таким образом, на наш взгляд, оправдан дальнейший поиск «золотого маркера» для септического шока, который должен обладать сопоставимой прогностической способностью с лактатом и дифференциальной мощностью с ПКТ в первые часы развития клиники септического шока.

1.1 Биомаркеры в прогнозировании летального исхода и диагностике вида шока

Под термином «биомаркёр» понимают отдельные молекулярные субстанции, указывающие на развитие патологического процесса и/или характеризующие его тяжесть [2, 32, 1]. Пул маркеров, используемых для дифференциальной диагностики шока и предсказания неблагоприятных исходов, огромный.

Биомаркеры остаются важным подспорьем в дифференциальной диагностики септического шока наряду с другими видами, обладающими высокой специфичностью и чувствительностью, быстротой исследования в отличие от микробиологической верификации патогена [71]. Кроме того, отметим, что более чем у 40 % пациентов не удается произвести бактериологическую идентификацию, то есть патоген остаётся неустановленным [93].

Раннее определение (до 24 часов) этиологии системно-воспалительной реакции (ССВР) позволяет выбрать правильный режим проведения интенсивной терапии. Согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (2016), при септическом шоке рекомендовано назначение антибактериальных препаратов в течение первого часа. Каждый час задержки назначения антибактериальной терапии увеличивает риск летального исхода в группе больных с септическим шоком на 7,6 % и, наоборот, назначение антибактериальной терапии больным с неинфекционной ССВР приводит к началу неадекватной терапии, что ухудшает прогноз основного заболевания и приводит к выработке антибиотикорезистентности [85].

Для дифференциальной диагностики сепсиса и септического шока, согласно Surviving Sepsis Campaign (2016), рекомендовано исследование прокальцитонина [100].

Прокальцитонин в мета-анализе, включающем 30 исследований с общим числом 3244 пациентов, показал высокую разграничительную способность AUROC 0,85 (95 % ДИ 0,81;0,88) с чувствительностью 77 % и специфичностью 79 % при разграничении системного воспаления инфекционной и неинфекционной этиологии [74].

Хотя повышение уровня ПКТ очень тесно коррелирует с воспалительным процессом бактериальной природы, встречается ряд состояний неинфекционной природы, сопровождающееся повышением его уровня (травма, обширные хирургические вмешательства, ОПН) [100, 93]. Поэтому использование ПКТ в моноварианте для дифференциальной диагностики сепсиса и септического шока требует осторожности. Значение ПКТ всегда стоит интерпретировать в контексте заболевания, комбинации других маркеров и другой клинической информации, согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (2016) [100].

Surviving Sepsis Campaign рекомендует так же ряд биомаркеров, которые стоит исследовать для оценки прогноза или диагностики причин у больных с подозрением или подтвержденным сепсисом и септическим шоком.

Лактат, как маркер тканевой гипоперфузии, быстро возрастает при развитии макро- и микроциркуляторной дисфункции, гипотонии, снижении доставки тканям нутриентов и кислорода. Лактат показал свою ценность при проведении инфузионной терапии [52]. Гиперлактатемия встречается при многих заболеваниях, патологических состояниях (остановка сердца, шок любой этиологии, травма, чрезмерная активация мышечной активности). Повышение лактата не считается специфичным для диагностики сепсиса. Нормальный уровень лактата очень часто расценивается как критерий хорошего прогноза, но некоторые исследования показывают, что это может не всегда быть достоверно [53].

С-реактивный белок, синтезирующийся печенью в острую фазу воспаления любой этиологии, используется широко в клинической практике, в том числе в связи с низкой стоимостью и широкой доступностью исследования [77].

В проведенном мета-анализе, включающем в себя 495 септических больных, согласно критериям «Сепсис 3» и 873 больных с ССВР инфекционной природы диагностическая ценность С-реактивного белка, по сравнению с прокальцитонином, составила при ROC - анализе 0,73 (95 % ДИ 0,69-0,77) с чувствительностью 80 % (95 % ДИ 63-90), специфичностью 61 % (95 % ДИ 50-72) по С-реактивному белку и AUROC 0,85 (95 % ДИ 0,82-0,88) с чувствительностью 80 % (95 % ДИ 69 -87), специфичностью 77 % (95 % ДИ 60 -88) по прокальцитонину [32]. Что делает прокальцитонин преимущественным маркером в дифференциальной диагностике в сравнении с С-реактивным белком.

Таковыми же маркерами воспаления являются цитокины, регулярно продуцируемых иммунной системой хозяина в ответ на инфекцию или повреждение и включающиеся в комплекс патофизиологических механизмов ответа при различных состояниях. Наиболее широко в плане дифференциальной диагностики ССВР инфекционной и неинфекционной природы изучены интерлейкин 6, интерлейкин 8, интерлейкин 10. Но ни один

из цитокиновых маркеров не оказался более чувствительным и специфичным чем, С-реактивный белок и прокальцитонин [69, 109, 89, 47].

Среднецепочечный проадреномедуллин – потенциальный вазодилататор, принадлежащий к кальцитониновым пептидам, синтез которого стимулируется повреждением и воспалительными медиаторами, что встречается при сепсисе, инфаркте миокарда, респираторной инфекции [57, 89]. Его диагностическая мощьность, несмотря на механизм стимуляции при септическом шоке, исследована недостаточно, встречаются лишь единичные работы.

Маркеры повреждения миокарда, такие как тропонины, натрийуретический пептид и миоглобин, тоже исследуются в качестве дополнительных маркеров для диагностики и прогнозирования тяжести по коморбидным состояниям [33].

Таким образом, все маркеры, играющие вспомогательную роль при терапии септических больных, можно разделить на три вида.

Первые используются для доказательства воспаления. В исследованиях рассмотрено около двухсот различных эндогенных субстанций, из которых наиболее подробно исследован ПКТ [75, 112, 101], СРБ [32], среднецепочечный проадреномедуллин (ПАМ) [20], пресепсин [112], фактор некроза опухоли (TNF) [18], ИЛ-6 [39].

Вторые применяются для оценки перфузионных нарушений, среди них широкое распространение получили лактат и ПАМ [40,79, 80].

Третьи используются для оценки коморбидных состояний: Troponin T, BNP, and NT-proBNP, D димер [88].

В нашем исследовании мы решили остановиться на маркерах, отражающих прогностическую ценность (лактат и ПАМ) и обладающих диагностической ценностью в разграничении этиологии ССВР (ПКТ и ПАМ).

1.1.1 Прокальцитонин в клинической практике при стратификации риска больных по летальному исходу и диагностике этиологии

Прокальцитонин (ПКТ) – белок, впервые описанный в 1993 году, состоящий из 116 аминокислот, который является прекурсором кальцитонина. В исследовании на 79 детях с бактериальной и вирусной инфекциями было найдено статистически значимое отличие в концентрации этого белка в зависимости от этиологии [45].

В дальнейших исследованиях данные наблюдения находили свое подтверждение. В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Liu Et al. (2015) на 3244 пациентах (1863 (57 %) – с сепсисом и 1381 (43 %) – с ССВР неинфекционной этиологии) прокальцитонин показал диагностическую точность с суммарной площадью под кривой 0,85 (95 % ДИ 0,81-0,88), но с большим разбросом по точкам отсечения от 0,5 до 32 нг/мл и средней чувствительностью - 0,77 (95 % ДИ 0,72-0,81), специфичностью – 0,79 (95 % ДИ 0,74-0,84) [81].

В систематическом обзоре и мета-анализе M. Tan Et al. (2019) с соавт., сравнивая диагностическую ценность прокальцитонина и С-реактивного белка в диагностике взрослых пациентов с сепсисом, установили, что ПКТ показал диагностическую точность с суммарной площадью под ROC-кривой SROC 0,85 (95 % ДИ, 0,60-0,88) с ОР 12,50 (95 % ДИ, 3,65-42,80) с точками отсечения от 0,76-2,0 нг/мл [101].

D. Anand et al. (2015) в своем проспективном исследовании показала, что ПКТ обладает большой точностью в различии сепсиса как с положительными посевами крови (AUC = 0,89), так и с отрицательными (AUC = 0,96), в сравнении с неинфекционным ССВР, определив оптимальную концентрацию для ПКТ в 1,43 нг/мл (с чувствительностью в 92 % и специфичностью 83 %) и отсутствие прогностической ценности маркера [75].

ПКТ в настоящее время успешно применяется в оценке эффективности проводимой антибактериальной терапии [26, 56], в Surviving Sepsis Campaign:

International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock (2016) при оценке в динамике (первичная и через 72 часа от начала антибактериальной терапии), рекомендована для коррекции терапии [100]. Li, P et al. (2022) был проведен мета-анализ для оценки эффективности проведения антибактериальной терапии с использованием прокальцитонина на когорте больных с сепсисом. Сравнивались два варианта проведения антибактериальной терапии с оценкой эффективности и смены АБТ по динамике ПКТ и без нее. Смертность в группе больных с сепсисом ($n = 2252$), которые велись с использованием прокальцитонина, была статистически ниже, чем в группе сравнения ($n = 2230$) – 21.1 % и 23.7 %, отношение шансов 0,89 (95 % ДИ 0,8-0,99; $p = 0,03$). Также в группе динамической оценки прокальцитонина наблюдалось уменьшение длительности антибактериальной терапии с сокращением продолжительности лечения в целом – Ме 9,3 против Ме 10,4 дня; на Ме -1,19 дня, (95 % ДИ -1,73; -0,66; $p < 0,001$) [56].

Ведутся дальнейшие изучения эффективности применения ПКТ при антибактериальной терапии.

Прокальцитонин также изучался в качестве предиктора летального исхода.

В проспективном исследовании на когорте больных с сепсисом, согласно определению сепсиса от 1992 года ($n = 858$), была оценена прогностическая значимость динамики ПКТ (его изменения между первыми и четвертыми сутками). Показано, что в группе, где происходило снижение прокальцитонина к четвертым суткам на 80 % от исходного уровня, статистически достоверно снижалась смертность. Смертность же в группе, в которой не происходило снижение, была выше, чем в группе сравнения (20 % vs 10 %; $p = 0,001$). Также эти данные были подтверждены в регрессионном анализе как независимый предиктор смертности, отношение рисков составило 1,97 (95 % ДИ, 1,18-3,30; $p < 0,009$) [72].

В одноцентровом исследовании больных с отграниченным и распространенным перитонитом, проведенном на 222 пациентах, более

высокий уровень ПКТ ассоциировался с высоким риском развития септического шока и увеличением летальности [94].

В систематическом обзоре и мета-анализе на больных с пневмониями (внебольничными и вентилятор-ассоциированными) увеличение уровня ПКТ при внебольничной пневмонии является фактором риска летального исхода с развитием относительного риска в 4,38 (95 % ДИ 2,98 ; 6,43), особенно у больных с низким количеством баллов по GURB 65. У пациентов в ОРИТ развитие ВАП, сопровождающейся повышением уровня ПКТ, ассоциировалось с увеличением летальности.

Jeong-Am Ryu et al. (2015) показал, что значения ПКТ и СРБ при поступлении не были связаны с 28-дневной смертностью. Однако клиренс ПКТ и клиренс СРБ были значимо связаны, приближались к статистически значимым с 28-дневной смертностью ($p = 0,064$ и $p = 0,062$ соответственно). При снижении концентрации биомаркеров на 78 % от исходного уровня AUC относительно прогноза выживаемости площадь под ROC кривой для ПКТ составляла 0,77 (95 % ДИ, 0,66–0,88) и 0,77 (95 % ДИ, 0,67–0,88) – для СРБ [30].

В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Dan Liu (2015) на 3994 пациентах, повышение уровня ПКТ и отсутствие его изменений было связано с высоким риском смерти. Повышения уровня ПКТ выше 2,0 приводило к увеличению относительного риска, равного 2,60 (95 % ДИ, 2,05-3,30), суммарная площадь по ROC-кривой составляла (SROC) 0,77 (95 % ДИ, 0,73-0,80), чувствительность – 0,76 (95 % ДИ, 0,67-0,82) и специфичность – 0,64 (95 % ДИ, 0,52-0,74). Отсутствие клиренса ПКТ было прогностическим маркером, выраженным в объединённом риске 3,05 (95 % ДИ, 2,35-3,95): суммарная площадь под SROC – 0,79 (95 % ; 0,75–0,83) с чувствительностью и специфичностью 0,72 (95 % ДИ, 0,58-0,82) и 0,77 (95 % ДИ, 0,55-0,90) соответственно [81].

Также в ряде исследований было продемонстрировано отсутствие статистически значимых отличий по уровню ПКТ среди группы сепсис/септический шок [81, 36].

ПКТ хорошо изучен как маркер диагностики бактериальной инфекции, но данные о его прогностической ценности противоречивы. Высокая гетерогенность данных связана с различными нозологиями, локусами и бактериологической картиной. При анализе литературных данных не была выявлена его предиктивная способность у больных с сепсисом, в отличие от клиренса ПКТ [56, 92, 38].

Таким образом, все вышеописанное позволяет нам сделать вывод, что ПКТ в большинстве исследований хорошо зарекомендовал себя как маркер дифференциальной диагностики сепсиса и септического шока, его клиренс используется в качестве маркера эффективности антибактериальной терапии. Но предиктивная способность маркера при первичном измерении у больных с септическим шоком отсутствует, что делает поиски нового маркера, обладающего обеими характеристиками (определение воспаления и предиктивная способность относительно неблагоприятного исхода).

В настоящее время большой интерес в этом плане для изучения представляет среднепочечный проадреномедуллин.

1.1.2 Среднепочечный проадреномедуллин в клинической практике

В 1993 году Kazuo Kitamura et al. (1193) впервые обнаружили адреномедуллин (АДМ) – предшественник среднепочечного проадреномедуллина (ПАМ) – у пациента с феохромоцитомой. В этом же исследовании была показана его наибольшая концентрация в мозговом веществе надпочечников и в тканях феохромоцитомы. Данный факт позволил выдвинуть гипотезу о его участии в регуляции артериального давления [15].

Дальнейшее изучение адреномедуллина показало, что он является вазоактивным пептидом, участвующим во множестве физиологических и

патофизиологических процессов, включая беременность, эмбриональное развитие, прогрессирование опухоли и регуляции сосудистого тонуса [15].

Обнаружение того, что синтез адреномедуллина происходит рядом со своими рецепторами, позволило сделать вывод, что пептид может действовать как аутокринный и/или паракринный фактор в регуляции сердечно-сосудистой функции. Исследования показали уникальную роль адреномедуллина в регуляции функции эндотелия сосудов, частично – за счет активации синтеза цАМФ, цГМФ и, как следствие, мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} [24].

Ген АДМ человека, располагается в одном локусе в одиннадцатой хромосоме, состоит из 4 экзонов и 3 интронов.

При помощи мРНК информация из ядра передается на рибосомы для синтеза препрогормона, известного как преадреномедуллин, состоящего из 185 аминокислот, впоследствии состоящего из 164 аминокислот, после отделения сигнального гормона, и носящего название проадреномедуллин.

Проадреномедуллин состоит из трех вазоактивных пептидов: АДМ (адреномедулин), АПА (аминоконцевой пептид проадреномедулина), адренотензин, и одного пептида без известных свойств, среднепочечного проадреномедулина ПАМ [44].

После последующего расщепления активные формы оказывают физиологические эффекты.

Предполагается, что АДМ оказывает свой эффект опосредованно через специфический рецептор, подобный рецептору кальцитонина (CRLR), с белками (RAMP) 2 или 3, модифицирующими активность рецептора [24].

Гипотензивный (вазодилаторный) эффект АДМ может осуществляться как минимум по трем механизмам: за счет увеличения внутриклеточного уровня цАМФ, за счет стимуляции кальций-зависимого синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках и последний путь – через активируемый кальцием калиевый канал, приводя к опосредованному расслаблению гладкой мускулатуры сосудов [14].

Препроадреномедуллин и адреномедуллин обладают также противомикробным и противовоспалительным действием. Показано, что АДМ и ПАМ *in vitro* обладают сильным бактерицидным действием против как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий и грибков рода *Candida albicans* [48, 17, 46, 68].

Некоторые цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF) α / β , интерлейкин-1- α / β и липополисахарид, стимулируют синтез и высвобождение АДМ. Также гормоны и другие биологически активные вещества, такие как стероиды, гормоны щитовидной железы, ангиотензин II, норадреналин, вещество P, эндотелин-1 и брадикинин стимулируют производство и секрецию АДМ [14, 27]. Это делает изучение белков, синтезируемых параллельно с АДМ, перспективным в качестве субстанции, разграничивающей ССВР воспалительной и невоспалительной природы. Использование АДМ в качестве маркера при септическом шоке представлялось бы целесообразным, если бы можно было реально оценить уровень АДМ. Но определение реального уровня АДМ затруднено по причинам быстрого связывания с АМВР-1 (АДМ-связывающий белок) и соединениями с рядом расположенными рецепторами, быстрым метаболизмом при помощи эндопептидаз, небольшой концентрации, адгезии на стенках сосудов. Очевидно, что измерение циркулирующих концентраций АДМ и ПАМ недооценено [14, 27].

Более объективным показателем, который коррелирует с концентрацией АДМ и может быть оценен в плазме крови, является пептид без известных свойств среднепочечный проадреномедуллин (ПАМ), синтезирующийся в соотношении 1:1 с АДМ.

ПАМ представляет собой фрагмент из 48 аминокислот, который отщепляется от конечной молекулы проадреномедулина [44, 58, 70].

В последнее время ведутся исследования уровня ПАМ как маркера тяжести состояния при различных критических состояниях.

Известно, что концентрация АДМ как вазоактивного пептида, принимающего участие в ауторегуляции перфузии тканей, при нарушении

перфузии увеличивается пропорционально ее нарушениям. Одновременно с этим его синтез стимулируется медиаторами воспаления, концентрация которых максимальна при септических состояниях. Но особенности его кинетики и динамики не позволяют нам оценить его реальный уровень в кровотоке. В этой связи ПАМ является более перспективным для исследований в связи с наличием тесной корреляции с концентрацией АДМ, но более длительным периодом жизни.

Наличие такой сильной взаимосвязи с АДМ, концентрация которого увеличивается на фоне микроциркуляторных нарушений и септических состояний, обусловило расширение исследований ПАМ у пациентов с септическим шоком. В рандомизированном контролируемом исследовании в отделениях интенсивной терапии в Германии произведена оценка прогностической значимости ПАМ в сравнении с биомаркерами (ПКТ, лактат) и клиническими шкалами относительно смертности [105]. Всего в анализ включено 1089 пациентов, соответствующих критериям «Сепсис 3» (41,2 %) и 58,8 % больных – с сепсисом и септическим шоком согласно критериям «Сепсис 1,2». Смертность в группах составляла 32,1 % и 20,0 % соответственно. В двух группах все маркеры и шкалы являлись статистически значимыми в прогнозе неблагоприятного исхода: ПАМ – относительный риск в 2,9 (95% ДИ 2,4-3,6) при точке отсечения $> 2,75$, ПКТ – относительный риск при точке отсечения 2 нг/мл в 1,4 (95% ДИ 1,1-1,7), SOFA при точке отсечения 2 и более – относительный риск в 1,6 (95% ДИ 1,4-1,8), APACHE II при точке отсечения в 8 баллов – относительный риск 1,7 (1,4-2,0), лактат при точке отсечения в 2,0 ммоль/л – относительный риск 2,1 (1,7-2,5), $p < 0,0001$. При последующем анализе больные были разделены на группы по степени тяжести соответственно баллам по шкале SOFA: первая группа 0–7, вторая 8–13, третья группа – более 14 баллов. В третьей группе статистически значимыми в прогнозировании летального исхода являлись ПАМ, относительный риск в 2,2 (95ДИ 1,4 ; 3,3), и лактат, относительный риск в 2.6 (0.8 ; 1.7). Концентрация ПАМ в группе выживших – Me 4.0 ($Q_{25}Q_{75}2,3-7,2$), в группе умерших – Me 8,2

($Q_{25}Q_{75}5.2-12,6$) $p < 0,001$. В этом исследовании было показано, что ПАМ и лактат являются прогностическими маркерами, работающими вне зависимости от тяжести состояния больного [112].

В систематическом обзоре и мета-анализе под руководством Li et al (2018), включающем в себя 13 исследований, была оценена прогностическая ценность АДМ и ПАМ у больных с сепсисом. Повышенные концентрации АДМ или ПАМ были связаны с увеличением риска смерти с объединенным относительным риском в 3.31 (95 %ДИ 2.31-4.75) и суммарной чувствительностью и специфичностью 0,72 (ДИ 95 %: 0,64-0,78) и 0,77 (95 % ДИ 0,69-0,83) соответственно. Суммарная площадь под кривой (SROC) составила 0,80 (95 % ДИ: 0,77; 0,84). В представленных исследованиях значения точки отсечения были высоко гетерогенными от 0,15–5,19 нмоль/л [20].

Silvia Spoto et al (2019) опубликовали результаты одноцентрового ретроспективного исследования, в которое были включены 571 пациент с положительными посевами гемокультуры. Исследование продемонстрировало статистически значимую разницу концентрации ПАМ между группами сепсис / септический шок и группой контроля, которая состояла из 50 здоровых добровольцев и 300 человек с ССВР неинфекционного генеза: Me 1,88 ($Q_{25};Q_{75}1,33-2,84$)/Me 3,65 ($Q_{25};Q_{75}3,35-6,91$) и Me 0,74 ($Q_{25};Q_{75}0,58-0,96$) соответственно [72].

В этом же исследовании [72] проведен анализ диагностической ценности ПАМ и ПКТ в разграничении этиологии ССВР. При выявлении больных с сепсисом точка отсечения для ПКТ $> 0,5$ нг/мл с площадью по ROC-кривой – 0,986, а для ПАМ точка при отсечении $> 1,0$ нмоль/л площадь под ROC-кривой – 0,920, при сравнении площадей ROC-кривых $p < 0,001$. При оценке диагностической ценности в разграничении между группами с септическим шоком и ССВР неинфекционного генеза с точками отсечения $> 0,5$ нг/мл по ПКТ и точкой отсечения $> 1,34$ нмоль/л по ПАМ, ПКТ показывал превалирование диагностической мощности AUC 0,993, над ПАМ – 0,977, при

сравнении площадей $p = 0,006$. А при оценке разграничительной способности между группами сепсис и септический шок ПАМ по сравнению с ПКТ показал большую диагностическую мощь. При точке отсечения $> 2,7$ нмоль/л для обеих площадь под ROC-кривой для ПКТ – 0,661, а для ПАМ площадь под ROC-кривой – 0,78; $p < 0.0001$. Также в этом исследовании отмечается отсутствие статистически значимых различий в разграничительной мощи между маркерами при разграничении группы контроля (ССВР не инфекционного генеза) и группы с грибковым сепсисом и грампозитивным септическим шоком.

Автор отмечает ценность комбинации ПКТ и ПАМ, которая дает преимущество в диагностике сепсиса и стратификации риска 90-дневной летальности [72].

В двухцентровом исследовании на 326 больных с сепсисом (21,7 %) и септическим шоком (79,3 %), в котором смертность составила 31 %, была оценена прогностическая значимость ПАМ и других маркеров (ПКТ, СРБ, лактата) [97]. Только ПАМ и лактат ассоциировались со смертностью при многофакторном анализе с относительным риском в 8,5 против 3,4 ($p < 0,001$). ПАМ показал наилучшую площадь под ROC-кривой для прогнозирования 28-дневной летальности 0,79 (95 % ДИ 0,74;0,84) ($p < 0.001$) при точке отсечения $< 0,88$. После стратификации больных по степени тяжести ПАМ был только одним маркером, который работал во всех группах ($SOFA \leq 6$, $SOFA = 7-12$, и $SOFA \geq 13$), площадь под ROC-кривой – 0,75 (95 % ДИ 0,61-0,88) при точке отсечения $> 1,79$, $p = 0,008$, площадь под ROC-кривой – 0,74 (95 % ДИ 0,66-0,83) при точке отсечения $> 3,25$, площадь под ROC-кривой – 0,73 (95 % ДИ 0,59-0,86) при точке отсечения $> 5,58$ соответственно ($p < 0.03$). У пациентов, у которых $SOFA \leq 6$, в комбинациях с ПАМ увеличивалась способность SOFA идентифицировать больных с 28-дневным летальным исходом, площадь под ROC-кривой – 0,70 (95 % ДИ 0,58-0,82) и площадь под ROC-кривой – 0,77 (95 % ДИ 0,66-0,88) соответственно ($p < 0,05$ для обоих). Также в этом исследовании

показано отсутствие предиктивной способности лактата в группе SOFA <6, площадь под ROC кривой – 0,62 (95 % ДИ 0,41;0,83); $p = 0,165$ [97].

В исследовании, проведенном на 108 больных с сепсисом и септическим шоком, была показана диагностическая мощьность ПАМ, сравнимая с SOFA и qSOFA, а при развитии клиники септического шока диагностическая ценность, сравнимая с лактатом [73].

Enrique Bernal-Morell (2018) в одноцентровом исследовании, включавшем 148 пациентов с сепсисом, 85 (57,4 %) соответствовали определению «Сепсис 3», ПАМ показал лучшую площадь под ROC-кривой 0,771 (ДИ 95 % 0,692;0,850; $p < 0,001$) для прогнозирования сепсиса соответственно критериям «Сепсис 3», при точке отсечения в 1,8 ммоль/л чувствительность составляла 40 % а специфичность – 93 %. При сравнении площади под ROC-кривой между лактатом – 0,483 (0,38;0,58) и ПКТ – 0,635 (0,604;0,786), показатели статистически значимо отличались, $p < 0,05$.

В этом исследовании ПАМ явился единственным маркером, независимо связанным с критериями «Сепсис 3», выраженным в относительном риске, равном 4,78 (95 % ДИ 2,25;10,14; $p < 0,001$). Также показано усиление возможностей шкалы SOFA в прогнозировании летального исхода в комбинации с ПАМ. Площадь под ROC-кривой в определении риска наступления летального исхода по SOFA 0,65 (0,53;0,76), при комбинации с ПАМ площадь под ROC кривой равнялась 0,69 (0,57;0,81) [110].

В одном из исследований ПАМ имел также связь с жидкостной перегрузкой (которая была определена как положительный гидробаланс на пятые сутки, превышающий 5,7 л), при точке отсечения в 4,8 ммоль/л, площадь под ROC-кривой составляла 0,73 (0,65;0,81) с чувствительностью в 66.1 % и специфичностью 71.3 %, а коэффициент корреляции между концентрацией ПАМ и объёмом инфузионной перегрузки составил $r = 0,41$; $p < 0,001$ [67].

Такие маркеры, как ПКТ, ПАМ, лактат являются ценными в прогнозировании неблагоприятных исходов и диагностике бактериальной природы болезни. С превалированием по прогностическому потенциалу

лактата и ПАМ и доминированием ПКТ в разграничении этиологии состояний над ПАМ [67, 110, 97, 81, 20, 67, 63, 110, 111, 7, 62].

Одновременно с этим, учитывая новую концепцию «Сепсис 3», в которой сепсис трактуется как развитие органной недостаточности, связанной с инфекцией, ПАМ может занять одну из лидирующих позиций, поскольку в ряде работ отмечена его корреляционная связь со шкалой SOFA. Также недостатком маркеров, за исключением ПАМ, является снижение информационной ценности при уменьшении тяжести состояния, оценённого по шкале SOFA [97, 68]. В этом плане ПАМ можно назвать универсальным маркером, повышение которого свидетельствует об увеличении риска летального исхода вне зависимости от степени органной недостаточности. Одновременно с этим ПАМ, в отличие от лактата, может применяться для дифференциальной диагностики ССВР инфекционной этиологии и неинфекционной, с меньшей чувствительностью и специфичностью, чем ПКТ, а при грибковой этиологии и грамположительном септическом шоке сопоставимыми [72].

Но при оценке ПАМ в качестве предиктора летального исхода точки отсечения гетерогенны и требуют дальнейшего изучения при определенной нозологии и этапе развития патологического процесса. Нами найдена только одна работа, которая бы оценивала концентрацию ПАМ у больных в первые 24 часа от момента постановки диагноза «сепсис» [73]. Исследований, которые бы оценивали ПАМ в первые 24 часа развития клиники ОССН на фоне сепсиса, не найдено.

Значительный интерес был проявлен к применению АДМ в клинической практике, позволяющему выявить группы риска летального исхода при острых респираторных заболеваниях, особенно при обострении ХОБЛ и внебольничной пневмонии.

Значение АДМ было статистически выше у больных с обострением ХОБЛ с Me 560 пикограмм/мл (Q_{25-75} 495;630 пикограмм/мл) в сравнении с больными вне обострения с Me 200 пикограмм/мл (Q_{25-75} 143-308 пикограмм/мл); $p <$

0.001), при проведенном ROC-анализе площадь под кривой равнялась 0,97, (95 % ДИ 0,93;1,02, $p < 0,001$). АДМ также являлся предиктором госпитализации в ОРИТ, выраженным в отношении шансов равному 1,37 (95 % ДИ 1,09-1,72; $p = 0,008$) [37].

Meng D. Q. с соавт. также исследовали АДМ как маркер отдалённых исходов у пациентов с ХОБЛ. Показано, что повышение биомаркера в стационаре имело более сильную взаимосвязь с отдалёнными исходами и повторными госпитализациями при наблюдении за пациентами в течение двух лет после включения в исследование.

Комбинация АДМ с BODE index (индекс массы тела, одышка, работоспособность) у больных с ХОБЛ увеличивала его предиктивную способность относительно летального исхода [37].

Susana Gordo-Remartínez¹ (2010) при оценке прогностической способности ПАМ в моноварианте и в комбинации со шкалой PSI в проспективном, одноцентровом исследовании на 226 пациентах с внебольничной пневмонией в отделениях неотложной помощи выявила хорошую предиктивную способность ПАМ относительно неблагоприятных исходов (госпитализация в ОРИТ) с площадью под ROC-кривой 0,72 (0,63-0,81; $p > 0.050$) при точке отсечения > 1.5 нмоль/л [111].

В систематическом обзоре с мета-анализом Dan Liu и соавт., проанализировав восемь исследований, проведенных на популяции 4119 пациентов с внебольничной пневмонией, выяснили, что ПАМ продемонстрировал умеренную диагностическую точность для прогнозирования осложнений при ВБП с общей площадью под ROC кривой в 0,74 (95 % ДИ 0,70;0,78). Повышенный уровень ПАМ был связан с повышенным риском смерти от ВБП (ОР 6,16, 95 % ДИ 4,71; 8,06). Во всех исследованиях отмечается большой разброс точек отсечения по ПАМ – 0,15–4,86 нмоль/л [80].

Некоторые исследователи предлагают оценивать уровень ПАМ и/или АДМ при острой и хронической сердечной недостаточности для оценки

тяжести и риска смерти. Также эти авторы настаивают на его включении в постоянное использование наравне с другими биомаркерами, используемыми для оценки функции и повреждения миокарда [11]. von Haehling S. с соавт. показали сопоставимость прогностической мощности ПАМ в сравнении с маркерами сердечной недостаточности (предсердным натрийуретическим пептидом, мозговым натрийуретическим пептидом BNP и предшественником мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP) с соответствующими площадями под ROC-кривыми: BNP 0,716 (95 % ДИ 0,63 ; 0,79), АДМ – 0,725 (95 % ДИ 0,642 ; 0,798), ПАМ – 0,708 (95 % ДИ 0,624;0,782) и копептин – 0,688 (95 % ДИ 0,603 ; 0,764). [61].

Некоторые исследования сравнивают ценность ПАМ как прогностического маркера у пациентов с декомпенсированной ХСН и показывают, что он предсказывает смертность в течение года как BNP с точкой отсечения $> 0,743$ для 3-месячного летального исхода [61].

В многоцентровом исследовании по руководством Caroline Morbach проведено сравнение прогностической ценности ПАМ после декомпенсации острой систолической сердечной недостаточности. В исследование были включены пациенты, госпитализированные по поводу острой систолической сердечной недостаточности, наблюдение за которыми продолжалось в течение 18 месяцев [60]. Всего в исследование было включено 917 больных. ПАМ показал свою диагностическую ценность среди больных с кардиоваскулярными заболеваниями в прогнозировании летального исхода. У больных с ОИМ среди выживших концентрация ПАМ составляла Me 1,34 нмоль/л (Q_{25-75} 0,6-3,76 нмоль/л), а среди умерших – Me 2,07 нмоль/л (Q_{25-75} 1,19 -3,64 нмоль/л; $p = 0,0001$). При оценке смертности в общей популяции больных с кардиоваскулярными заболеваниями Me 0,84 нмоль/л (Q_{25-75} 0,55-1,35 нмоль/л) в группе выживших и в группе умерших – 1,57 нмоль/л (Q_{25-75} 1,02-3,21 нмоль/л; $p = 0,0001$) при оценке 90-дневной летальности [60].

В многоцентровом исследовании, включавшем 1022 пациента с острой систолической дисфункцией, обратившихся в отделения неотложной помощи, с

последующим наблюдением на протяжении 18 месяцев, высокая концентрация ПАМ коррелировала со степенью левожелудочковой недостаточности, с высокой коморбидностью и низким шансом обратного ремоделирования левого желудочка. При сравнении ценности в прогнозировании летальности с NPs ПАМ имел более высокую ценность (индекс конкордантности 0.72 для всех случаев смертности), а также являлся маркером, предсказывающим некардиальную смерть при точке отсечения $> 1,13$ нмоль/л, при выражении в относительном риске 1,8 (1,0-3,1); $p = 0,001$. При оценке кардиальной смертности и той же точке отсечения $> 1,13$ нмоль/л относительный риск равнялся 3,0 (1,7-5,4); $p = 0.04$ [79].

Сердечные тропонины и BNP рекомендованы для оценки стратификации риска острой эмболии среди некардиальных маркеров. В одноцентровом исследовании, проведенном на 227 пациентах с немассивной легочной эмболией, показано, что ПАМ является независимым предиктором смертности у пациентов старше 65 лет [61]. В проспективном исследовании на 98 пациентах с легочной эмболией ПАМ показывает схожую прогностическую способность в исходах по сравнению с NT-proBNP и лучшую способность в прогнозировании смертности [104].

В исследовании, проведенном на 126 пациентах общего ОРИТ, уровень ПАМ коррелировал со шкалой APACHE II и SAPS II ($r = 0,28$; $p = 0.0014$; $r = 0,26$; $p = 0.005$). При проведении ROC-анализа и сравнении площадей со шкалами APACHE II и SAPS II ценность ПАМ в разграничении между группами умерших и выживших при точке отсечения $> 1,56$ не уступала шкалам APACHE II и SAPS II. Площадь под ROC-кривыми равнялась соответственно для ПАМ 0,71 (95 % ДИ: 0,62; 0,78; $p = 0,0002$), для APACHE II – 0,71 (95 % ДИ: 0,62; 0,79; $p = 0,0001$), для SAPS II – 0,8 (95 % ДИ: 0,71; 0,87; $p = 0.001$) [64].

В многоцентровом исследовании, включающем в себя 7342 пациента, госпитализированных по неотложным состояниям, с выбранным критерием в виде 30-дневной летальности, которую не достигли 315 (4,6 %) пациента, была оценена прогностическая ценность ПАМ. Группа больных была разделена в

зависимости от значения ПАМ < 0,75: от 0,75–1,5 нмоль/л и выше 1,5 нмоль/л. С последующим расчетом риском 30-дневной смертности в процентах 0.6 % (95 % ДИ 0.4–0.9), 4,5 % (95 % ДИ 3.6–5.3) и 15.4 % (95 % ДИ 13.4–17.4); $p < 0.0001$ [22].

В систематическом обзоре и мета-анализе проведенном Wang N. с соавт. включавшем в себя в общем 1822 пациента с инфекцией COVID – 19 показано увеличение риска летальности, выраженного в относительном риске на (OR) 3.03, 95% (ДИ) 2.26-4.06, $I^2 = 0.0\%$, $P = 0.633$ при увеличении концентрации ПАМ на 1 нмоль/л [28].

Таким образом, из вышеизложенного можно сделать вывод о возможности широкого применения ПАМ в клинической практике. Измерение ПАМ позволяет выделить группы риска при многих заболеваниях и патологических процессах вне зависимости от степени их тяжести.

Также в ряде исследований показана корреляционная связь между шкалами и уровнем ПАМ. Данная особенность дает ПАМ преимущества при новой концепции «Сепсис 3», позволяя заподозрить септические состояния на этапе скринингового исследования в приемном покое, что подтверждается в ряде исследований. В связи с этим внедрение ПАМ в широкую практику, на наш взгляд, является целесообразным.

Одновременно с этим стоит отметить высокую гетерогенность значений ПАМ в зависимости от нозологии, степени тяжести и времени развития патологического процесса или его клинической манифестации, что требует его дальнейшего изучения в частности.

Преимущества применения ПАМ в клинической практике при септическом шоке, на наш взгляд, связаны с его разграничительной способностью между ССВР неинфекционного и инфекционного генеза, а также в обладании прогностического потенциала [2, 72]. В литературе данные о точке отсечения при септическом шоке очень ограничены.

1.1.3 Лактат в клинической практике при стратификации риска больных по летальному исходу

Лактат давно и широко используется как маркер тканевого повреждения у критических больных. Его повышение ассоциируется с тяжестью состояния больного и летальностью [87, 29].

По мнению Luciano Gattinoni (2019) гиперлактатемия при сепсисе может развиваться по двум причинам:

1. Состояния с низкой перфузией (механизмом гиперлактатемии является циркуляторная гипоксия тканей с развитием анаэробного метаболизма).

2. Увеличение концентрации лактата по причине развития дисбаланса между производством и его утилизацией на фоне нарушения функции печени, почек (как при органическом поражении, так и при развитии гипоперфузии этих органов и при чрезмерном производстве).

В физиологическом состоянии лактат продуцируется около 1500 ммоль ежедневно и метаболизируется различными органами и тканями. Около 60 % подвергается метаболизму в печени, около 30 % – в других тканях [108].

В систематическом обзоре A.J. van Tienhoven (2019) указано, что значение концентрации лактата в артериальной крови и венозной отличаются в диапазоне до 0,18 до 1,06 ммоль/л, что позволило прийти к заключению о плохой корреляции концентрации лактата в артериальной и венозной крови. Автор также отмечает, что венозная концентрация лактата должна применяться в скрининге больных на этапе приемного покоя [115].

Многие авторы придерживаются точки зрения о соизмеряемой ценности венозного и артериального лактата. В определении «Сепсис 3» нет указания на измерение лактата артериального или венозного, валидация критериев «септического шока» происходила на венозных показателях [40, 106, 25, 115]. По этой причине в нашей работе в качестве маркера выбран венозный лактат.

Также заслуживают внимания исследования лактата в прогнозе неблагоприятного исхода в ОРИТ при различных нозологиях.

В систематическом обзоре Jean-Louis Vincent (2016), в который вошли 96 исследований, проведенных на различных категориях больных (14 касалось общих ОРИТ, 5 – хирургических ОРИТ, 5 – кардиохирургических ОРИТ, 14 – травматологических ОРИТ, 39 – на больных с сепсисом и других состояниях), показано, что снижение концентрации лактата сопровождается снижением смертности во всех исследованиях [107].

В систематическом обзоре Ole Kruse (2020), включающем 33 оригинальных исследования, указано ценность лактата в прогнозировании смертности у больных, неотложно обратившихся в стационар. Автор отметил, что точка отсечения для лактата в различных исследованиях переменна. В большинстве исследований в качестве точки отсечения используется значение выше 2,5 ммоль/л. В исследованиях, в которых используется точка отсечения ниже 2,0, предиктивная способность лактата становится более спорной. На основании анализа литературных данных автор делает вывод, что оптимальный порог для уровня по лактату при поступлении в стационар должен лежать в диапазоне от 2–2,5 ммоль/л, но этот факт требует дальнейшего изучения [51].

В ретроспективном исследовании 14015 пациентов, поступивших в отделения неотложной помощи, была оценена прогностическая ценность лактата в 30-дневной смертности при увеличении $> 2,6$ ммоль/л. При проведении многофакторного анализа отношение шансов лактата равнялось 1,09 (95 % ДИ 1,07; 1,10; $p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой при точке отсечения $> 2,6$ ммоль/л составляла 0,711 (95 % ДИ, 0,703; 0,718 $p < 0,001$) с чувствительностью 56,7 % и специфичностью 74,3 % [102].

В одноцентровом исследовании в которое было включено 450 больных, поступивших в отделения неотложной помощи, пациенты были стратифицированы по уровню лактата на три группы: 1) < 2 ммоль/л; 2) 2-4 ммоль/л; 3) > 4 ммоль/л. Средний уровень лактата по группам составлял $1,42 \pm 0,38$ (< 2 ммоль/л); $2,72 \pm 0,55$ (2-4 ммоль/л) и $7,18 \pm 3,42$ (> 4 ммоль/л). При

сравнении группы с эталонной группой (уровень лактата до 2 ммоль/л) относительный риск неблагоприятного исхода в средней группе составлял 7,13 (ДИ 95 % 2,22 ; 22,87; $p = 0,001$), в группе с высоким риском – 29,48 (ДИ 95 % 9,75 ; 89,07; $p = <0.001$) [21].

В исследовании И.О Устьянцевой (2017) на 439 больных с политравмой уровень лактата в цельной крови в первые три часа после травмы являлся независимым прогностическим фактором летальности: 1,0 (95 % ДИ 0,1 ; 1,1), 1,5 (95 % ДИ 1,1 ; 2,0) и 3,8 (95 % ДИ 2,8 ; 5,3) для уровней лактата $< 2,5$, $2,5-3,9$ и ≥ 4 ммоль/л соответственно [12].

Лактат является отражением типических патологических процессов, возникающих при множестве заболеваний, в отличие от ПАМ, синтез которого может стимулироваться и медиаторами воспаления, и чужеродными антигенами.

Лактат в прогнозе смертности у больных с сепсисом и септическим шоком занял особое место, он внесен в новую концепцию «Сепсис 3» как облигатный маркер.

В исследовании Brian Casserly (2021), проведенном на базе данных Surviving Sepsis Campaign на 23731 пациенте с диагнозом «сепсис», все больные были разделены на группы соответственно уровню лактата: ≤ 2 ; $> 2-3$; $3-4$; > 4 . Соответственно каждой группе были рассчитаны относительные риски наступления смерти, взяв группу ≤ 2 за эталон.

В группе без гипотензии (лактат был измерен при поступлении), только уровень лактата выше 4 являлся статистически значимым предиктором смерти.

Значение лактата более 2 ммоль/л в сочетании с гипотензией показало статистическую значимость в сравнении с группой лактат < 2 и без гипотензии.

В согласительных дефинициях лактат внесен как критерий постановки диагноза «септический шок». При помощи метода Делфи была выбрана комбинация гипотония + невосприимчивость к инфузионной терапии + лактат > 2 . Эти выводы были валидированны на данных UPMC (University of Pittsburgh Medical Center) и KPNC (Permanente Northern California) [34].

В рекомендациях по лечению сепсиса, переизданных в 2016 году, рекомендуется проводить инфузионную терапию под контролем уровня лактата [34]. Лактат также применяется как показатель эффективности проводимой инфузионной терапии [52].

Резюме

Шкалы оценки тяжести и полиорганной недостаточности APACHE II, SOFA, различные биомаркеры при диагностике и оценке тяжести сепсиса и септического шока являются важным подспорьем в качестве дифференциальной диагностики и прогноза смертности. Среди биомаркеров них наиболее широкое применения в клинической практике нашли ПКТ и лактат.

Лактат, как прогностический маркер, хорошо валидирован на когорте больных с септическим шоком. Поэтому сравнение его прогностической ценности с ПАМ представляется целесообразным.

ПАМ является более перспективным, поскольку его повышение должно отражать более раннее начало нарушения перфузии, чем лактат, учитывая физиологические механизмы стимуляции маркера.

К сожалению, работ, которые бы оценивали повышение уровня ПАМ и лактата до развития клиники шока, в доступной нам литературе встречено не было. Также одним из стимуляторов синтеза ПАМ являются медиаторы воспаления и экзо- и эндотоксины, что обуславливает его ценность при дифференциальной этиологии ССВР инфекционного генеза и неинфекционного генеза. И позволяют на уровне скрининга использовать его как маркер воспаления.

Ценность ПАМ в сравнении с ПКТ возросла с новыми определениями сепсиса, которые включают развитие органной недостаточности. В ряде исследований показано наличие корреляционных связей между уровнем ПАМ и баллами по шкале SOFA.

Однако на данный момент времени гетерогенность точек отсечения при различных нозологических состояниях требуют дальнейшего его изучения.

В нашем исследовании мы сконцентрировали внимание на когорте больных с септическим шоком, развивающимся в ОРИТ.

Также мы считаем целесообразным провести сравнение прогностической ценности ПАМ со шкалами APACHE II, SOFA, которые доказали свою высокую предиктивную способность в ОРИТ и имеют широкое применение в клинической практике, но имеют недостатки в виде необходимости определения и подсчета большого количества показателей для балльной оценки.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика групп и этапы исследования

Нами было проведено ретроспективное, проспективное, наблюдательное исследование. Набор материала осуществлялся в отделениях ОРИТ МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга в период с 2017 по 2021 год.

Всего в исследование были включены 100 пациентов с септическим шоком различной этиологии.

Критерии включения в группу больных с септическим шоком:

- возраст старше 18 лет;
- наличие критериев септического шока (за основу взята необходимость применения вазопрессоров для поддержания АДср выше 65 мм рт. ст. при отсутствии эффекта от инфузионной терапии);
- развитие полиорганной недостаточности вследствие инфекции (острое изменение по шкале SOFA более 2 баллов);

Критерии исключения:

- возраст менее 18 лет;
- беременность;
- иная этиология шока;
- отсутствие хотя бы одного критерия включения

Исследование включало в себя оценку прогностической значимости маркеров и шкал при развитии клиники септического шока.

На каждого больного была заполнена индивидуальная регистрационная карта, включающая критерии, описанные в таблицах № 1, 2, 3. В случайном порядке производился забор биоматериала (крови) с последующим исследованием в них трех маркеров: прокальцитонина, среднепочечного проадренормедулина, лактата. Для решения задачи по прогнозированию летального исхода на основе уровня биомаркеров (прокальцитонин, лактат и среднепочечного проадренормедулина) и балльной оценки по шкалам

APACHE II и SOFA пациенты были разделены на две группы: выжившие (n=56) и умершие (n=44).

Забор крови и калькуляция шкал производились в первые 2 часа с начала адреномиметической поддержки. Время забора биомаркеров увеличено с рекомендованного 1 часа после диагностики септического шока до 2 часов поскольку для оценки по шкалам APACHE II и SOFA необходимо время для получения и внесения всех данных.

Базовые характеристики групп представлены в таблицах 1,2,3:

Таблица 1

Распределение по основным этиологическим факторам сепсиса и септического шока

Этиология сепсиса и септического шока	Пациенты (n=100%)
ИАИ, n (%)	53 (53 %)
ИМВП, n (%)	12 (12 %)
Респираторная инфекция, n (%)	17 (17 %)
Ангиогенная инфекция, n (%)	2 (2 %)
Другие, n (%)	7 (7 %)
ИКМТ, n (%)	9 (9 %)
ИТОГО:	100 (100%)

Таблица 2

Базовые характеристики группы
(Me – медиана Q₂₅; Q₇₅ – межквартильный интервал)

Показатель	Пациенты (n=100)
Возраст, лет Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	71(58,5;79,25)
Пол, муж/жен n	77/23
Charlson, балл Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	8(6;9)
APACHEII, балл Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	18(14;12)
SOFA, балл Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	8(6;9)
Продолжительность госпитализации Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	9(1;20,5)

Продолжительность адреномиметической поддержки, час Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	24(8;48)
--	----------

Отсутствие статистически значимых различий в сравниваемых группах дало нам основание для проведения дальнейшего сравнительного анализа прогностической ценности маркеров и шкал между собой.

Таблица 3

Сравнительный анализ параметров в подгруппе умерших и выживших с септическим шоком *(Me – медиана Q₂₅;Q₇₅ – межквартильный интервал)

Показатель	Выжившие (n=56)	Умершие (n=44)	p
Возраст* лет	56 (41,2 ; 72,7)	68,5 (54,5 ; 75)	0,17
Мужской/женский, n	7 /8	15 /29	0,38
Charlson*, балл	7 (5;8)	7 (6 ; 9)	0.63
APACHE II*, балл	15 (14,0 ; 18)	19 (15,7 ; 23,0)	0,03
SOFA*, балл	7 (5,7 ; 7,2)	8,5 (7 ; 10)	<0,01
Продолжительность госпитализации, дней*	12 (3,25 ; 20)	6 (2 ; 13,5)	0,22
Продолжительность адреномиметической поддержки, часов *	66 (40,5; 73,0)	7 (6; 9)	<0,01

Интенсивная терапия проводилась Международным рекомендациям по диагностики и лечению сепсиса (SSC 2016, 2021) [16, 99].

Сформированные группы пациентов дали нам основание для проведения дальнейшего сравнительного анализа прогностической ценности биомаркеров и шкал APACHE II и SOFA (табл.4,5) между собой.

Интегральная система оценки тяжести состояния АРАСНЕ II

Таблица физиологических параметров АРАСНЕ II									
Показатель	Значение								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Температура (ректальная), С°	> 41	39-40,9	—	38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-32,9	30-31,9	< 29,9
Среднее АД, мм рт. ст.	> 160	130 - 159	110 - 129	—	70 - 109	—	50 - 69	—	< 49
ЧСС (1/мин)	> 180	140 - 179	110 - 139	—	70 - 109	—	55 - 69	40 - 54	< 39
ЧДД (1/мин)	> 50	35 - 49	—	25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9	—	< 5
Оксигенация, мм рт. ст. $FiO_2 > 50\%$, то $A-aDO_2 = (FiO_2 \times 713) - PaCO_2 - PaO_2$ или $FiO_2 < 50\%$, учитывать только PaO_2	> 500	350-499	200-349	—	< 200 > 70	61-70	—	55 - 60	< 55
РН артериальной крови (артериальные газы крови — АГК)	> 7,7	7,6 - 7,69	—	7,5 - 7,59	7,33 - 7,49	—	7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	< 7,15
НСО ₃ ⁻ сыворотки, ммоль/л (при отсутствии АГК)	> 52	41-51,9	—	32-40,9	22-31,9	—	18-21,9	15- 17,9	< 15
Na ⁺ сыворотки, ммоль/л	> 180	160-179	155 - 159	150-154	130 - 149	—	120 - 129	111-119	< 110
K ⁺ сыворотки, ммоль/л	> 7	6-6,9	—	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	—	< 2,5
Креатинин сыворотки, мг/100 мл	> 3,5	2- 3,4	1,5-1,9	—	0,6 - 1,4	—	< 0,6	—	—
Гематокрит, %	> 60	—	50-59,9	46-49,9	30-45,9	—	20-29,9	—	< 20
Лейкоциты, /мм ³ x 1000 клеток	> 40	—	20-39,9	15 -19,9	3-14,9	—	1-2,9	—	< 1
Неврологический статус по шкале комы Глазго, баллы	3	4 - 6	7 - 9	13 - 15	—	—	—	—	—

Таблица оценки возраста	
Возраст	Балл
До 44	0
45—54	2

55—64	3
65—74	5
Более 75	6

Баллы добавляют при наличии следующих сопутствующих заболеваний:

- цирроз печени, подтвержденный биопсией;
- ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, IV функциональный класс;
- хронические заболевания легких с обструктивным или рестриктивным компонентами, или хроническая гипоксемия, гиперкапния или полицитемия, легочная гипертензия (АД > 40 мм рт. ст.);
- хронический диализ;
- иммунодефицит.

При наличии сопутствующих заболеваний к общему количеству баллов прибавляют по 5 баллов — для не оперированных пациентов и для пациентов после экстренных оперативных вмешательств, и по 2 балла для пациентов после плановых оперативных вмешательств.

Таблица 5

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, Sepsis - related Organ Failure Assessment)

Оценка	Баллы			
	1	2	3	4
Оксигенация PaO ₂ /FiO ₂ мм рт. ст.	< 400	< 300	< 200	< 100
Коагуляция Тромбоциты x1000 / мм ³	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень Билирубин мг/дл (мкмоль/л)	1,2 — 1,9 (20 - 32)	2,0 - 5,9 (33 - 101)	6,0 - 11,9 (102 - 204)	> 12,0 (> 204)
Сердечно-- сосудистая система Гипотензия или степень инотропной поддержки	АДсист. < 70 мм рт.ст.	Допамин < 5* или добутамин (любая доза)	Допамин > 5 или адреналин < 0,1 или норадреналин < 0,1	Допамин > 15 или адреналин > 0,1 или норадреналин > 0,1
ЦНС Показатель по шкале Глазго, баллы	13 -14	10 - 12	6 - 9	<6

Почки Креатинин мг% (мкмоль/л) или олигурия	1,2 — 1,9 (110 - 170)	2,0 - 3,4 (171 - 299)	3,5 - 4,9 (300 - 400) или < 500 мл в сут.	> 5,0 (> 440) или < 20 мл в сут.
--	--------------------------	--------------------------	---	-------------------------------------

2.2 Методы лабораторной диагностики

В качестве предикторов летального исхода у больных с септическим шоком и с целью дифференциальной диагностики вида шока изучались уровни лактата, ПАМ и ПКТ. Время забора биомаркеров увеличено с рекомендованного 1 часа после диагностики септического шока до 2 часов поскольку для оценки по шкалам APACHE II и SOFA необходимо время для получения и внесения всех данных для балльной оценки.

Концентрация лактата определялась аппаратом EcoTwenty энзимопатическим амперометрическим методом с биосенсорным электродом на керамической основе. При данном способе определения уровня лактата фермент лактатоксидаза переводит лактат в пируват с выделением перекиси водорода с последующим восстановлением перекиси водорода. Измеренная величина затраченной энергии на восстановление перекиси водорода переводится в концентрацию лактата. Образцы венозной крови больного забирались в течение 2 часов и через сутки от момента развития клиники септического шока и доставлялись в течение 20 минут в лабораторию. Из образца крови забиралось 20 мкл крови в контейнер с 2 мл рабочего раствора. Норма и единицы измерения уровня лактата составляют 0,5-2,2 ммоль/л для венозной крови.

Определение уровня прокальцитонина и среднепочечного проадренomedулина (ПАМ) проводили с использованием биохимического анализатора BRAMS KRYPTOR compact PLUS Germany (Termo Scientific). В его основе лежит метод иммунофлуоресценции. Принцип измерения основан на технологии TRACE™ (усиленное излучение криптоата с временным разрешением), при которой с временной задержкой измеряется сигнал от

иммунокомплекса. Образование иммунного комплекса проходит в два этапа иммуноферментативной реакции типа «сэндвич», заключающейся в захватывании молекулы ПКТ или ПАМ фиксированным на твердой фазе антителом с последующей реакцией со вторым антителом (включающим в себя европий) с возбуждением образца азотным лазером с частотой 337 нм. Интенсивность возникшей флуоресценции переводится в числовое значение ПКТ и ПАМ.

Уровень ПКТ определяли в венозной периферической крови у больных в первые 2 часа и через сутки от развития клиники септического шока. Взятymi образцами крови заполняли биохимические пробирки BD Vacutainer с Clot activator tube, аккуратно переворачивали и центрифугировали. Полученной сывороткой заполняли эппендорфы (объем 1 мл) с последующей заморозкой при температуре ниже 20 °С. При накоплении достаточного объема набранного материала в термосумках полученные образцы транспортировали в лабораторию микробиологии ГАУЗ СО Клинико-диагностический центр (г. Екатеринбург). Полученные результаты представлены в нг/мл. Нормой считается менее 1 нг/мл.

Концентрацию ПАМ определяли в венозной периферической крови у больных в первые 2 часа и через сутки от развития клиники септического шока. Взятymi образцами крови заполняли вакуумные пробирки BD Vacutainer с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в количестве 3,6 мг, аккуратно переворачивали (6-8 раз) и центрифугировали. Образовавшийся плазмой заполняли эппендорфы (объем 1 мл) с последующей заморозкой при температуре ниже 20 °С. При накоплении достаточного объема набранного материала в термосумках полученные образцы транспортировали в лабораторию микробиологии ГАУЗ СО КДЦ. Полученные данные представлены в нмоль/л. Нормой считается менее 0,55 нмоль/л.

2.3 Методы статистического анализа

Полученные данные обрабатывали при помощи лицензионной

статистической программы MedCalc® версии 19.4.0 (Mariakerke, Бельгия).

Анализ соответствия гауссовскому распределению проводили при помощи теста Д'Агостино-Пирсона.

При статистической оценке количественных показателей двух выборок использовали параметрический критерий Стьюдента (t-тест), с ненормальным распределением применяли тест Манна–Уитни (U-тест).

При сравнении качественных показателей двух выборок использовали критерий χ^2 , при необходимости применяли поправку Йейтса и точный критерий Фишера.

При сравнительной оценке количественных показателей нескольких выборок пациентов применяли ранговый анализ вариаций по тесту Крускала–Уолиса с критерием Данна.

Для сравнения количественных показателей одной выборки в динамике использовали парный критерий Стьюдента (paired t-test), для непараметрических данных – критерий Уилкоксона.

Для сравнения качественных показателей одной выборки в динамике, независимо от вида распределения, использовали критерий Мак-Нимара.

Для оценки прогностической значимости исследуемых показателей применяли ROC-анализ. При проведении ROC-анализа рассчитывали площадь под ROC-кривой (AUC) с указанием 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Значение на ROC-кривой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определяли как точку разделения (cut off), для которой приведены значения чувствительности, специфичности, отношение правдоподобия положительного результата, отношение правдоподобия отрицательного результата, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата, площадь под ROC-кривой с 95-процентными доверительными интервалами и оптимальный «порог отсечения», оценивали статистическую значимость различий между площадями под ROC-кривыми. Если доверительный интервал площади под ROC-кривой включал 0,5, то признак не имел дифференциального значения для

изучаемого исхода. Для определения риска смерти использовали показатель «относительный риск» (ОР) с указанием 95 % ДИ. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

Глава 3 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ШКАЛ SOFA И APACHE II, ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, ЛАКТАТА, СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНОГО ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИНА В ОЦЕНКЕ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

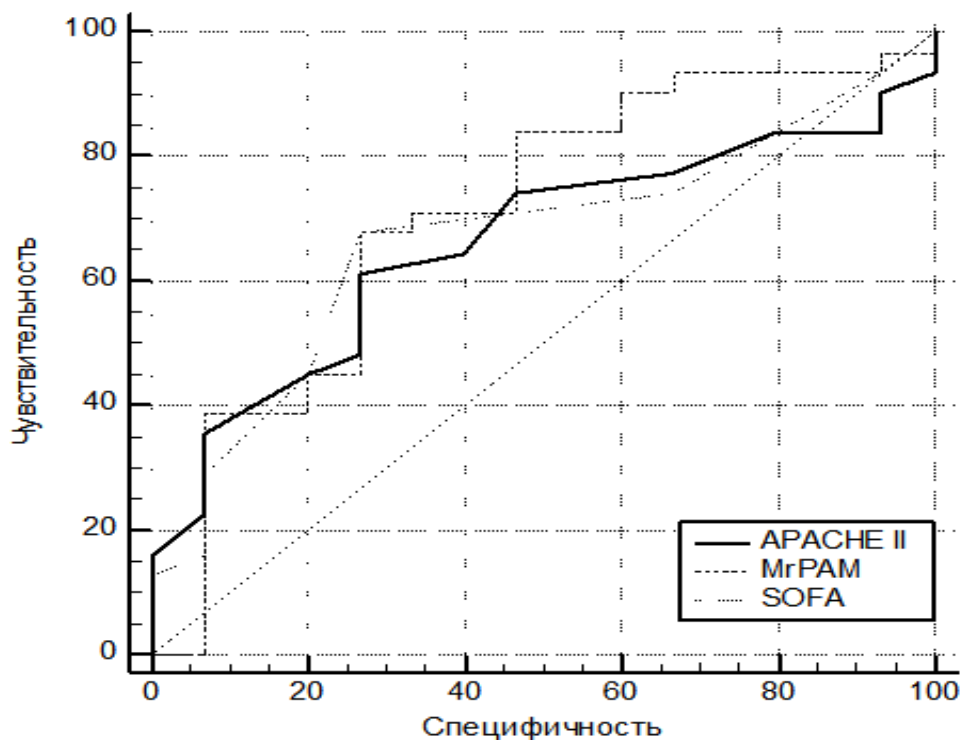
В главе проведена оценка прогностической ценности среднецепочечного проадренормедуллина, прокальцитонина, лактата и шкал SOFA и APACHE II при измерении его в первые 2 часа от момента развития клиники септического шока.

3.1 Прогностическая значимость концентрации сывороточного среднецепочечного проадренормедуллина в оценке развития летального исхода у пациентов с септическим шоком

При формировании групп пациентов, выживших и умерших нами обнаружены статистически значимые различия по уровню ПАМ, тяжести состояния, оценённой по шкале APACHE II, степени выраженности органной недостаточности, оцененной по шкалы SOFA. Значение шкалы тяжести APACHE II в группе умерших составляло Me 19 (Q₂₅₋₇₅15,7; 23,0) баллов в группе, в группе выживших Me 15 баллов (Q₂₅₋₇₅14,0; 18,0 баллов), $p = 0,03$. При сравнении по шкале SOFA в группе умерших наш результат равнялся Me 8,5 баллов (7,0 ; 10,0, баллов), в группе выживших и Me 7,0 баллов (Q₂₅₋₇₅ 5,7 ; 7,2 баллов), $p < 0,01$. Концентрация среднецепочечного проадренормедуллина у умерших больных Me 5,168 нмоль/л (Q₂₅₋₇₅2,89;12,18 нмоль/л) и Me 2,54 нмоль/л (Q₂₅₋₇₅,1,7;2,54 нмоль/л) у выживших. $p < 0,01$. Из представленных данных видно достоверное увеличение значения шкалы APACHE II, SOFA, концентрации ПАМ в группе умерших. Выявленные различия у пациентов в исследуемых группах позволяют предполагать прогностическую значимость в отношении летального исхода среднецепочечного проадренормедуллина, APACHE II, SOFA.

Для поиска оптимального разграничительного значения нами был выполнен сравнительный ROC-анализ оценки прогностической значимости для исхода заболевания уровня ПАМ в сравнении с шкалами АРАСНЕ II и SOFA. Для шкалы АРАСНЕ II найдена точка отсечения – более 17 баллов с площадью под ROC-кривой, равной 0,683 (95 % ДИ; 0,54 ; 0,83), с чувствительностью 63,64 % (95 % ДИ; 45,1 % ; 79,6 %) и специфичностью 75 % (95 % ДИ; 47,6 ; 92,7). Для шкалы SOFA площадью по ROC-кривой, равной с точкой отсечения более 7 баллов 0,64 (95 % ДИ; 0,53; 0,84), с чувствительностью 69,70 % и специфичностью 75 % (95 % ДИ; 47,6; 92,7). Для ПАМ площадью по ROC-кривой с точкой отсечения выше 4,23 нмоль/л, равнялась 0,708 (95 % ДИ; 0,53; 0,87) с чувствительностью 67,40 % (95 % ДИ; 48,6; 83,3) и специфичностью 73 % (95 % ДИ; 44,9; 92,2).

Нами получены данные об отсутствии статистической разницы при сравнении площадей под ROC-кривыми $p_{\text{SOFA} - \text{APACHE II}} = 0,92$, $p_{\text{SOFA} - \text{ПАМ}} = 0,75$, $p_{\text{APACHE II} - \text{ПАМ}} = 0,64$. Данные представлены в табл. 6 и на рис.1.



Примечание: AUC ROC SOFA = ПАМ = АРАСНЕ II, $p_{\text{SOFA} - \text{APACHE II}} = 0,92$, $p_{\text{SOFA} - \text{ПАМ}} = 0,75$, $p_{\text{APACHE II} - \text{ПАМ}} = 0,64$

Рис.1 – Сравнения ROC-кривых: ПАМ (MrPAM), SOFA, АРАСНЕ II.

Отсутствие статистически значимых отличий ROC-кривых позволяет говорить о схожести их прогностических мощностей.

Таблица 6

Результаты ROC-анализа и сравнения в прогностической ценности относительно летального исхода по ПАМ, АРАСНЕ II, SOFA

Параметр	Чувствительность, % (95 % ДИ)	Специфичность, % (95 % ДИ)	+LR (95 % ДИ)	-LR (95 % ДИ)	PPV, % (95 % ДИ)	NPV, % (95 % ДИ)	Точка отсечения	AUROC (95 % ДИ)
ПАМ	67,74 (48,6;83,3)	73,3 (44,9; 92,2)	2,54 (1,1;6,1)	0,44 (0,2;0,8)	84 (68,7;92,6)	52,4 (37,8; 66,6)	>4,23	0,708 (0,538; 0,877)
АРАСНЕ II	63,64 (45,1;79,6)	75 (47,6; 92,7)	2,55 (1,0;6,2)	0,48 (0,3;0,8)	84 (68,4;92,7)	50 (37;63)	>17	0,683 (0,54; 0,839)
SOFA	69,7 (51,3;84,4)	75 (47,6; 92,7)	2,79 (1,2;6,7)	0,4 (0,2;0,7)	85,2 (70,5;93,3)	54,5 (40;68,4)	>7	0,64 (0,537; 0,844)

Примечание: AUROC (area under receiver operating characteristic curve) – площадь под ROC-кривой; 95 % ДИ – 95-процентный доверительный интервал; +LR (likelihood ratio for positive result) – отношение правдоподобия положительного результата; –LR (likelihood ratio for negative result) – отношение правдоподобия отрицательного результата; PPV (positive predictive value) – прогностическая ценность положительного результата; NPV (negative predictive value) – прогностическая ценность отрицательного результата.

На основании найденных точек отсечения для ПАМ и шкал АРАСНЕ-II и SOFA мы посчитали целесообразным рассчитать относительный риск развития летального исхода. Полученные данные представлены в таблице 7.

Относительный риск наступления летального исхода у больных с септическим шоком, при превышении точки отсечения (ОР – относительный риск; 95 % ДИ – доверительный интервал)

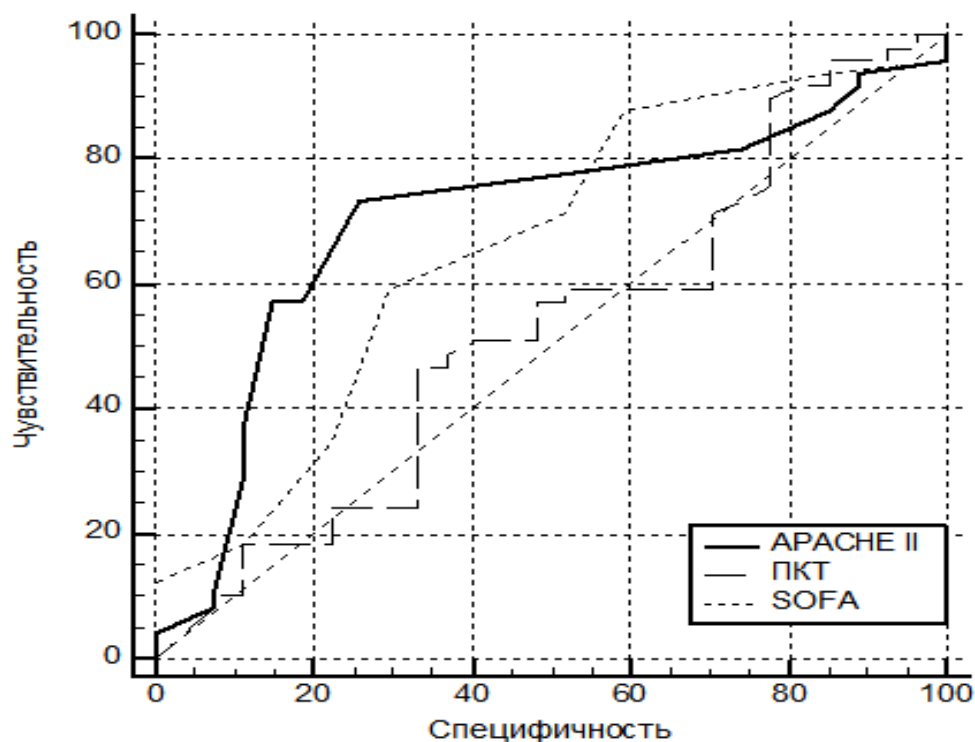
Параметр	Точка отсечения	ОР (95 %ДИ)	p
ПАМ нмоль/л	>4,23	6,9 (1,78; 26,70)	0,005
APACHE II баллов	>17	5,46 (1,43;20,47)	0,001
SOFA баллов	>7	6,32 (1,61;24,7)	0,008

Таким образом, по результатам нашего исследования мы пришли к выводу о прогностической значимости в отношении летального исхода ПАМ и шкал APACHE-II и SOFA оценка которых проведена в первые 2 часа после диагностики септического шока.

3.2 Прогностическая значимость концентрации сывороточного уровня прокальцитонина в оценке развития летального исхода у пациентов с септическим шоком.

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых отличий по ПКТ между умершими и выжившими. Его концентрация в группе выживших составила Me 12,14 нг/мл (Q_{25-75} 10,27 ; 36,72 нг/мл), умерших – Me 20,29 нг/мл (Q_{25-75} 7,53 ; 27,9 нг/мл); p 0,71. Тем не менее, нами выявлена тенденция к более высоким средним значениям уровня прокальцитонина в группе умерших пациентов. Группы выживших и умерших пациентов достоверно различались между собой по шкалам APACHE II и SOFA. Значение шкалы APACHE II в группе умерших было равно Me 19 баллам (Q_{25-75} 15,7; 23,0 баллов), в группе выживших – Me 15 баллов (Q_{25-75} 14,0; 18,0 балла); p =0,03. При анализе шкалы SOFA в группе умерших получено значение Me 8,5 баллов (Q_{25-75} 7,0; 10,0 баллов), в группе выживших – Me 7,0 баллов (Q_{25-75} 5,7; 7,2 баллов), с уровнем значимости p = 0,01.

Далее нами был выполнен сравнительный ROC-анализ ПКТ со шкалами APACHE II и SOFA. В проведенном анализе для шкалы APACHE II была найдена оптимальная точка отсечения > 17 с площадью по ROC-кривой, равной 0,683 (95 % ДИ; 0,54; 0,839), с чувствительностью 63,64 % (95 % ДИ; 45,1 % ; 79,6 %) и специфичностью 75 % (95 % ДИ; 47,6 ; 92,7); для шкалы SOFA площадью по ROC-кривой, с точкой отсечения более 7 баллов, – 0,64 (95 % ДИ; 0,53; 0,84) с чувствительностью 69,7 % (95 % ДИ; 51,3 % ; 84,4 %) и специфичностью 75 % (95 % ДИ; 47,60; 92,70); для ПКТ площадью по ROC-кривой, с точкой отсечения выше 22,21 нг/мл, – 0,52 (95 % ДИ; 0,38; 0,66) с чувствительностью 46,94 % (95 % ДИ; 32,5 ; 61,7) и специфичностью 66 % (95 % ДИ; 46 ; 83,5). При сравнении прогностических способностей ПКТ со шкалами, статистически значимо отличались APACHE II и ПКТ ($P_{\text{SOFA-APACHE II}} = 0,92$, $P_{\text{SOFA-ПКТ}} = 0,12$, $P_{\text{APACHE II-ПКТ}} = 0,03$). Полученные данные представлены на рис. 2, в табл.8.



AUC ROC $p_{\text{SOFA-APACHE II}} = 0,92$, $p_{\text{SOFA-ПКТ}} = 0,12$, $p_{\text{APACHE II-ПКТ}} = 0,03$

Рис. 2 – Сравнение ROC-кривых: ПКТ, SOFA, APACHE II

При найденных оптимальных точках отсечения, мы посчитали целесообразным посчитать относительный риск наступления неблагоприятного исхода, полученные данные представлены в таблице 9.

Таблица 8

Результаты ROC-анализа и сравнения в прогностической ценности относительно летального исхода по ПКТ, APACHE II, SOFA

Параметр	Чувствительность, % (95 % ДИ)	Специфичность, % (95 % ДИ)	+LR (95 % ДИ)	-LR (95 % ДИ)	PPV, % (95 % ДИ)	NPV, % (95 % ДИ)	Точка отсечения	AUROC (95 % ДИ)
ПКТ	46,94 (32,5; 61,7)	66,67 (46; 83,5)	1,41 (0,8; 2,6)	0,8 (0,5; 1,2)	71,9 (58,1; 82,5)	40,9 (32,2; 50,2)	>22,21	0,525 (0,385; 0,666)
APACHE II	63,64 (45,1;79,6)	75 (47,6; 92,7)	2,55 (1,0;6,2)	0,48 (0,3;0,8)	84 (68,4;92, 7)	50 (37;63)	>17	0,683 (0,54; 0,839)
SOFA	69,7 (51,3;84,4)	75 (47,6; 92,7)	2,79 (1,2;6,7)	0,4 (0,2;0,7)	85,2 (70,5;93, 3)	54,5 (40;68,4)	>7	0,64 (0,537;0,8 44)

Примечание: AUROC (area under receiver operating characteristic curve) – площадь под ROC-кривой; 95 % ДИ – 95-процентный доверительный интервал; +LR (likelihood ratio for positive result) – отношение правдоподобия положительного результата; –LR (likelihood ratio for negative result) – отношение правдоподобия отрицательного результата; PPV (positive predictive value) – прогностическая ценность положительного результата; NPV (negative predictive value) – прогностическая ценность отрицательного результата.

Таблица 9

Относительный риск наступления летального исхода у больных с септическим шоком, при превышении точки отсечения (ОР – относительный риск; 95 % ДИ – доверительный интервал)

Параметр	Точка отсечения	ОР (95 %ДИ)	p
ПКТ ммоль/л	>22,21	1,76 (0,66; 4,7)	0,25
APACHE II баллов	>17	5,46 (1,43;20,47)	0,001
SOFA баллов	>7	6,32 (1,61;24,7)	0,008

Таким образом, на основании полученных данных можно сказать, что ПКТ не имеет статистически достоверной прогностической значимости в предсказании летального исхода для категории больных с септическим шоком.

3.3 Прогностическая значимость уровня лактата в оценке развития летального исхода у пациентов с септическим шоком.

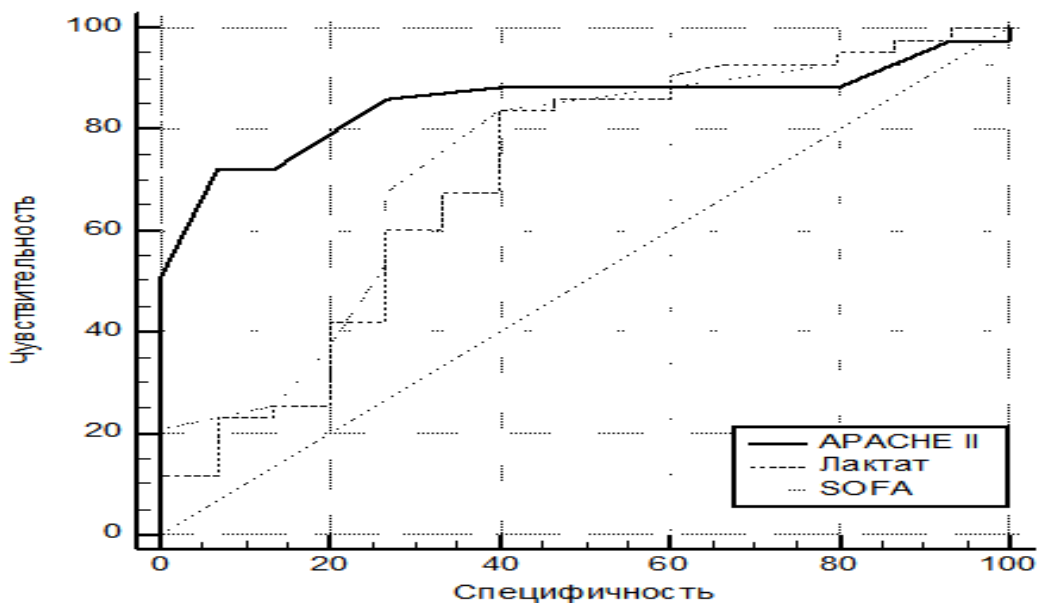
Лактат введен в обязательный критерий септического шока в 2016 года с точкой отсечения > 2 ммоль/л [16]. В нашем исследовании лактат не являлся критерием постановки диагноза «септический шок», а используется как маркер прогноза летального исхода.

Концентрация лактата в группе выживших с септическим шоком составила Ме 1,07 (Q₂₅₋₇₅0,85 ; 1,31) ммоль/л, у умерших – Ме 3,94 (Q₂₅₋₇₅2,48 ; 7,15) ммоль/л; p < 0,01. Значение шкалы APACHE II в группе умерших было равно Ме 19 баллам (Q₂₅₋₇₅ 15,7 ; 23,0 баллов), в группе выживших – Ме 15 баллов (Q₂₅₋₇₅14,0 ; 18 балла); p = 0,03. При анализе шкалы SOFA в группе умерших получено значение Ме 8,5 баллов (Q₂₅₋₇₅ 7,0; 10,0, баллов), в группе выживших – Ме 7,0 баллов (Q₂₅₋₇₅5,7; 7,2 баллов); p <0,01.

Средние значения в группах, выживших находятся в пределах референсных значений лактата.

На основании полученных статистических различий между подгруппами выживших и умерших сделан вывод о прогностической способности лактата в оценке летального исхода у пациентов с септическим шоком. В последующем ROC-анализе по прогностической ценности лактата относительно летального исхода в сравнении со шкалами были найдены оптимальные точки отсечения для шкал APACHE II и SOFA. Для шкалы APACHE II оптимальная точка отсечения составила > 17 с площадью по ROC-кривой 0,683 (95 % ДИ; 0,54; 0,83), с чувствительностью 63,64 % (95 % ДИ; 45,1 %; 79,6 %) и специфичностью 75 % (95 % ДИ; 47,6 %; 92,7); для шкалы SOFA с площадью по ROC-кривой, более 7 баллов, соответствовала 0,64 (95 % ДИ; 0,537; 0,844), с чувствительностью 69,7 % (95 % ДИ; 51,3 %; 84,4 %) и специфичностью 75 % (95 % ДИ; 47,6 %; 92,7); для лактата площадью по ROC-кривой, с точкой отсечения выше 1,62 ммоль/л, – 0,711 (95 % ДИ; 0,54; 0,87), с чувствительностью 84,09 % (95 % ДИ; 69,9 %; 93,4) и специфичностью 60 % (95 % ДИ; 32,3 %; 83,3). При сравнении прогностических способностей лактата со шкалами, значения статистически значимо не отличались $P_{\text{SOFA-APACHE2}} = 0,92$, $P_{\text{SOFA-лактат}} = 0,85$, $P_{\text{APACHE2-лактат}} = 0,09$.

Полученные данные представлены в таблице 10 и на рисунке 3.



$p_{\text{SOFA-APACHE2}} = 0,92$, $p_{\text{SOFA-лактат}} = 0,85$, $p_{\text{APACHE2-лактат}} = 0,09$

Рис. 3 – Сравнение ROC-кривых лактата, SOFA, APACHE II.

Таблица 10 – Результаты ROC-анализа и сравнения в прогностической ценности относительно летального исхода по ПКТ, APACHE II, SOFA

Параметр	Чувствительность, % (95 % ДИ)	Специфичность, % (95 % ДИ)	+LR (95 % ДИ)	-LR (95 % ДИ)	PPV, % (95 % ДИ)	NPV, % (95 % ДИ)	Cut off	AUROC (95 % ДИ)
Лактат	84,09 (69,9; 93,4)	60 (32,3; 83,3)	2,1 (1,1;4)	0,27 (0,1; 0,6)	86 (76,6; 92,1)	56,2 (36,7; 74,0)	>1,62	0,711(0,546 ;0,877)
APACHE II	63,64 (45,1;79 ,6)	75 (47,6; 92,7)	2,55 (1,0;6,2)	0,48 (0,3;0, 8)	84 (68,4;92, 7)	50 (37;63)	>17	0,683 (0,54; 0,839)
SOFA	69,7 (51,3;84 ,4)	75 (47,6; 92,7)	2,79 (1,2;6,7)	0,4 (0,2;0, 7)	85,2 (70,5;93, 3)	54,5 (40;68,4)	>7	0,64 (0,537;0,844)

Примечание: AUROC (area under receiver operating characteristic curve) – площадь под ROC-кривой; 95 % ДИ – 95-процентный доверительный интервал; +LR (likelihood ratio for positive result) – отношение правдоподобия положительного результата; –LR (likelihood ratio for negative result) – отношение правдоподобия отрицательного результата; PPV (positive predictive value) – прогностическая ценность положительного результата; NPV (negative predictive value) – прогностическая ценность отрицательного результата.

В проведенном анализе точка отсечения по лактату была более 1,6 ммоль/л. Мы сочли целесообразным, несмотря на рассчитанную точку отсечения в 1,6 ммоль/л, оценить прогностическую значимость лактата в отношении летального исхода при точке отсечения в 2,0: при границе в > 2,0 ммоль/л чувствительность составила 72,73 % (57,2;85,0), специфичность – 60 % (37,3;83,7), +LR – 1.82 (95 % ДИ 1,0;3,5), –LR – 0.45 (95 % ДИ 0.2;0,9), PPV – 84,2 (95 % ДИ 73,7;91,0); NPV – 43,9 (95 % ДИ 28,4;58,6).

Анализ оценки относительного риска развития летального исхода показал, что уровень лактата, измеренного в первые 2 часа с момента развития септического шока, в сыворотке крови более 1,62 ммоль/л сопровождался

увеличением риска летального исхода у пациентов с септическим шоком в 10,57 раза ($p < 0,01$), а при уровне лактата более 2 ммоль/л – в 6 раз ($p < 0,01$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Относительный риск наступления летального исхода у больных с септическим шоком

Показатель	Точка отсечения	ОР(95 %ДИ)	P
Лактат ммоль/л	>1,62	10,57 (2,58; 40,56)	<0,01
APACHE II баллов	>17	5,46 (1.43;20,47)	0,001
SOFA баллов	>7	6,32 (1.61;24.7)	0,008
Лактат, ммоль/л	>1.62	10.57 (2,58; 40,56)	<0.01
Лактат ммоль/л	>2	6,0(1.68;21,04)	<0,01

Таким образом, лактат является сопоставимым предиктором летального исхода со шкалами APACHE II SOFA. В проведенном исследовании точка отсечения, обладающая максимальной предиктивной способностью, находится в диапазоне референтных значений. Данный факт мы связываем с дизайном исследования (небольшой промежуток времени от развития потребности в адреномиметиках и забора материала).

3.4 Сравнение площадей под ROC-кривыми между маркерами

Изучив информационную ценность маркеров в предсказании неблагоприятного исхода, нами был проведен сравнительный анализ AUROC (area under receiver operating characteristic curve) – площади под ROC-кривыми для наглядности их сопоставимости или различий. В результате проведенного сравнения выявлены статистические отличия в площади под ROC-кривой между лактатом, среднепочечным проадреномедуллином и ПКТ, достоверность различий в обеих парах сравнения равнялась $p < 0,01$, а при сравнении площадей ROC-кривых между собой (ПАМ и лактата) достоверность различий составила $p = 0,67$ (таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение площадей под ROC-кривыми между маркерами

Сравниваемая пара	AUC ROC	AUC ROC	p
ПАМ–ПКТ	0,708(0,538;0,877) ¹	0,525(0,385;0,666) ²	<0,01
Лактат–ПКТ	0,711(0,546;0,877) ³	0,525(0,385;0,666) ²	<0,01
ПАМ–лактат	0,708(0,538;0,877) ¹	0,711(0,546;0,877) ³	0,67

Примечание: ¹ – площадь под ROC-кривой для среднепочечного проадренормедуллина(ПАМ); ² – площадь под ROC-кривой для прокальцитонина (ПКТ); ³ – площадь под ROC-кривой для лактата

Согласно полученным данным лактат и ПАМ измеренные в первые два часа после развития клиники септического шока имеют сопоставимую прогностическую ценность в отношении летального исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание наиболее важных биомаркеров и их характеристик является ключом к точной медицине в интенсивной и периоперационной терапии. Биомаркеры можно использовать для диагностики, оценки тяжести заболевания, стратификации риска, прогнозирования и руководства клиническими решениями, а также для руководства лечением и реагированием на них. Этими биомаркерами являются лактат, С-реактивный белок, тропонины Т и I, мозговые натрийуретические пептиды, прокальцитонин, среднепочечный проадреномедуллин и биоадреномедуллин, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов и лимфопения, проэнкефалин, NefroCheck, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), интерлейкин 6, растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR), пресепсин, белок панкреатических камней (PSP) и дипептидилпептидаза 3 (DPP3). Биомаркеры являются ключом к персонализированной медицине, поскольку в рамках так называемых «омических наук» они представляют собой молекулы, доступные в настоящее время для диагностики, оценки тяжести состояния и прогнозирования исхода заболевания.

Сепсис и септический шок являются состояниями высокой сложности и имеют высокий риск смертности. В отделении неотложной помощи ранняя диагностика имеет решающее значение для обеспечения раннего лечения и улучшения выживаемости пациентов. Диагностика и прогноз часто являются результатом комбинации нескольких тестов. По нашему мнению, определение среднепочечного проадреномедуллина непосредственно в ОРИТ может способствовать улучшению прогностической оценки пациентов, облегчая последующее клиническое ведение и интенсивное лечение врачами неотложной помощи, но для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные исследования, одно из которых и проведено нами. В ОРИТ важно иметь легко измеримые маркеры, которые могут давать показатель

уровня тяжести состояния пациента, чтобы модулировать приоритет и интенсивность ухода за пациентом. Литературные исследования изучали роль, как диагностическую, так и прогностическую, некоторых маркеров, таких как ПКТ, IL-6, IL-18, пресепсин и т. д., у пациентов с сепсисом и септическим шоком, но не нашли окончательных результатов. Среднецепочечный проадреномедуллин, по-видимому, является хорошим маркером для оценки начального состояния пациента, его развития и прогноза. Более того, среднецепочечный проадреномедуллин может быть хорошей альтернативой шкале оценки последовательной органной недостаточности (SOFA). В ОРИТ, особенно в случае переполненности, проведение простого анализа крови может быть более практичным по сравнению со сбором множества данных для расчета оценки по шкалам. Среднецепочечный проадреномедуллин продемонстрировал сильную способность предсказывать локализованные бактериальные инфекции и проводить дифференциальную диагностику сепсиса от ССВР у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. В настоящее время проводятся дополнительные исследования для изучения патофизиологического профиля среднецепочечного проадреномедулина в отношении кинетики высвобождения и времени очищения крови, чтобы снизить риск ложноположительных или ложноотрицательных результатов и избежать вводящих в заблуждение ошибок в интерпретации.

В нашем исследовании мы сконцентрировались на оценке прогностической ценности среднецепочечного проадреномедулина, как перспективного, но малоизученного маркера, который может использоваться в качестве прогностического фактора летального исхода у пациентов с септическим шоком, что и определило цель и задачи диссертационной работы.

Целью нашего исследования было повышение качества медицинской помощи пациентам с септическим шоком на основе применения нового биомаркера среднецепочечного проадреномедулина как прогностического маркера летального исхода.

В задачи исследования входило установление прогностической ценности уровня среднепочечного проадренормедулина относительно летального исхода в популяции больных с септическим шоком, измеренного в первые 2 часа от момента развития клиники септического шока, оценка прогностической ценности в отношении летального исхода шкал тяжести общего состояния (APACHE-II) и тяжести органно-системной дисфункции (SOFA), лактата, прокальцитонина, измеренных в первые 2 часа от развития клиники септического шока и сравнение прогностической ценности уровня среднепочечного проадренормедулина в отношении летального исхода с прогностической ценностью шкал тяжести общего состояния (APACHE-II) и тяжести органно-системной дисфункции (SOFA), лактата, прокальцитонина, измеренных в первые 2 часа от развития клиники септического шока.

На первом этапе оценивалась прогностическая ценность среднепочечного проадренормедулина относительно летального исхода у больных с септическим шоком (забор материала происходил в первые два часа от момента развития клиники септического шока) в сравнении с прогностической мощностью ПКТ, лактата и шкалами SOFA и APACHE II.

Результатом первого этапа работы стало определение диапазона разброса концентраций среднепочечного проадренормедулина, прокальцитонина и лактата в группах умерших и выживших. Для ПАМ в группе умерших медиана 5,168 нмоль/л ($Q_{25}; Q_{75}$ 2,89;12,18), выживших – Ме 2,54 нмоль/л ($Q_{25}; Q_{75}$ 1,70;5,27), $p < 0,01$, для ПКТ в группе умерших медиана 20,29 нмоль/л ($Q_{25}; Q_{75}$ 10,27;36,72), выживших – 12,14 нмоль/л ($Q_{25}; Q_{75}$ 7,53;27,9), $p < 0,71$, для лактата в группе выживших медиана 1,07 ммоль/л ($Q_{25}; Q_{75}$ 2,89;12,18), умерших – 2,54 нмоль/л ($Q_{25}; Q_{75}$ 1,70;5,27), $p < 0,01$. Отсутствие статистических различий в группе прокальцитонина, свидетельствующих об отсутствии прогностической ценности в нашем исследовании, мы связываем с высокой гетерогенностью концентрации ПКТ зависящих не только от тяжести состояния, но и вида микроорганизма и его локализации.

Следующим этапом при помощи проведенного ROC анализа были определены оптимальные точки отсечения, обладающие максимальной прогностической ценностью. Для ПАМ точка отсечения была более 4,23 ммоль/л, с площадью под ROC-кривой 0,708 (95 % ДИ; 0,53 ; 0,87) с чувствительностью 67,40 % (95 % ДИ; 48,6 ; 83,3) и специфичностью 73 % (95 % ДИ; 44,9 ; 92,2). Для лактата площадью под ROC-кривой, с точкой отсечения выше 1,62 ммоль/л, – 0,711 (95 % ДИ; 0,54;0,87), с чувствительностью 84,09 % (95 % ДИ; 69,9 ; 93,4) и специфичностью 60 % (95 % ДИ; 32,3 ; 83,3).

Мы посчитали целесообразным рассчитать относительный риск наступления неблагоприятного исхода при рассчитанных точках отсечения для ПАМ > 4,23 и лактата > 1,62 и получили ОР 6,9 (95%ДИ 1,78; 26,70) ($p = 0,0052$) и 10,57 (95%ДИ 2,58;40.56) ($p = 0.0006$) соответственно. Нахождение уровня лактата в референсных значениях согласуется с литературными данными, свидетельствующими о том, что даже относительная гиперлактатемия сопровождается увеличением вероятности летального исхода у больных, экстренно госпитализированных в стационар. Однако, согласно практическим рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (SSC) оптимальной точкой отсечения выбрана концентрация лактата выше 2,0 ммоль/л. При расчете относительного риска при данной точке отсечения мы получили относительный риск равный: 6,0(1.68;21,04) 0,005. При сравнении ОР при различных точках отсечения лактата и среднепочечного проадренормедулина нами не было выявлено статистической разницы. Полученные данные позволяют говорить о сопоставимой предиктивной способности ПАМ и лактата в когорте больных с септическим шоком.

В заключении этого этапа исследования было проведено сравнение площадей под ROC кривыми между маркерами и шкалами обладающими прогностической ценностью, что отражается в отсутствии статически значимых отличий по площади под ROC-кривыми ($p_{\text{SOFA} - \text{ПАМ}} = 0,75$, $p_{\text{APACHE II} - \text{ПАМ}} = 0,64$, $p_{\text{лактат} - \text{ПАМ}} = 0,67$).

Суммируя результаты этого этапа исследования, на основании полученных данных, нами сделан вывод о возможности альтернативного использования среднепочечного проадреномедулина для оценки риска наступления неблагоприятного исхода в когорте больных с септическим шоком а также о его сравнимой со шкалами прогностической способности.

В заключении нашего исследования хочется отметить перспективность дальнейшего изучения среднепочечного проадреномедулина, связанную с высокой гетерогенностью при различных состояниях и возможной диагностической ценностью относительно различия между синдромом системной воспалительной реакции асептического и септического генеза.

ВЫВОДЫ

1. Среднецепочечный проадреномедуллин, измеренный в первые 2 часа от развития клиники септического шока, обладает прогностической ценностью относительно летального исхода с точкой отсечения более 4,23 нмоль/л, площадью по ROC-кривой 0,708, с чувствительностью 67,40 % и специфичностью 73 %.

2. Прогностическая ценность относительно летального исхода среднецепочечного проадреномедуллина, измеренного в первые 2 часа от момента развития клиники септического шока, сопоставима с прогностической ценностью шкал APACHE II и SOFA.

3. Прогностическая ценность в отношении летального исхода среднецепочечного проадреномедуллина сопоставима с прогностической ценностью лактата, но превосходит прогностическую значимость прокальцитонина, измеренных в первые 2 часа от развития клиники септического шока.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Измерение среднецепочечного проадреномедуллина в течении 2 часов от начала развития клиники септического шока стоит использовать для оценки риска неблагоприятного исхода наряду с лактатом и шкалами APACHE II и SOFA.

2. Измерение среднецепочечного проадреномедуллина в первые два часа от момента развития клиники септического шока может использоваться для прогноза неблагоприятного исхода наряду со шкалами APACHE II, SOFA и лактатом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	– Антибактериальная терапия
АД	– Артериальное давление
АДМ	– Адреномедуллин
АДМ	– Адреномедуллин
АДср.	– Среднее артериальное давление
АДФ	– Аденозинмонофосфат
ВАП	– Вентилятор ассоциированная пневмония
ВБП	– Внутрибольничная пневмония
ГКС	– Глюкокортикостероиды
ДИ	– Доверительный интервал
ИАИ	– Интраабдоминальная инфекция
ИКМТ	– Инфекция кожи и мягких тканей
ИЛ-6	– Интерлейкин 6
ИМВП	– Инфекция мочевыводящих путей
КДЦ	– Клинико-диагностический центр
мРНК	– Матричная рибонуклеиновая кислота
ОИМ	– Острый инфаркт миокарда
ОПН	– Острая почечная недостаточность
ОР	– Относительный риск
ОРИТ	– Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОССН	– Острая сердечно сосудистая недостаточность
ПАМ	– Проадреномедуллин
ПКТ	– Прокальцитонин
ПОН	– Полиорганная недостаточность
СВР	– Системно-воспалительная реакция
СРБ	– С реактивный белок
ССВР	– Синдром системной воспалительной реакции
ХОБЛ	– Хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН	– Хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	– Циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	– Циклический гуанозинмонофосфат
ЭДТА	– Этилендиаминтетрауксусная кислота
APACHE II	– Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BNP	– Brain Natriuretic Peptide
COVID	– 19 Corona Virus Disease 2019
CRIB	– Clinical Risk Index for Babies
CRLR	– Calcitonin receptor-like
CURB65	– Confusion, Urea, Respiratoru Rate, Blood Presuare And Age ≥ 65
FDA	– Food and Drug Administration
ISS	– Injury severity score
LIS	– Lung injury score
LODS	– Logistic Organ Dysfunction System)
LR	– Likelihood ratio
Me	– Median
MODS	– Multiple Organ Dysfunction Score
MPM	– Mortality Probability Model
NPV	– Negative Predictev Value
NT-proBNP	– N-terminal pro b-type natriuretic peptide
PAPM	– Aminoterminal peptide of proadrenomedullin
PELOD	– Pediatric Logistic Organ Dysfunction
PIM	– Paediatric Index of Mortality
	POSSUM – Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and morbidity
PPV	– Positive Predictev Value
PRISM	– Pediatric RIsk of Mortality
qSOFA	– Quick Sequential Organ Failure Assessment
ROC	– Receiver operating characteristic
RTS	– Revised Trauma Score

SAPS II	– Simplified Acute Physiology Score
SMART-COP	– Score for Pneumonia Severity
SOFA	– Sequential Organ Failure Assessment
TNF	– Tumor necrosis factor
TRISS	– Trauma Score and Injury Severity Score

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания / В. В. Кулабухов, А. К. Шабанов, И. В. Андреева [и др.]. – DOI 10.36488/стас.2020.3.175-187 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 175–187.
2. Использование комбинации биомаркеров для ранней диагностики сепсиса у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии / М. Г. Вершинина, Н. И. Стериополо, А. М. Иванов, М. Е. Малышев. – DOI 10.26269/2n01-wf38 // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 2. – С. 37–47.
3. Использование шкалы qSOFA в прогнозе исхода у пациентов с сепсисом в орнит (результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС) / М. Н. Астафьева, В. А. Руднов, В. В. Кулабухов [и др.]. – DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-5-22-29 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 22–29.
4. Плоткин, Л. Л. Анализ эффективности применения аскорбиновой кислоты, гидрокортизона и тиамин в комплексе адьювантной терапии сепсиса и септического шока / Л. Л. Плоткин, В. А. Артамонов. – DOI 10.21292/2078-5658-2022-19-5-102-110 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 102–110.
5. Плоткин, Л. Л. Рефрактерный септический шок (часть 1) / Л. Л. Плоткин. – DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-2-77-83 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 77–84.
6. Плоткин, Л. Л. Рефрактерный септический шок (часть 2) / Л. Л. Плоткин. – DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-3-79-86 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 79–86.
7. Проадреномедуллин – новый прогностический биомаркер послеоперационной инфекции у детей раннего возраста с ВПС / А. А. Хрусталева, Д. А. Попов, В. Ю. Бекетовский, О. А. Степаничева // Бюллетень

НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2018. – Т. 19, № S6. – С. 200.

8. Руднов, В. А. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В. А. Руднов, В. В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 4–11.

9. Савицкий, А. А. Клиническая значимость эозинопении у пациентов в критическом состоянии с признаками системной воспалительной реакции : специальность 14.01.20 "Анестезиология и реаниматология" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Савицкий Артур Алексеевич, 2015. – 152 с.

10. Сепсис: вопросы терминологии, классификации и эпидемиологии (обзор) / О. А. Носкова, Е. В. Анганова, Г. В. Гвак, Е. Д. Савилов. – DOI 10.31631/2073-3046-2018-17-3-80-84 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 3(100). – С. 80–84.

11. Уровень проадреномедулина при хронических формах ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями систолической функции левого желудочка / Е. И. Мясоедова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Г. Н. Мухамбетова. – DOI 10.17816/КМЖ2019-381 // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 381–385.

12. Устьянцева, И. М. Уровень лактата в крови как прогностический фактор летальности у пациентов с политравмой / И. М. Устьянцева, О. И. Хохлова, В. В. Агаджанян // Политравма. – 2017. – № 4. – С. 53–58.

13. Adrenomedullin in Vascular Endothelial Injury and Combination Therapy: Time for a New Paradigm / M. Yuan, Q. Wang, C. Li [et al.]. – DOI 10.2174/1570161112666141014145735 // Current vascular pharmacology. – 2015. – Vol. 13, iss. 4. – Pp. 459–466.

14. Adrenomedullin(1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage / L. K. Lewis, M. W. Smith, T. G. Yandle [et al.] // Clinical chemistry. – 1998. – Vol. 44, iss. 3. – Pp. 571–577.

15. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma / K. Kitamura, K. Kangawa, M. Kawamoto [et al.]. – DOI 10.1006/bbrc.1993.1451 // Biochemical and biophysical research communications. – 1993. – Vol. 192, iss. 2. – Pp. 553–560.

16. An Emergency Department Validation of the SEP-3 Sepsis and Septic Shock Definitions and Comparison With 1992 Consensus Definitions / D. J. Henning, M. A. Puskarich, W. H. Self [et al.]. – DOI 10.1016/j.annemergmed.2017.01.008 // Annals of emergency medicine. – 2017. – Vol. 70, iss. 4. – Pp. 544–552.e5.

17. Antimicrobial activity of adrenomedullin and its gene-related peptides / T. J. Walsh, A. Martinez, J. Peter [et al.] // Clinical infectious diseases. – 1996. – Vol. 23, iss. 4. – P. 96.

18. Anti-TNF- α therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis / S. Lv, M. Han, R. Yi [et al.]. – DOI 10.1111/ijcp.12382 // International journal of clinical practice. – 2014. – Vol. 68, iss. 4. – Pp. 520–528.

19. APACHE II: a severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner, J. E. Zimmerman // Critical care medicine. – 1985. – Vol. 13, iss. 10. – Pp. 818–829.

20. Assessment of adrenomedullin and proadrenomedullin as predictors of mortality in septic patients: A systematic review and meta-analysis / Q. Li, B. S. Wang, L. Yang [et al.]. – DOI 10.1016/j.medin.2017.10.013. – Text : electronic // Medicina intensiva. – 2018. – Vol. 42, iss. 7. – Pp. 416–424. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210569117303091?via%3Di> hub. – Date of publication: October 2018.

21. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / C. W. Seymour, V. X. Liu, T. J. Iwashyna [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2016.0288 // JAMA. – 2016. – Vol. 315, iss. 8. – Pp. 762–774.

22. Biomarkers from distinct biological pathways improve early risk stratification in medical emergency patients: the multinational, prospective,

observational TRIAGE study / P. Schuetz, P. Hausfater, D. Amin [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-015-1098-z. – Text : electronic // Critical Care. – 2015. – Vol. 19. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-1098-z>. – Date of publication: 01.12.2015.

23. BISAP-O y APACHE-O: utility in predicting severity in acute pancreatitis in modified Atlanta classification / A. Pérez Campos, E. Bravo Paredes, R. Prochazka Zarate [et al.] // Revista de gastroenterología del Perú. – 2015. – Vol. 35, iss. 1. – Pp. 15–24.

24. Brain, S. D. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin / S. D. Brain, A. D. Grant. – DOI 10.1152/physrev.00037.2003 // Physiological reviews. – 2004. – Vol. 84, iss. 3. – Pp. 903–934.

25. Can we predict arterial lactate from venous lactate in the ED? / A. Mikami, S. Ohde, G. A. Deshpande [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajem.2013.03.034 // The American journal of emergency medicine. – 2013. – Vol. 31, iss. 7. – Pp. 1118–1120.

26. Chen, Z. Meta-analysis of the diagnostic value of procalcitonin in adult burn sepsis / Z. Chen, N. Turxun, F. Ning. – DOI 10.17219/acem/131755 // Advances in clinical and experimental medicine. – 2021. – Vol. 30, iss. 4. – Pp. 455–463.

27. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study / K. Meeran, D. O'Shea, P. D. Upton [et al.]. – DOI 10.1210/jcem.82.1.3656 // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 1997. – Vol. 82, iss. 1. – Pp. 95–100.

28. Circulating mid-regional proadrenomedullin is a predictor of mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / N. Wang, L. Liu, W. He [et al.]. – DOI 10.1186/s12879-023-08275-z. – Text : electronic // BMC infectious diseases. – 2023. – Vol. 23, iss. 1. – URL: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08275-z>. – Date of publication: 08.05.2023.

29. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results / ed. L. Thomas. – 1st ed. – Frankfurt am Main : TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998. – 1727 p. – ISBN 3-9805215-4-0.

30. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock / J. A. Ryu, J. H. Yang, D. Lee [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0138150. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, iss. 9. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0138150>. – Date of publication: 14.09.2015.

31. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis / C. C. Wu, H. M. Lan, S. T. Han [et al.]. – DOI 10.1186/s13613-017-0316-z. – Text : electronic // Annals of intensive care. – 2017. – Vol. 7, iss. 1. – URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-017-0316-z>. – Date of publication: 06.09.2017.

32. Comparison of the Diagnostic Accuracies of Monocyte Distribution Width, Procalcitonin, and C-Reactive Protein for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. H. Huang, C. J. Chen, S. C. Shao [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0000000000005820 // Critical care medicine. – 2023. – Vol. 51, iss. 5. – Pp. e106–e114.

33. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology / J. Núñez, R. de la Espriella, P. Rossignol [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.2664 // European journal of heart failure. – 2022. – Vol. 24, iss. 10. – Pp. 1751–1766.

34. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Shankar-Hari, G. S. Phillips, M. L. Levy [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2016.0289 // Jama. – 2016. – Vol. 315, iss. 8. – Pp. 775–787.

35. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections / S. Angeletti, S. Spoto, M. Fogolari [et al.]. – DOI 10.1111/apm.12406 // *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. – 2015. – Vol. 123, iss. 9. – Pp. 740–748.

36. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions / J. Song, D. W. Park, S. Moon [et al.]. – DOI 10.1186/s12879-019-4618-7. – Text : electronic // *BMC infectious diseases*. – 2019. – Vol. 19, iss. 1. – URL: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4618-7>. – Date of publication: 12.11.2019.

37. Diagnostic and prognostic value of plasma adrenomedullin in COPD exacerbation / D. Q. Meng, X. J. Li, X. Y. Song [et al.]. – DOI 10.4187/respcare.03046 // *Respiratory care*. – 2014. – Vol. 59, iss. 10. – Pp. 1542–1549.

38. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar, D. Roberts, K. E. Wood [et al.]. – DOI 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9 // *Critical care medicine*. – 2006. – Vol. 34, iss. 6. – Pp. 1589–1596.

39. Early IL-6 response in sepsis is correlated with mortality and severity score / P. Srisangthong, A. Wongsas, P. Kittiworawitkul, A Wattanathum. – DOI 10.1186/cc11972. – Text : electronic // *Critical care*. – 2013. – Vol. 17, suppl. 2. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc11972>. – Date of publication: 19.03.2013.

40. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients / J. Contenti, H. Corraze, F. Lemoël, J. Levraut. – DOI 10.1016/j.ajem.2014.11.003 // *The American journal of emergency medicine*. – 2015. – Vol. 33, iss. 2. – Pp. 167–172.

41. Etiology and Management of Acute Metabolic Acidosis: An Update. *Kidney Blood* / I. Matyukhin, S. Patschan, O. Ritter, D. Patschan. – DOI 10.1159/000507813 // *Kidney and blood pressure research*. – 2020. – Vol. 45, iss. 4. – Pp. 523–531.

42. Feasibility of transitioning from APACHE II to SAPS III as prognostic model in a Brazilian general intensive care unit. A retrospective study / A. Serpa Neto, M. S. Assunção, A. Pardini, E. Silva. – DOI 10.1590/1516-3180.2013.8120014 // *Revista paulista de medicina*. – 2015. – Vol. 133, iss. 3. – Pp. 199–205.

43. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis / J. L. Vincent, G. Jones, S. David [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-019-2478-6. – Text : electronic // *Critical care*. – 2019. – Vol. 23, iss. 1. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2478-6>. – Date of publication: 31.05.2019.

44. Genomic structure of human adrenomedullin gene / T. Ishimitsu, M. Kojima, K. Kangawa [et al.]. – DOI 10.1006/bbrc.1994.2229 // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1994. – Vol. 203, iss. 1. – Pp. 631–639.

45. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection / M. Assicot, D. Gendrel, H. Carsin [et al.]. – DOI 10.1016/0140-6736(93)90277-n // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341, iss. 8844. – Pp. 515–518.

46. Hinson, J. P. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide / J. P. Hinson, S. Kapas, D. M Smith. – DOI 10.1210/edrv.21.2.0396 // *Endocrine reviews*. – 2000. – Vol. 21, iss. 2. – Pp. 138–167.

47. Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials involving pediatric septic shock / H. R. Wong, N. Cvijanovich, D. S. Wheeler [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.200801-131OC // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2008. – Vol. 178, iss. 3. – Pp. 276–282.

48. Julián-Jiménez, A. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department / A. Julián-Jiménez, F. J. Candel-González, J. González Del Castillo. – DOI 10.1016/j.eimc.2013.01.005 // *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. – 2014. – Vol. 32, iss. 3. – Pp. 177–190.

49. Khwannimit, B. Validation of predisposition, infection, response and organ dysfunction score compared with standard severity scores in predicting hospital outcome in septic shock patients / B. Khwannimit, R. Bhurayanontachai // *Minerva anesthesiologica*. – 2013. – Vol. 79, iss. 3. – Pp. 257–263.

50. Khwannimit, B. Validation of the sepsis severity score compared with updated severity scores in predicting hospital mortality in sepsis patients / B. Khwannimit, R. Bhurayanontachai, V. Vattanavanit. – DOI 10.1097/SHK.0000000000000818 // *Shock*. – 2017. – Vol. 47, iss. 6. – Pp. 720–725.

51. Kruse, O. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review / O. Kruse, N. Grunnet, C. Barfod. – DOI 10.1186/1757-7241-19-74. – Text : electronic // *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. – 2011. – Vol. 19. – URL: . <https://sjtrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-7241-19-74>. – Date of publication: 28.12.2011.

52. Lactate infusion as therapeutical intervention: a scoping review / L. A. van Gemert, B. E. de Galan, R. A. Wevers [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-022-04446-3 // *European journal of pediatrics*. – 2022. – Vol. 181, iss. 6. – Pp. 2227–2235.

53. Lactate metabolism in human health and disease / X. Li, Y. Yang, B. Zhang [et al.]. – DOI 10.1038/s41392-022-01151-3. – Text : electronic // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2022. – Vol. 7, iss. 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-01151-3>. – Date of publication: 01.09.2022.

54. Le Gall, J. R. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study / J. R. Le Gall, S. Lemeshow, F. Saulnier. – DOI 10.1001/jama.270.24.2957 // *JAMA*. – 1993. – Vol. 270, iss. 24. – Pp. 2957–2963.

55. Le Gall, J. R. APACHE II – a severity of disease classification system / J. R. LeGall, P. Loirat, A. Alperovitch. – DOI 10.1097/00003246-198608000-00027 // *Critical care medicine*. – 1986. – Vol. 14, iss. 8. – Pp. 754–755.

56. Li, P. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for pediatrics with infective disease: A updated meta-analyses and trial sequential analysis / P. Li, J. Liu, J. Liu. – DOI 10.3389/fcimb.2022.915463. – Text : electronic // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2022. – Vol. 12. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.915463/full>. – Date of publication: 21.09.2022.

57. Long-term Prognosis in COPD Exacerbation: Role of Biomarkers, Clinical Variables and Exacerbation Type / E. Grolimund, A. Kutz, R. J. Marlowe [et al.]. – DOI 10.3109/15412555.2014.949002 // *COPD*. – 2015. – Vol. 12, iss. 3. – Pp. 295–305.

58. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay / N. G. Morgenthaler, J. Struck, C. Alonso, A. Bergmann. – DOI 10.1373/clinchem.2005.051110 // *Clinical chemistry*. – 2005. – Vol. 51, iss. 10 – Pp. 1823–1829.

59. Metformin's Role in Hyperlactatemia and Lactic Acidosis in ICU Patients: A Systematic Review / L. Mueller, M. Moser, J. Prazak [et al.]. – DOI 10.1159/000528252 // *Pharmacology*. – 2023. – Vol. 108, iss. 3. – Pp. 213–223.

60. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial / A. Maisel, C. Mueller, R. Nowak [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2010.02.025 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, iss. 19. – Pp. 2062–2076.

61. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure / S. von Haehling, G. S. Filippatos, J. Papassotiriou [et al.]. – DOI 10.1093/eurjhf/hfq031 // *European journal of heart failure*. – 2010. – Vol. 12, iss. 5. – Pp. 484–491.

62. Mid-regional pro-adrenomedullin as a supplementary tool to clinical parameters in cases of suspicion of infection in the emergency department / K. Saeed, J. M. Legramante, S. Angeletti [et al.]. – DOI 10.1080/14737159.2021.1902312 // *Expert review of molecular diagnostics*. – 2021. – Vol. 21, iss. 4. – Pp. 397–404.

63. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin Can Predict Organ Failure and Prognosis in Sepsis? / S. Spoto, S. Basili, R. Cangemi [et al.]. – DOI 10.3390/ijms242417429. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, iss. 24. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/24/17429>. – Date of publication: 13.12.2023.

64. Mid-regional pro-adrenomedullin predicts poor outcome in non-selected patients admitted to an intensive care unit / C. Bellia, L. Agnello, B. Lo Sasso [et al.]. – DOI 10.1515/cclm-2018-0645 // Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2019. – Vol. 57, iss. 4. – Pp. 549–555.

65. Moreno, R. P. Is APACHE II a useful tool for clinical research? / R. P. Moreno, A. P. Nassar Jr. – DOI 10.5935/0103-507X.20170046 // Revista Brasileira de terapia intensiva. – 2017. – Vol. 29, iss. 3. – Pp. 264–267.

66. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis / M. Bauer, H. Gerlach, T. Vogelmann [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-020-02950-2. – Text : electronic // Critical care : the official journal of the Critical Care Forum. – 2020. – Vol. 24, iss. 1. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02950-2>. – Date of publication: 19.05.2020.

67. Mr-Proadm Elevation Upon Icu Admission Predicts the Outcome of Septic Patients and is Correlated with Upcoming Fluid Overload / P. E. Charles, E. Péju, A. Dantec [et al.]. – DOI 10.1097/SHK.0000000000000877 // Shock. – 2017. – Vol. 48, iss. 4. – Pp. 418–426.

68. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure / F. Valenzuela-Sánchez, B. Valenzuela-Méndez, J. F. Rodríguez-Gutiérrez [et al.]. – DOI 10.21037/atm.2016.08.65. – Text : electronic // Annals of translational medicine. – 2016. – Vol. 4, iss. 17. – URL: <https://atm.amegroups.org/article/view/11598/12137>. – Date of publication: 13.09.2016.

69. Plasma interleukin-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock / C. S. Calfee, B. T. Thompson, P. E. Parsons [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0b013e3181de42ad // Critical care medicine. – 2010. – Vol. 38, iss. 6. – Pp. 1436–1441.

70. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD / D. Stolz, M. Christ-Crain, N. G. Morgenthaler [et al.]. – DOI 10.1378/chest.08-0047 // Chest. – 2008. – Vol. 134, iss. 2. – Pp. 263–272.

71. Prediction of Sepsis in COVID-19 Using Laboratory Indicators / G. Tang, Y. Luo, F. Lu [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2020.586054. – Text : electronic // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2021. – Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.586054/full>. – Date of publication: 02.03.2021.

72. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combination in the etiological diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock / S. Spoto, M. Fogolari, L. De Florio [et al.]. – DOI 10.1016/j.micpath.2019.103763. – Text : electronic // Microbial pathogenesis. – 2019. – Vol. 137. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401019309817?via%3Dihub>. – Date of publication: 28.09.2019.

73. Procalcitonin and MR-Proadrenomedullin Combination with SOFA and qSOFA Scores for Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Diagnostic Algorithm / S. Spoto, E. Cella, M. de Cesaris [et al.]. – DOI 10.1097/SHK.0000000000001023 // Shock. – 2018. – Vol. 50, iss. 1. – Pp. 44–52.

74. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis / C. Wacker, A. Prkno, F. M. Brunkhorst, P. Schlattmann. – DOI 10.1016/S1473-3099(12)70323-7 // The Lancet. Infectious diseases. – 2013. – Vol. 13, iss. 5. – Pp. 426–435.

75. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study / D. Anand, S. Das, S. Bhargava [et al.]. –

DOI 10.1016/j.jcrc.2014.08.017 // Journal of critical care. – 2015. – Vol. 30, iss. 1. – Pp. 218.e7–218.e12.

76. Procalcitonin guidance in patients with lower respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis / J. Hey, P. Thompson-Leduc, N. Y. Kirson [et al.]. – DOI 10.1515/cclm-2018-0126 // Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2018. – Vol. 56, iss. 8. – Pp. 1200–1209.

77. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit / H. Ugarte, E. Silva, D. Mercan [et al.]. – DOI 10.1097/00003246-199903000-00024 // Critical care medicine. – 1999. – Vol. 27, iss. 3. – Pp. 498–504.

78. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit / E. P. Raith, A. A. Udy, M. Bailey [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2016.20328 // JAMA. – 2017. – Vol. 317, iss. 3. – Pp. 290–300.

79. Prognostic potential of midregional pro-adrenomedullin following decompensation for systolic heart failure: comparison with cardiac natriuretic peptides / C. Morbach, A. Marx, M. Kaspar [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.859 // European journal of heart failure. – 2017. – Vol. 19, iss. 9. – Pp. 1166–1175.

80. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis / D. Liu, L. Xie, H. Zhao [et al.]. – DOI 10.1186/s12879-016-1566-3. – Text : electronic // BMC infectious diseases. – 2016. – Vol. 16. – URL: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1566-3>. – Date of publication: 26.05.2016.

81. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Liu, L. Su, G. Han [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0129450. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, iss. 6. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129450>. – Date of publication: 15.06.2015.

82. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* / D. Liu, L. X. Su, W. Guan [et al.]. – DOI 10.1111/resp.12704 // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21, iss. 2. – Pp. 280–288.

83. Prognostication of Mortality in Critically Ill Patients With Severe Infections / Y. A. Que, I. Guessous, E. Dupuis-Lozeron [et al.]. – DOI 10.1378/chest.15-0123 // *Chest*. – 2015. – Vol. 148, iss. 3. – Pp. 674–682.

84. Rababa, M. Sepsis assessment and management in critically ill adults: A systematic review / M. Rababa, D. Bani Hamad, A. A. Hayajneh. – DOI 10.1371/journal.pone.0270711. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, iss. 7. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0270711>. – Date of publication: 01.07.2022.

85. Rapid Diagnostics to Enhance Therapy Selection for the Treatment of Bacterial Infections / H. Ryu, A. Abdul Azim, P. J. Bhatt [et al.]. – DOI 10.1007/s40495-023-00323-1. – Text : electronic // *Current Pharmacology Reports*. – 2023. – Vol. 9, iss. – Pp. 198–216. – URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40495-023-00323-1.pdf>. – Date of publication: 29.06.2023.

86. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority – A WHO Resolution / K. Reinhart, R. Daniels, N. Kissoon [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMp1707170 // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 377, iss. 5. – Pp. 414–417.

87. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study / A. D. Nichol, M. Egi, V. Pettila [et al.]. – DOI 10.1186/cc8888. – Text : electronic // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14, iss. 1. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8888>. – Date of publication: 24.02.2010.

88. Routine Laboratory Biomarkers As Prognostic Indicators of Cardiac Sarcoidosis Outcomes / N. Kolluri, T. J. Schmidt, M. Y. Elwazir [et al.]. – DOI 10.36141/svldd.v39i2.11136. – Text : electronic // *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases*. – 2022. – Vol. 39, iss. 3. – URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9766851>. – Date of publication: 23.09.2022.

89. Schuetz, P. The prognostic blood biomarker proadrenomedullin for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a qualitative clinical review / P. Schuetz, R. J. Marlowe, B. Mueller. – DOI 10.1515/cclm-2014-0748 // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2015. – Vol. 53, iss. 4. – Pp. 521–539.

90. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study / J. L. Vincent, Y. Sakr, C. L. Sprung [et al.]. – DOI 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a // *Critical care medicine*. – 2006. – Vol. 34, iss. 2. – Pp. 344–353.

91. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit / Y. Sakr, U. Jaschinski, X. Wittebole [et al.]. – DOI 10.1093/ofid/ofy313. – Text : electronic // *Open forum infectious diseases*. – 2018. – Vol. 5, iss. 12. – URL: <https://academic.oup.com/ofid/article/5/12/ofy313/5193171?login=false>. – Date of publication: 19.11.2018.

92. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MOnitoring SEpsis (MOSES) Study / P. Schuetz, R. Birkhahn, R. Sherwin [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0000000000002321 // *Critical care medicine*. – 2017. – Vol. 45, iss. 5. – Pp. 781–789.

93. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin / B. Du, J. Pan, D. Chen, Y. Li // *Chinese medical journal*. – 2003. – Vol. 116, iss.4. – Pp. 538–542.

94. Serum procalcitonin is a sensitive marker for septic shock and mortality in secondary peritonitis / G. Pupelis, N. Drozdova, M. Mukans, M. L. Malbrain. – DOI 10.5603/AIT.2014.0043 // *Anaesthesiology intensive therapy*. – 2014. – Vol. 46, iss. 4. – Pp. 262–273.

95. Severity Scores in Emergency Department Patients With Presumed Infection: A Prospective Validation Study / J. M. Williams, J. H. Greenslade, K. Chu

[et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0000000000001427 // Critical Care Medicine. – 2016. – Vol. 44, iss. 3. – Pp. 539–547.

96. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis / H. J. de Grooth, I. L. Geenen, A. R. Girbes [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-017-1609-1. – Text : electronic // Critical care. – 2017. – Vol. 21, iss. 1. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1609-1>. – Date of publication: 24.02.2017.

97. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity / D. Andaluz-Ojeda, H. B. Nguyen, N. Meunier-Beillard [et al.]. – DOI 10.1186/s13613-017-0238-9. – Text : electronic // Annals of intensive care. – 2017. – Vol. 7, iss. 1. – URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-017-0238-9>. – Date of publication: 10.02.2017.

98. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study / M. M. Levy, A. Rhodes, G. S. Phillips [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-014-3496-0 // Intensive care medicine. – 2014. – Vol. 40, iss. 11. – Pp. 1623–1633.

99. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0000000000005337. – Text : electronic // Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 49, iss. 11. – Pp. E1063–E1143. – URL: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>. – Date of publication: 01.11.2021.

100. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / J. E. Mazuski, L. A. McIntyre, A. S. McLean [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-017-4683-6 // Intensive care medicine. – 2017. – Vol. 43, iss. 3. – Pp. 304–377.

101. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis / M. Tan, Y. Lu, H. Jiang, L. Zhang. –

DOI 10.1002/jcb.27870 // Journal of cellular biochemistry. – 2019. – Vol. 120, iss. 4. – Pp. 5852–5859.

102. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.]. – DOI 10.1007/BF01709751 // Intensive care medicine. – 1996. – Vol. 22, iss. 7. – Pp. 707–710.

103. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschma, C. W. Seymour [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2016.0287 // JAMA. – 2016. – Vol. 315, iss. 8. – Pp. 801–810.

104. The TRIAGE-ProADM Score for an Early Risk Stratification of Medical Patients in the Emergency Department - Development Based on a Multi-National, Prospective, Observational Study / A. Kutz, P. Hausfater, D. Amin [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0168076 // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, iss. 12. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0168076>. – Date of publication: 22.12.2016.

105. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial / G. Elke, F. Bloos, D. C. Wilson [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-018-2001-5 // Critical Care. – 2018. – Vol. 22, iss. 1. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2001-5>. – Date of publication: 21.03.2018.

106. The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center / R. F. Lavery, D. H. Livingston, B. J. Tortella [et al.]. – DOI 10.1016/s1072-7515(00)00271-4 // Journal of the American College of Surgeons. – 2000. – Vol. 190, iss. 6. – Pp. 656–664.

107. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review / J. L. Vincent, A. Q. E. Silva, L. Jr. Couto, F. S. Taccone. – DOI 10.1186/s13054-016-1403-5. – Text : electronic // Critical care. – 2016. – Vol. 20,

iss. 1. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1403-5>. – Date of publication: 13.08.2016.

108. Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management / L. Gattinoni, F. Vasques, L. Camporota [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201812-2342OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2019. – Vol. 200, iss. 5. – Pp. 582–589.

109. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study / J. A. Kellum, L. Kong, M. P. Fink [et al.]. – DOI 10.1001/archinte.167.15.1655 // Archives of internal medicine. – 2007. – Vol. 167, iss. 15. – Pp. 1655–1663.

110. Usefulness of midregional pro-adrenomedullin as a marker of organ damage and predictor of mortality in patients with sepsis / E. Bernal-Morell, E. García-Villalba, M. D. C. Vera [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2017.12.003 // The Journal of infection. – 2018. – Vol. 76, iss. 3. – Pp. 249–257.

111. Usefulness of midregional proadrenomedullin to predict poor outcome in patients with community acquired pneumonia / S. Gordo-Remartínez, M. Calderón-Moreno, J. Fernández-Herranz [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0125212. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, iss. 6. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0125212>. – Date of publication: 01.06.2015.

112. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin / A. Enguix-Armada, R. Escobar-Conesa, A. García-De La Torre, M. V. De La Torre-Prados. – DOI 10.1515/cclm-2015-0243 // Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2016. – Vol. 54, iss. 1. – Pp. 163–168.

113. Validation of acute physiologic and chronic health evaluation II scoring system software developed at The Aga Khan University, Pakistan / M. Hashmi, A. Asghar, F. Shamim, F. H. Khan. – DOI 10.4103/1658-354X.169474 // Saudi journal of anaesthesia. – 2016. – Vol. 10, iss. 1. – Pp. 45–49.

114. Validation of the Intensive Care National Audit and Research Centre Scoring System in a UK Adult Cardiac Surgery Population / P. Ariyaratnam, M. Loubani, J. Biddulph [et al.]. – DOI 10.1053/j.jvca.2014.09.013 // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2015. – Vol. 29, iss. 3. – Pp. 565–569.

115. Van Tienhoven, A. J. Agreement between arterial and peripheral venous lactate levels in the ED: A systematic review / A. J. van Tienhoven, C. A. J. van Beers, C. E. H. Siegert. – DOI 10.1016/j.ajem.2019.01.034 // The American journal of emergency medicine. – 2019. – Vol. 37, iss. 4. – Pp. 746–750.

116. Vincent, J. L. Circulatory shock / J. L. Vincent, D. De Backer. – DOI 10.1056/NEJMr1208943 // The New England journal of medicine. – 2013. – Vol. 369, iss. 18. – Pp. 1726–1734.