

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сивков Алексей Олегович

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ НА
ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ МАРКЕРОВ БЕЛКОВО-
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Лейдерман Илья Наумович
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии – основные звенья патогенеза.....	13
1.2. Скрининг и оценка степени белково-энергетической недостаточности у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии	15
1.3. Лабораторные маркеры белково-энергетической недостаточности у пациентов в критических состояниях	17
1.4. Специальные индексы, оценивающие тяжесть белково-энергетической недостаточности.....	20
1.5. Маркеры белково-энергетической недостаточности у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
2.1. Дизайн исследования, клиническая характеристика больных	24
2.2. Маркеры белково-энергетической недостаточности и оценка тяжести состояния пациентов.....	29
2.3. Методы статистического анализа.....	36
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ, КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	38
3.1. Характеристика основных демографических, клинических и лабораторных показателей в смешанной группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии.....	38

3.2. Сравнительная характеристика основных демографических, клинических и лабораторных показателей у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии терапевтического и хирургического профиля.....	39
3.3. Сравнительная характеристика основных демографических, клинических и лабораторных показателей у больных отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких, в зависимости от профиля пациентов	41
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА НА ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ МАРКЕРОВ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	43
4.1. Прогнозирование риска развития летального исхода на основании оценки маркеров белково-энергетической недостаточности в смешанной группе пациентов.....	43
4.2. Прогнозирование риска развития летального исхода на основании оценки маркеров белково-энергетической недостаточности у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля.....	51
4.3. Прогнозирование риска развития летального исхода в отделении реанимации и интенсивной терапии на основании оценки маркеров белково-энергетической недостаточности у терапевтических пациентов	58
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА НА ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ МАРКЕРОВ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ОРИТ НА ДЛИТЕЛЬНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ.....	66
5.1. Прогнозирование риска развития летального исхода на основании оценки маркеров белково-энергетической недостаточности у пациентов различного профиля на длительной искусственной вентиляции легких.....	66
5.2. Прогнозирование риска развития летального исхода на основании оценки маркеров белково-энергетической недостаточности у хирургических пациентов	

отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких	74
5.3. Прогнозирование риска развития летального исхода на основании оценки маркеров белково-энергетической недостаточности у терапевтических пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Шкалы оценки тяжести и прогнозирования исхода критического состояния, такие как APACHE II, SOFA, SAPS и другие, являются важнейшим инструментом объективизации тяжести состояния реанимационного пациента при патологических процессах различной этиологии. Некорректно определенный прогноз развития критического состояния у пациента отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) опасен как ненужной эскалацией лечебно-диагностических воздействий, так и напротив, ограничением полноценного применения разнообразных методов интенсивной терапии в пользу симптоматических мероприятий по поддержанию жизнедеятельности [1]. Гетерогенность пациентов в критических состояниях, высокая инвазивность методов интенсивной терапии, реальная вероятность развития летального исхода, высокая стоимость лечения, а также необходимость проводить сравнение между различными ОРИТ, способствовали разработке прогностических систем, специфичных для медицины критических состояний [60]. Получив объективное заключение о клиническом статусе пациента и его возможных перспективах, врач анестезиолог-реаниматолог может более адекватно оценить эффективность лечения, либо своевременно скорректировать лечебно-диагностический процесс, что улучшит качество оказываемой медицинской помощи [3; 6].

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) является одним из важных факторов риска развития летального исхода у пациентов в критическом состоянии [4]. Многочисленными исследованиями показано, что около 20 – 40% пациентов при поступлении в стационар имеют те или иные нарушения, связанные с питанием, которые могут прогрессировать в ходе дальнейшего лечения [44]. В процессе лечения в ОРИТ БЭН развивалась у 38 – 75% пациентов [10]. Также особую группу риска развития и прогрессирования БЭН представляют собой пациенты, которым длительно проводится искусственная вентиляция легких

(ИВЛ). Ранее начало нутритивной поддержки у пациентов на длительной ИВЛ в первые 48 часов сопровождалось сокращением длительности пребывания в стационаре, продолжительности ИВЛ, а также более низкой летальностью и стоимостью лечения [48]. Раннее выявление расстройств белково-энергетического обмена и нутритивного статуса является важным фактором в выборе тактики нутритивной поддержки [21]. Для достижения данной цели используется целый ряд маркеров, таких как сывороточные уровни преальбумина, альбумина, общего белка, трансферрина, абсолютное количество лимфоцитов крови [35], специальные расчетные индексы (Nutritional risk Index (NRI) [47], Maastricht Index(MI) [63], The Prognostic Nutritional Index(PNI) [55], а также специализированные скрининговые шкалы (Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002) [22], Modified Nutrition Risk in the Critically Ill (mNUTRIC) [57].

Выявление пациентов с высоким риском развития летального исхода на ранних этапах интенсивной терапии критических состояний дает возможность своевременно скорректировать лечебно-диагностический процесс. Для решения данной проблемы используют разнообразные интегральные шкалы. Одна из наиболее часто используемых на сегодняшний день шкала APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) [8] отражает наиболее важные расстройства гомеостаза пациента и прогнозирует клинический исход заболевания. Также широко применяется шкала SOFA (The sequential organ failure assessment score) [67], использование которой позволяет оценивать тяжесть и динамику синдрома полиорганной дисфункции. К недостаткам данных шкал нужно отнести тот факт, что они никак не учитывают ключевые показатели белково-энергетического обмена и нутритивного статуса.

Существующие на данный момент методы скрининга и диагностики БЭН у пациентов ОРИТ имеют различную, зачастую противоречивую прогностическую ценность. Таким образом, поиск наиболее значимых предикторов летального исхода среди разнообразных маркеров БЭН является актуальной проблемой у различных категорий пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.

Степень разработанности темы исследования

Фундаментальные основы развития синдрома белково-энергетической недостаточности и его влияние на исходы заболевания у пациентов в критическом состоянии достаточно хорошо изучены [4; 5]. В работах Delliere S. et al. и Fageria N. et al. показано, что маркеры БЭН имеют различную прогностическую способность в отношении развития летального исхода [17; 24]. Наиболее часто используемые шкалы для оценки тяжести и прогноза летальности не отражают степень выраженности и прогрессирования БЭН. В современной литературе имеются скудные данные о применении основных показателей нутритивного статуса и белково-энергетического обмена в сочетании с некоторыми клинико-лабораторными параметрами для прогнозирования клинического исхода заболевания у реанимационных пациентов [41]. Можно предположить, что создание прогностической системы, определяющей исход заболевания на основе комплексной оценки маркеров БЭН, способно повысить точность прогнозирования клинического исхода критического состояния у пациентов ОРИТ.

Цель работы

Повысить качество прогнозирования неблагоприятного клинического исхода критического состояния на основании оценки ключевых маркеров синдрома белково-энергетической недостаточности у пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии.

Задачи исследования

1. Выявить предикторы общей и 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии среди ключевых маркеров белково-энергетической недостаточности, шкал оценки тяжести критического состояния и основных клинико-лабораторных показателей у пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии.

2. Разработать модели прогнозирования летального исхода в отделении реанимации и интенсивной терапии на основании совместной оценки ключевых маркеров белково-энергетической недостаточности, шкал тяжести состояния и основных клинико-лабораторных параметров у пациентов смешанной, хирургической и терапевтической групп.
3. Определить предикторы общей и 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии среди ключевых маркеров белково-энергетической недостаточности, шкал оценки тяжести критического состояния и основных клинико-лабораторных показателей у пациентов смешанной, хирургической и терапевтической групп, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких.
4. Сформировать модели прогнозирования летального исхода в отделении реанимации и интенсивной терапии на основании сочетания ключевых маркеров белково-энергетической недостаточности со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными параметрами у пациентов смешанной, хирургической и терапевтической групп на длительной искусственной вентиляции легких.

Научная новизна исследования

1. Показано, что у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля для прогнозирования развития летального исхода могут эффективно применяться шкалы NRS-2002, mNUTRIC и индекс нутритивного риска (NRI), а у пациентов терапевтического профиля только шкалы – NRS-2002 и mNUTRIC.
2. Разработана прогностическая модель, позволяющая более точно определять риск развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии на основании таких маркеров белково-энергетической недостаточности как: шкалы NRS-2002 и mNUTRIC, сывороточные уровни альбумина, преальбумина, индекс массы тела, прогностического нутритивного (PNI) и

Маастрихтского индексов (MI).

3. Для пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких, впервые разработана прогностическая модель, позволяющая точно определять риск развития летального исхода на основании оценки таких маркеров белково-энергетической недостаточности как шкалы NRS-2002 и mNUTRIC, уровень преальбумина сыворотки крови.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Оценка ключевых маркеров развития белково-энергетической недостаточности у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии уже в первые сутки госпитализации позволяет не только определять риск прогрессирования нарушений белково-энергетического обмена, но и прогнозировать негативный клинический исход критического состояния. Разработаны и внедрены в клиническую практику прогностические модели, созданные на основе комплексной оценки маркеров синдрома белково-энергетической недостаточности, которые позволили более точно выявлять пациентов с высоким риском летального исхода, что дает возможность своевременно вносить коррективы в лечебно-диагностический процесс. Полученные в ходе исследования результаты легли в основу разработки локальной стандартной операционной процедуры «Периоперационная нутритивная поддержка». На основании результатов исследования разработана и внедрена в клиническую практику компьютерная программа расчета вероятности риска летального исхода – «NutriLet».

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины в дизайне проспективного одноцентрового когортного наблюдательного исследования. Используются клинические, лабораторные, статистические методы. Объект исследования – интегральные шкалы оценки

тяжести состояния APACHE II и SOFA; маркеры белково-энергетической недостаточности – альбумин, преальбумин, абсолютное количество лимфоцитов, расчетные индексы – NRI, PNI, MI, шкалы оценки риска развития белково-энергетической недостаточности – NRS-2002 и mNUTRIC, С-реактивный белок сыворотки крови. Предмет исследования – эффективность прогнозирования общей летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии на основе комплексной оценки маркеров белково-энергетической недостаточности – альбумина и преальбумина сыворотки крови, абсолютного количества лимфоцитов периферической крови, индексов NRI, PNI, MI, шкал NRS-2002, mNUTRIC, уровня С-реактивного белка сыворотки крови. Исследование одобрено на заседании этического комитета «Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выписка № 2411-22 из протокола заседания №11-22 от 28 ноября 2022 г.

Положения, выносимые на защиту

1. Маркеры развития синдрома белково-энергетической недостаточности, такие как шкалы mNUTRIC, NRS-2002, индексы MI и NRI наряду со шкалами APACHE II и SOFA могут выступать полноценными предикторами неблагоприятного клинического исхода у пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии.
2. Применение прогностических моделей, разработанных для пациентов смешанного, хирургического и терапевтического профиля на основе оценки основных маркеров белково-энергетической недостаточности, позволяет более точно определить риск развития летального исхода уже в первые сутки госпитализации пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.
3. Возраст пациента, а также шкалы mNUTRIC, NRS-2002, индекс MI и преальбумин сыворотки крови могут выступать полноценными предикторами неблагоприятного клинического исхода у пациентов

многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких.

4. Применение прогностической модели, разработанной на основе оценки ключевых маркеров белково-энергетической недостаточности, позволяет более точно определить риск развития летального исхода у пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные прогностические модели, разработанные на основе комплексной оценки маркеров БЭН и основных клинико-лабораторных данных пациента ОРИТ в критическом состоянии, используются в повседневной клинической практике в отделении реанимации и интенсивной терапии в АО «МСЧ Нефтяник» г. Тюмень, а также на базе бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» для прогнозирования развития летального исхода в ОРИТ.

Основные положения диссертационного исследования доложены на:

- V съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-запада» с участием медицинских сестер анестезистов и нейрошколы под руководством профессора А.Н. Кондратьева (г. Санкт-Петербург, 8 – 10 декабря 2022);
- XXII Межрегиональной научно-практической конференции «Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний» (г. Санкт-Петербург, 21 – 22 апреля 2023);
- XXI Съезде федерации анестезиологов-реаниматологов (г. Санкт-Петербург, 14 – 16 октября 2023);
- Региональной научно-практической конференции «Периоперационная нутритивная поддержка» (г. Тюмень, 19.12.2023);
- XXI Всероссийской научно-образовательной конференции, посвященной рекомендациям и индивидуальным подходам в анестезиологии и

реаниматологии (г. Геленджик, 16 – 19.05.2024).

По материалам работы оформлено 2 акта внедрения.

Личное участие автора в получении научных результатов

Личный вклад автора состоит в аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы, посвященной теме исследования. Автор лично принимал участие в отборе и скрининге пациентов, осуществлял наблюдение за включенными пациентами, проводил оценку первичных и вторичных точек исследования, а также самостоятельно выполнил статистическую обработку полученных данных. Автором выполнена апробация результатов, подготовка научных докладов и публикаций.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из которых 4 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (ВАК при Минобрнауки России). По результатам исследований оформлен патент № 2742519 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 33/68. Способ прогнозирования исхода болезни у терапевтических пациентов отделения реанимации: № 2020111911: заявлено 24.03.2020: опубликовано 24.03.2020 / А.О. Сивков, О.Г. Сивков. – 4 с.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 72 библиографических источника (6 отечественных и 66 зарубежных авторов). В диссертации содержатся 47 таблиц и 12 рисунков, находящихся в тексте.

ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии – основные звенья патогенеза

Определяющей характеристикой критического состояния является системная воспалительная реакция организма, метаболическая составляющая, которой принципиально отличается от адаптивных реакций при длительном голодании. Развитие ее обусловлено нейро-эндокринным и гуморальными каскадами реакций, которые запускают и формируют синдром гиперметаболизма – гиперкатаболизма [29]. Особая роль в патогенезе катаболического синдрома принадлежит макрофагам (моноцитам, купферовским клеткам, альвеолярным макрофагам) и микрофагам – нейтрофилам, активация которых сопровождается синтезом биологически активных соединений, изменяющим функцию эндотелия сосудов [12]. Активация системы комплемента ведет к вазодилатации и повышению проницаемости капилляров, секвестрацию жидкости в интерстиций и высвобождению хемоаттрактантов в окружающие ткани. Наиболее важная роль в развитии БЭН принадлежит биологически активным веществам (БАВ), таким как: фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), кахектин (TNF- β), гамма-интерферон и интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6) [29]. Выброс БАВ макрофагами в системный кровоток сопровождается развитием системной воспалительной реакции (СВР) и перестройки метаболизма во всем организме, суммирующим эффектом которой являются глюконеогенез, мышечный протеолиз и липолиз. Активация мышечного катаболизма происходит при непосредственном влиянии хемоаттрактантов на ферментативные системы синтеза и распада белка. Катаболические БАВ (глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , интерферон-гамма) активируют фактор транскрипции NF- κ B в ядре клетки и синтез энзимов

(атрогина-1 и др.), ускоряющих распад белка [71]. Прогрессирование катаболизма у пациентов в критическом состоянии приводит к снижению показателя тощей массы тела.

Изменения в метаболизме углеводов характеризуются развитием инсулинорезистентности и гипергликемии [41]. Провоспалительные цитокины усиливают выброс катехоламинов, глюкагона и кортизола, которые активируют гликогенолиз и глюконеогенез в печени для мобилизации глюкозы, выступающей в качестве основного источника энергии [59]. Белок становится одним из основных источников энергетического материала во время катаболической фазы критического состояния. В ответ на острое системное воспаление протеин в скелетных мышцах быстро метаболизируется, в результате чего происходит потеря мышечной массы тела, прогрессирует органная дисфункция и повышается летальность. Гиперкатаболизм сопровождается гиперазотемией и увеличением экскреции азота с мочой. У пациентов в критическом состоянии отрицательный азотистый баланс становится все более выраженным по мере уменьшения поступления энергетических субстратов [50]. Повышенный метаболизм аминокислот в печени напрямую связан с высокой скоростью продукции острофазовых белков, таких как С-реактивный белок, гаптоглобин и др., сопровождаясь увеличением концентрации креатинина, мочевины и аммиака в плазме крови [26].

На ранней стадии критического состояния (первые 36 часов) не жиры, а углеводы являются основным источником энергии, так как в митохондриях для преобразования одной молекулы жира в АТФ требуется значительно большее количество молекул кислорода [52; 65]. Гормоны стресса (адреналин, норадреналин, глюкагон) напрямую стимулируют синтез липазы, что приводит к гидролизу триглицеридов жировой ткани, которые затем высвобождаются в кровоток в виде жирных кислот и глицерина [20]. В критическом состоянии снижается способность клеток депонировать длинноцепочечные триглицериды из цитозоля в митохондрию. Накопление триглицеридов в клетке, ингибирование пируватдегидрогеназы и накопление пирувата и лактата приводит к развитию

внутриклеточного ацидоза.

1.2. Скрининг и оценка степени белково-энергетической недостаточности у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Имеющаяся тесная взаимосвязь между тяжестью БЭН и развивающимися осложнениями при различных заболеваниях обуславливает потребность в поиске надежных методов диагностики для ее своевременной коррекции и предотвращения необратимых дистрофических изменений в органах и системах. Скрининг и оценка параметров нутритивного статуса – один из важных компонентов в лечении пациента в критическом состоянии.

Раннее выявление пациентов с уже имеющейся БЭН или высоким риском ее развития является актуальной проблемой на сегодняшний день. По данным Европейского Общества Клинического Питания и Метаболизма (ESPEN) наиболее удобным шкалами, определяющими риск возникновения БЭН в ОРИТ являются – Nutrition Risk Screening-2002 (NRS-2002) и Nutrition Risk in the Critically ill (NUTRIC) [16]. Следует отметить, что эти шкалы существенно различаются между собой: в шкале NRS-2002 акцент делается на показатели, характеризующие питательный статус пациента – ИМТ, возможная потеря массы тела, характер питания, а в шкале NUTRIC – на показатели интегральной оценки тяжести состояния пациента, такие как APACHE II, SOFA. Шкала Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002) была разработана с использованием принципов доказательной медицины и рекомендована ESPEN для применения у всех госпитализированных пациентов, а также может быть первичным методом скрининга нутритивного статуса у пациентов ОРИТ [16]. Показатели шкалы NRS-2002 являются наиболее оптимальными для скрининга пациентов в критическом состоянии, поскольку учитывают как расстройства процесса питания, так и тяжесть основного заболевания или травмы [49]. Результаты такой оценки, по-видимому, могут быть использованы для прогнозирования летального исхода у пациентов в критическом состоянии [47].

В 2011 году Daren Heyland с соавторами представил шкалу под названием

«Nutrition Risk in the Critically Ill Score» (NUTRIC), которая исходно была апробирована на пациентах реанимационного профиля. Эта количественная шкала предназначена для оценки риска развития летального исхода у пациентов в критическом состоянии и позволяет определить группу пациентов, которым с наибольшей вероятностью будет полезна агрессивная нутритивная терапия [30]. В связи с тем, что в большинстве стационаров определение концентрации ИЛ-6 в плазме крови технически невозможно, Rahman A. с соавторами в 2016 г. предложили модифицированную шкалу mNUTRIC, не требующую определения уровня ИЛ-6, где оценка ≥ 5 баллов связана с худшим клиническим исходом [58]. Тяжесть СВР и основного заболевания коррелирует с течением БЭН, а также увеличивает продолжительность пребывания в стационаре [66; 70]. По оценкам Rahman A. с соавторами смертность увеличивается в 1,4 раза на каждое повышение в 1 балл по шкале mNUTRIC. Более высокие значения по шкале mNUTRIC были в значительной степени связаны с более высокой 6-месячной летальностью ($p < 0,001$) [58]. Одним из очевидных преимуществ шкал NUTRIC и mNUTRIC является их применимость в ситуациях, когда пациенты не могут ответить на вопрос врача, будучи седатированными и/или на длительной ИВЛ.

В одноцентровом проспективном исследовании Audrey Machado Dos Reis с соавторами оценивали прогностическую ценность по показателю клинического исхода шкал mNUTRIC и NRS-2002 как отдельно, так и в комплексе у пациентов реанимационного профиля. У пациентов с высоким риском БЭН шанс развития летального исхода увеличивался в 2 раза (ОШ = 2,29; 95%ДИ 1,42–3,68; $p = 0,001$). При прогнозировании летального исхода с помощью ROC-анализа площадь под кривой для шкалы mNUTRIC составила 0,693, для NRS-2002 – 0,645, а при их совместном использовании – 0,666, то есть шкалы имели практически идентичную прогностическую ценность [39]. В 2019 г. Mariane Kubiszewski Coruja R.D. с соавторами также не выявили преимуществ ни одной из шкал [44]. На сегодняшний день нет единого мнения о том, какая из современных шкал является эталоном оценки риска развития БЭН и может более точно прогнозировать развитие летального исхода [22].

1.3. Лабораторные маркеры белково-энергетической недостаточности у пациентов в критических состояниях

К лабораторным маркерам, применяемым для оценки питательного статуса у пациентов в критических состояниях, относят абсолютное число лимфоцитов в периферической крови и концентрации ряда белков в плазме крови – общий белок, альбумин, трансферрин и преальбумин. Некоторые авторы считают, что эти лабораторные показатели отражают степень, либо тяжесть БЭН и могут быть тесно связаны с прогнозом исхода заболевания [17].

Общий белок включает высокомолекулярные азотистые соединения и является наиболее простым и доступным маркером для оценки нутритивного статуса. Снижение данного показателя может свидетельствовать не только о наличии БЭН, но и служить косвенным признаком нарушения обмена углеводов, жиров, а также заболеваний печени, поджелудочной железы и почек. Тем не менее, данный параметр имеет низкую чувствительность и специфичность, что может быть обусловлено повышением фракции глобулинов вследствие разнообразных причин или дегидратации [2].

Основное значение при оценке нутритивного статуса придают альбумину сыворотки крови. Альбумин синтезируется печенью и имеет период полураспада около 20 дней. Это основной белок плазмы крови, однако, большая часть альбуминового пула находится вне сосудов и лишь меньшая относительно постоянная – в сосудистом русле. Альбумин является одним из основных антиоксидантных белков, связываясь с такими молекулами как билирубин, гомоцистеин, предотвращает перекисное окисление липидов. При сепсисе каскад гуморальных реакций приводит к значительному повышению уровня медиаторов воспаления, что сопровождается увеличением проницаемости сосудов и капиллярной утечкой, которая в свою очередь ведёт к накоплению жидкости в интерстиции, потерям протеинов и отёкам. В такой ситуации из-за транскапиллярного выхода и нарушения синтеза альбумина печенью часто развивается тяжелая гипоальбуминемия, вызывающая снижение внутрисосудистого коллоидно-осмотического давления, что ещё больше

нарушает баланс вне и внутрисосудистого объёмов жидкости [28]. Низкая концентрация альбумина в плазме может свидетельствовать о длительном предшествующем белковом дефиците, а также позволяет верифицировать пациентов повышенного риска развития летального исхода. В недавнем исследовании было показано, что при поступлении в ОРИТ сывороточный альбумин $\leq 2,45$ г/дл ассоциировался со снижением выживаемости на 63,4%, а уровень сывороточного альбумина $\leq 1,45$ г/дл – на 76,4% [37]. В другом исследовании, в котором участвовало 5779 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, низкий уровень альбумина крови был выделен в качестве независимого предиктора увеличения смертности (ОШ 2,58; 95% ДИ 2,12–3,14; $p < 0,001$) [27].

Трансферрин относится к транспортным белкам крови, имеет короткий период полужизни, всего 7–8 дней. Связывая железо в плазме, он передает его клеткам-мишеням, синтезирующим гем и железосодержащие ферменты. Главным местом синтеза трансферрина является печень, однако его могут синтезировать также лимфоциты, клетки мышц, головного мозга и молочных желез. Незначительная часть пула находится во внесосудистом пространстве, а быстрый синтез белка в печени делает его важным маркером ранней диагностики БЭН [13]. Эффективность применения трансферрина для оценки висцерального пула белка может быть ограничена при наличии железодефицитной анемии, которая вызывает компенсаторное увеличение концентрации трансферрина в сыворотке крови даже в условиях белкового дефицита. По уровню содержания сывороточного трансферрина можно диагностировать не только степень белкового истощения, но и выявить группы пациентов повышенного риска развития БЭН, к которым следует относить лиц с содержанием трансферрина в сыворотке крови менее 1,75 г/л [54].

Использование концентрации транстиретаина (преальбумина) в плазме крови является более удобным инструментом для оценки эффективности нутритивной терапии. Преальбумин синтезируется исключительно гепатоцитами, скорость его синтеза зависит от наличия субстрата и функционального состояния гепатоцитов.

Преальбумин подвергается катаболизму в почках, период его полураспада составляет всего 2–3 дня, со скоростью разрушения около 650 мг в сутки. Если снижение уровня транстиретина при системно-воспалительной реакции всегда говорит о тяжелой БЭН [13], то снижение уровня других острофазовых белков может быть обусловлено, как купированием этого синдрома, так и нарастанием самой БЭН вследствие дефицита субстратов для их синтеза. В этих случаях снижение концентрации преальбумина является не только следствием уменьшения поступления аминокислот, но и результатом увеличения энергетических потребностей организма при развитии системной воспалительной реакции [32]. Преальбумин может выступать в качестве маркера печеночной недостаточности при первичном поражении печени – циррозе или вторичном – при тяжелой сердечной недостаточности [13]. Его уровень также может снижаться при тяжелых хронических воспалительных заболеваниях, поражающих различные органы и системы. Концентрация транстиретина при поступлении в стационар может быть снижена в результате БЭН, заболевания печени, тяжелой системно-воспалительной реакции, декомпенсации хронических заболеваний. Существует ряд исследований, в которых уровень преальбумина при поступлении в стационар, определен в качестве независимого предиктора летального исхода. В исследовании, опубликованном Madoka Akashi в 2019 г., у 186 пациентов с хронической сердечной недостаточностью определяли уровень преальбумина крови спустя 24 часа после поступления в ОРИТ в качестве маркера БЭН. Многофакторный анализ с учетом тяжести сердечной недостаточности показал, что преальбумин менее 14,0 мг/дл независимо связан с более высоким показателем летальности пациентов (ОШ 4,79; 95% ДИ 1,89–12,2; $p = 0,001$) [54]. С помощью ROC-анализа (площадь под кривой ROC: 0,722, чувствительность – 71,0%; специфичность – 69,7%; $p < 0,001$) было показано, что концентрация этого белка эффективно предсказывает вероятность летального исхода в течение среднего периода наблюдения – 276 дней. В другом одноцентровом ретроспективном нерандомизированном исследовании, в которое вошли 926 пациентов ОРИТ, было показано, что концентрация преальбумина при

поступлении в стационар не ассоциируется с внутрибольничной летальностью и длительностью пребывания в стационаре, а вот скорость его снижения среди умерших была существенно выше – 1,3 мг/дл/сутки, по сравнению с выжившими 0,7 мг/дл/сутки [46].

Среди общедоступных маркеров, отражающих выраженность системной воспалительной реакции наиболее распространенным является С-реактивный белок [7]. Известно, что он коррелирует со степенью воспаления как у хирургических, так и у терапевтических пациентов и может выступать в качестве независимого предиктора летального исхода [72]. В исследовании Osman Ekinçi с соавторами были проанализированы 397 пациента, разделенных на группы по исходам лечения. Первая группа – выжившие, вторая – умершие пациенты. СРБ во 2-й группе был значительно выше, чем в первой, что ярко демонстрирует его прогностическую значимость [62]. Высокий уровень СРБ имеет прямую корреляцию с фактом развития БЭН [40].

Тяжесть БЭН может быть оценена также по состоянию иммунной системы. К показателям, отражающим иммунный статус, относят абсолютное содержание лимфоцитов в крови. Установлено, что уменьшение абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови может характеризовать выраженность супрессии иммунной системы [4]. Ряд исследований указывает на то, что низкий уровень лимфоцитов периферической крови может являться прогностическим критерием летального исхода у пациентов с онкологическими заболеваниями [24; 38; 57]. Прельщает простота его определения, однако данный показатель обладает низкой чувствительностью для определения клинического эффекта нутритивной поддержки [31].

1.4. Специальные индексы, оценивающие тяжесть белково-энергетической недостаточности

В качестве отдельного диагностического метода может использоваться подход, предложенный еще в 80-х годах прошлого века Vuzby G.P. с соавторами – расчетные индексы, и в частности, Nutritional risk index (NRI) [31]. В 1984 г.

Onodera с соавторами модифицировали индекс Vuzby и предложили использовать Prognostic nutritional index – PNI [56]. Прогностическая эффективность PNI доказана у прооперированных онкологических пациентов [48]. Кроме того, определено, что более низкий показатель PNI связан с худшими клиническими исходами при онкологических заболеваниях кишечника [65], поджелудочной железы [35], молочной железы [43], легких [51], мочевого пузыря [11]. В исследовании Joshua B. Cadwell с соавторами отмечено, что PNI является независимым предиктором послеоперационной 6-месячной летальности [11]. Разработанный в 1985 г. Маастрихтский индекс питания (Maastricht Index), при расчете которого учитывается концентрация сывороточного альбумина, преальбумина, абсолютное значение лимфоцитов и идеальная масса тела, позволяет верифицировать БЭН с чувствительностью 93% и специфичностью 94% [64].

При оценке тяжести состояния больных в ОРИТ чаще всего используются шкалы Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) и Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Шкала APACHE II, разработанная в 1985 г., отражает выраженность сдвигов в основных системах гомеостаза у пациентов в критическом состоянии [8]. Шкала SOFA – это простой, но эффективный метод оценки тяжести полиорганной дисфункции, регулярное использование ее позволяет отслеживать и лучше понимать динамику течения заболевания [63]. Недостатком этих шкал является отсутствие в их составе параметров, позволяющих оценивать БЭН [30].

В 2020 году были опубликованы результаты исследования, в котором приняли участие 1990 пациентов ОРИТ. Целью этой работы было выявить лучший предиктор летального исхода среди шкал APACHE II, SOFA и mNUTRIC. В результате шкала APACHE II продемонстрировала чувствительность 89,9% и специфичность 97,6% (AUC 0,983), SOFA – 90,1% и 96,6% (AUC 0,986), mNUTRIC – 97,2% и 74,0% (AUC 0,938), соответственно. По такому параметру как потребность пациента ОРИТ в ИВЛ шкала APACHE II продемонстрировала чувствительность 93,4% и специфичность 89,7% (AUC 0,966), SOFA – 90,5% и

95,8% (AUC 0,976) и mNUTRIC – 92,3% и 76% (AUC 0,901), соответственно. В результате авторы сделали вывод о том, что шкала mNUTRIC, несмотря на более низкую специфичность, сопоставима по силе прогностической способности со шкалами APACHE II и SOFA [15].

В исследовании Cheng Y.L. индекс PNI показал себя независимым предиктором, предсказывающим общую смертность и смертность от кардиальных причин у пациентов с сердечной недостаточностью [55]. Кроме этого PNI продемонстрировал хорошую прогностическую способность по показателю внутрибольничной летальности при инфекционном эндокардите [33] и Covid-19 [63]. В 2006 году Mehmet A. Kuzu с соавторами проводили оценку недостаточности питания пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства. Частота развития БЭН по индексам MI и PNI были сопоставимы – 67,4% и 63,5%, соответственно, с риском летального исхода 2,81 (95%ДИ 0,79–9,95) и 2,3 (95% ДИ 1,43–3,71), соответственно. При проведенном в дальнейшем ROC-анализе площадь под кривой составила 0,671 для MI и 0,66 для PNI [53]. В исследовании Liu G et al. проводили поиск предикторов летального исхода у пациентов с COVID-19. В результате пациенты с высоким риском развития БЭН по шкале NRS-2002 и индексу NRI, имели наиболее высокую смертность и более длительное пребывание в стационаре [14]. В другом похожем исследовании 2021 г., такие маркеры БЭН как шкалы mNUTRIC и NRS-2002 были предикторами летального исхода у пациентов с вирусной пневмонией [42].

1.5. Маркеры белково-энергетической недостаточности у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких

Пациенты в критическом состоянии находятся в группе высокого риска развития БЭН, особенно при проведении длительной ИВЛ, так как они лишены возможности естественного полноценного питания вследствие интубации трахеи. По данным многоцентровых исследований, начало нутритивной поддержки в первые 48 часов от момента поступления пациента в ОРИТ, сопровождается

сокращением длительности пребывания в стационаре, продолжительности ИВЛ, а также более низкой летальностью [9; 19]. Проведенный мета-анализ, включающий 19 исследований и 4616 пациентов с Covid-19, показал, что низкие концентрации транстиретина в сыворотке крови связаны с тяжестью течения заболевания и смертностью [72]. В 2017 году Kalaiselvan M.S. et al, провели проспективное обсервационное исследование с участием 678 пациентов на длительной ИВЛ для выявления риска БЭН. Авторами было показано, что пациенты с баллом по шкале mNUTRIC ≥ 5 значительно дольше находились в ОРИТ ($9 \pm 4,2$ против $7,8 \pm 5,8$ суток) ($p < 0,01$), а также имели более высокий риск развития летального исхода (41,4% против 26,1%) ($p < 0,01$). Значение mNUTRIC ≥ 5 баллов предсказывало смертность с площадью под кривой 0,582 (95% ДИ 0,535–0,628) [34]. В недавнем многоцентровом ретроспективном исследовании проведена оценка валидности шкалы mNUTRIC у 737 пациентов на длительной ИВЛ. Пациенты были разделены на группы с оценкой по шкале APACHE II ≥ 25 баллов, mNUTRIC ≥ 5 балла, ИВЛ ≥ 72 часа, неудачное отлучение от ИВЛ, летальный исход, а также пациенты с оценкой по шкалам APACHE II < 25 , mNUTRIC < 5 балла, ИВЛ < 72 часа, удачное отлучение от ИВЛ, выжившие. Было выявлено, что балл более 4,5 по шкале mNUTRIC предсказывал летальный исход с площадью под кривой – 0,67 (95% ДИ 0,57–0,7), с чувствительностью 68% и специфичностью 54,8%; оценка более 4,5 баллов также имела определенную ценность для прогнозирования неудачного отлучения от ИВЛ с площадью под кривой 0,64 (95% ДИ 0,56–0,71), чувствительностью 68% и специфичностью 55,3%; балл ≥ 5 предсказывал длительность ИВЛ более 72 часов с площадью под кривой 0,56 (95% ДИ 0,51–0,6) с чувствительностью 62,7 и специфичностью 31% [67].

Резюме. Таким образом, можно сделать вывод о том, что ключевые маркеры синдрома БЭН могут выступать предикторами летального исхода у пациентов в критическом состоянии. На сегодняшний день до конца не ясна их прогностическая ценность, особенно в сравнении с общеизвестными шкалами тяжести состояния пациентов, такими как APACHE II, SOFA и др.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования, клиническая характеристика больных

Выполнено проспективное одноцентровое когортное наблюдательное исследование в период с 01.02.2022 по 01.02.2024 года на базе ОРИТ АО МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень). В исследование включены 176 пациентов (женщин – 89, мужчин – 87). С хирургическим диагнозом – 110 (62,5%), с терапевтическим диагнозом – 66 (37,5 %).

Критерии включения (обязательное наличие всех критериев):

- Возраст от 18 до 80 лет;
- Экстренная госпитализация в ОРИТ;
- Длительность лечения в ОРИТ более 24 часов;
- Пациент доступен вербальному контакту или есть возможность получить ответы у родственников пациента;
- Длительность ИВЛ более 48 часов для субпопуляции пациентов на длительной ИВЛ.

Критерии исключения (достаточно наличие 1 критерия):

- Шкала комы Глазго менее 13 баллов;
- Беременность;
- Наличие онкологического заболевания в терминальной стадии.

Критерии невключения:

- Невозможность получить необходимую информацию для проведения оценки по шкалам у пациента или его законных представителей;
- Остро возникшие в ходе лечения сердечно-сосудистые события (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тампонада сердца, фатальные нарушения ритма).

В первые сутки пребывания в ОРИТ проводилась оценка нутритивного статуса с использованием клиничко-лабораторных (абсолютное содержание лимфоцитов крови) и биохимических (преальбумин, альбумин, С-реактивный

белок) показателей. Выполнялся расчет так называемых «нутритивных индексов» (Nutritional Risk Index (NRI); Maastricht Index(MI); The Prognostic Nutritional Index (PNI)) и шкал оценки нутритивного статуса (Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002); Modified Nutrition Risk in the Critically Ill (mNUTRIC)). Степень тяжести состояния пациента определяли с помощью шкал Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) и Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Первичные конечные точки исследования:

- Общая летальность в ОРИТ.

Вторичные конечные точки исследования:

- 28-суточная летальность в ОРИТ.

Пациенты были разделены на 3 основные группы. В 1-ю (смешанную) группу вошли все пациенты ОРИТ, включенные в исследование. Во вторую группу вошли пациенты ОРИТ хирургического профиля, в третью – терапевтического профиля. Далее были выделены группы пациентов смешанного, хирургического и терапевтического профиля, находившиеся на длительной ИВЛ – группы 4,5 и 6 (Рисунок 1).

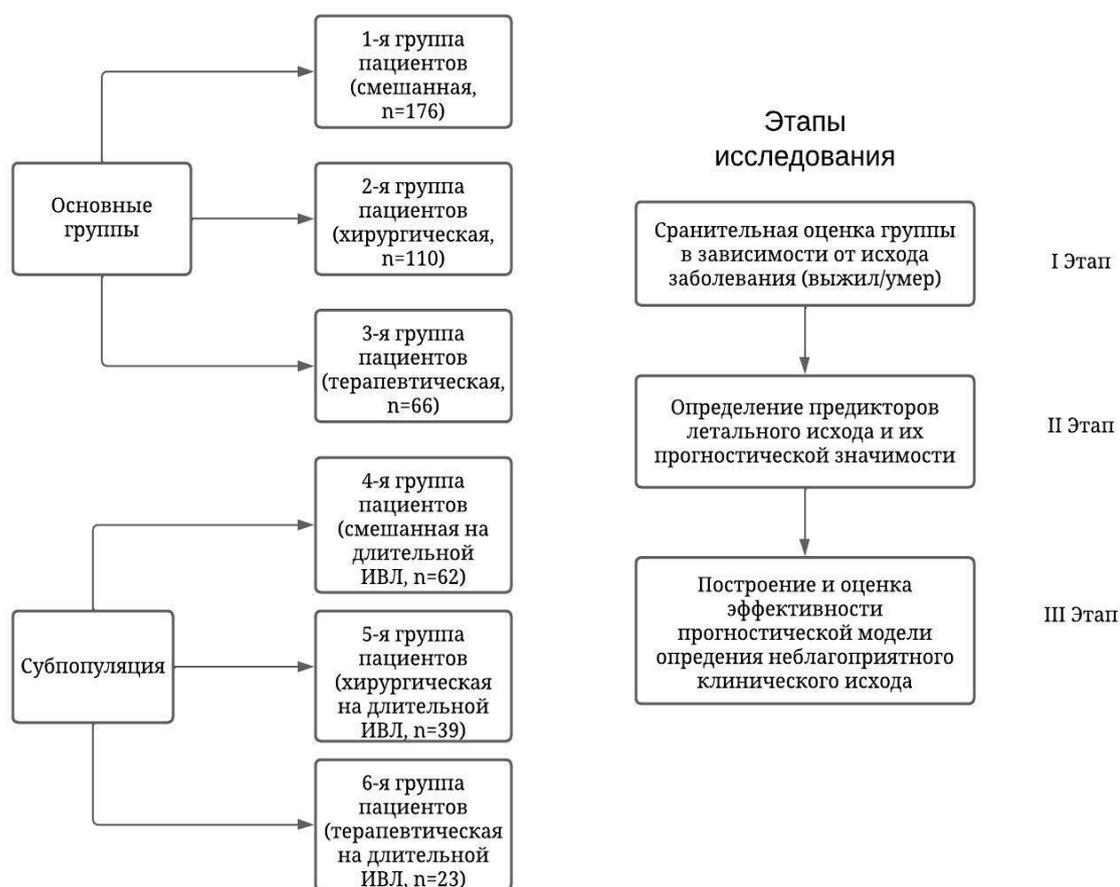


Рисунок 1 – Общая схема формирования исследуемых групп и основных этапов исследования

Нозологические формы заболеваний пациентов ОРИТ представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Нозологические формы заболеваний в хирургической и терапевтической группах

Хирургическая группа (n = 110)	n (%)	Диагноз терапевтической группы (n = 66)	n (%)
Острый панкреатит	27 (15,3)	Декомпенсация ХСН	19 (28,8)
Острый перитонит	24 (13,6)	Внебольничная пневмония	17 (25,7)
Флегмона мягких тканей	7 (4)	Декомпенсация цирроза печени	10 (15,1)
ОКН	15 (8,5)	Делирий	4 (6)
Медиастинит	1 (0,6)	ХОБЛ	2 (3)

Продолжение Таблицы 1

ЖКК	15 (8,5)	Анафилактический шок	1 (1,5)
Мезентеральная ишемия кишечника	3 (1,7)	ДЭП	8 (12,1)
Гнойный холангит	5 (2,8)	Эпилепсия (статус)	1 (1,5)
Острый холецистит	1 (0,6)	ОПП	2 (3)
Артериальный тромбоз конечностей	2 (1,1)	Отравление суррогатами алкоголя	2 (3)
Пневмоторакс	1 (0,6)	–	–
Инфекционные заболевания мочеполовой системы (уросепсис)	9 (5,1)	–	–
Примечание: ОКН – острая кишечная непроходимость; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия; ОПП – острое почечное повреждение.			

Варианты хирургического лечения пациентов ОРИТ представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Варианты хирургического лечения пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Нозология	Вариант хирургического лечения	n (%)
Острый панкреатит, n = 27	Лапароскопическое дренирование брюшной полости	19 (70,4)
	Консервативная терапия	8 (29,6)
Острый перитонит, n = 24	Лапароскопия, санация брюшной полости	6 (25)
	Срединная лапаротомия, санация брюшной полости	18 (75)
Флегмона мягких тканей, n = 7	Вскрытие флегмоны	7 (100)

Продолжение Таблицы 2

ОКН, n = 15	Лапароскопия, рассечение спаек	5 (33,3)
	Лапаротомия, резекция участка кишки	10 (66,7)
Медиастинит, n = 1	Торакоскопия, дренирование плевральной полости	1 (100)
ЖКК, n = 15	Консервативная терапия	6 (40)
	Легирование варикозных вен пищевода	3 (20)
	Аргонплазменная коагуляция источника кровотечения	5 (33,3)
	Лапаротомия, резекция желудка	1 (6,7)
Мезентериальная ишемия кишечника, n = 3	Лапаротомия, резекция участка кишки	3 (100)
Гнойный холангит, n = 5	Лапароскопическая холецистэктомия	5 (100)
Острый холецистит, n = 1	Лапароскопическая холецистэктомия	1 (100)
Артериальный тромбоз конечностей, n = 2	Тромбэктомия	2 (100)
Пневмоторакс, n = 1	Дренирование плевральной полости	1 (100)
Инфекционные заболевания мочеполовой системы (уросепсис), n = 9	Люмботомия	4 (44,4)
	Установка стента в мочеточник	3 (33,3)
	Наложение нефростомы	1 (11,1)
	Нефрэктомия	1 (11,1)
Примечание: ОКН – острая кишечная непроходимость; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение.		

Структура летальности пациентов ОРИТ представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Структура летальности пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Причина смерти	Хирургический профиль (n = 26)	Терапевтический профиль (n = 30)
СПОН, n (%)	24 (92,3)	9 (30)
ИБС, n (%)	0	3 (10)
ИЭ, n (%)	0	1 (3,3)
Цирроз печени, n (%)	0	5 (16,7)
Пневмония, n (%)	2 (7,7)	9 (30)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	0	1 (3,3)
Острое почечное повреждение, n (%)	0	2 (6,7)

Примечание: СПОН – синдром полиорганной недостаточности; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИЭ – инфекционный эндокардит.

2.2. Маркеры белково-энергетической недостаточности и оценка тяжести состояния пациентов

Для определения показателей гемоглобина (г/л), гематокрита (%), тромбоцитов (тыс. в мкл), лейкоцитов (10^9), лимфоцитов (%) использовали клинический метод – общий анализ крови.

Общий анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе «Cell-Dyn Ruby» («Abbott», США).

Биохимические показатели, такие как преальбумин, альбумин, С-реактивный белок сыворотки крови, определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «BS-800» («Mindray», Китай).

Также всем пациентам определяли такие показатели как рН, бикарбонат, калий, натрий в венозной крови и PaO_2 , $PaCO_2$ в артериальной и венозной крови. Для оценки эффективности газообмена использовался индекс артериальной оксигенации, рассчитанный по отношению: PaO_2/FiO_2 . Данные параметры определяли анализатором газов крови и электролитов «Easystat» фирмы «Medica Corp.», США.

Для определения риска развития синдрома белково-энергетической

недостаточности применяли шкалы Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002) и Modified Nutrition Risk in the Critically Ill (mNUTRIC) (Таблицы 4 и 5).

Таблица 4 – Шкала Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002)

Блок 1. Первичная оценка			
1	Индекс массы тела менее 20,5	Да	Нет
2	Больной потерял массу тела за последние 3 месяца	Да	Нет
3	Имеется недостаточное питание за последнюю неделю	Да	Нет
4	Состояние больного тяжелое (или находится в отделении реанимации и интенсивной терапии)	Да	Нет
Если при Первичной оценке все ответы “НЕТ”, то повторный скрининг проводится через неделю. Если при Первичной оценке хотя бы на один вопрос есть ответ “ДА”, то следует перейти к блоку 2.			
Блок 2. Финальная оценка			
Питательный статус			
1 балл	Потеря массы тела более 5% за последние 3 месяца или потребление пищи в объеме 50–75% от нормальной в предшествующую неделю		
2 балла	Потеря массы тела более 5% за последние 2 месяца или ИМТ 18,5–20,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 25–60% от нормальной потребности в предшествующую неделю		
3 балла	Потеря массы тела более 5% за последний месяц (более 15% за 3 месяца) или ИМТ менее 18,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 0–25% от нормальной потребности в предшествующую неделю		
Тяжесть заболевания – повышенные потребности в нутриентах			
1 балл	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет		
2 балла	Радикальная абдоминальная хирургия, инсульт, тяжелая пневмония, гемобластоз		
3 балла	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (APACHE II > 10 баллов)		
Если возраст больного 70 лет и более, то необходимо добавить ещё один балл к общей сумме. Полученные баллы суммируются. Если сумма баллов <i>более 3</i> – высокий риск белково-энергетической недостаточности, требующий формирования индивидуальной программы нутритивной поддержки. Если сумма баллов <i>менее 3</i> – повторный скрининг каждую неделю.			

Таблица 5 – Шкала Modified Nutrition Risk in the Critically Ill (mNUTRIC)

Параметр	Результат	Баллы
Возраст, лет	< 50	0
	50–75	1
	> 75	2
APACHE II, балл	< 15	0
	15–20	1
	20–28	2
	> 28	3
SOFA, балл	< 6	0
	6–10	1
	> 10	2
Сопутствующие заболевания	0–1	0
	> 2	1
Количество дней до госпитализации в отделение интенсивной терапии	< 1	0
	> 1	1
0–4 баллов – низкий риск белково-энергетической недостаточности		
5–9 баллов – высокий риск белково-энергетической недостаточности; именно группа высокого риска наиболее вероятно положительно ответит на активную нутритивную поддержку.		

В качестве индексов, оценивающих нутритивный статус, использовали NRI, PNI, MI. Ниже приведена формула расчета NRI (Формула 1)

$$\text{NRI} = 1,519 \times \text{альбумин сыворотки крови (г/л)} \times \text{(актуальная масса тела (кг) / идеальная масса тела (кг))} \quad (1)$$

Значения NRI трактуют следующим образом: NRI > 97,5 – белково-энергетической недостаточности нет; NRI от 83,5 до 97,5 – средняя степень БЭН; NRI < 83,5 – тяжелая степень БЭН. Далее приводится формула расчета PNI (Формула 2)

$$\text{PNI} = 10 \times \text{альбумин сыворотки крови (г/дл)} + 0,005 \times \quad (2)$$

× абсолютное число лимфоцитов в периферической крови (тыс. в мкл)

Критическим для показателя PNI является значение $\leq 45,5$, которое следует рассматривать как показание к неотложной инициации нутритивной поддержки. Далее приводится пример расчета MI (Формула 3)

$$MI = 20,68 - (0,24 \times \text{альбумин сыворотки крови (г/л)}) - (19,21 \times \text{преальбумин сыворотки крови (г/л)}) - (1,86 \times \text{абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови (10}^6\text{/л)}) - (0,04 \times \text{идеальная масса тела, (кг/м}^2\text{)}) \quad (3)$$

Если $MI > 0$ – у пациента имеется белково-энергетическая недостаточность; при значениях $MI \leq 0$ – белково-энергетической недостаточности нет. ИМТ рассчитывался по Формуле 4.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по Формуле (4)

$$ИМТ = \text{Масса тела (кг)} / (\text{рост (м}^2\text{)}) \quad (4)$$

Интерпретация значений ИМТ представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Интерпретация значений индекса массы тела

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и ростом
16 и менее	Выраженный дефицит массы
16–18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5–25	Норма
25–30	Избыточная масса тела (предожирение)
30–35	Ожирение первой степени
35–40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

Расчет идеальной массы тела осуществляли методом Devine (Формула 5)

$$\text{Идеальная масса тела (метод Devine)} = k + 2,3 \times (0,394 \times \text{Рост (см)} - 60), \quad (5)$$

где $k = 50$ (для мужчин), $45,5$ (для женщин).

Для оценки тяжести критического состояния использовали шкалу Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) (Таблица 7).

Таблица 7 – Шкала Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Показатель	Баллы								
	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4
Температура (ректальная), С°	≥ 41	39–40,9	–	38,5–38,9	36,6–38,4	34–35,9	32–32,9	30–31,9	≤ 29,9
Среднее АД, мм рт. ст. ($AD_{ср} = 2AD_{диаст.} + AD_{сист.} / 3$)	≥ 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 $A-aDO_2 = (FiO_2 \times 713) - PaCO_2 - PaO_2$	≥ 500	350–499	200–349	–	< 200	–	–	–	–
$FiO_2 < 50\%$, учитывать только PaO_2	–	–	–	–	> 70	61–70	–	55–60	< 55
pH 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	< 7,5
HCO_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	–	–

Продолжение Таблицы 7

Гематокрит, %	≥ 60	–	50–59,9	46–49,9	30–45,9	–	20–29,9	–	< 20
Лейкоциты, /мм ³ × 1000 клеток	≥ 40	–	20–39,9	15–19,9	3–14,9	–	1–2,9	–	–
Неврологический статус по шкале комы Глазго	3	4–6	7–9	13–15	–	–	–	–	–
Шкала оценки возраста									
Показатель	Баллы								
	0	+ 2	+ 3	+ 5	+ 6				
Возраст, лет	До 44	45–54	55–64	65–74	Более 75				
<p>Баллы добавляют при наличии следующих сопутствующих заболеваний:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (> 40 мм рт. ст.); • Хронический диализ; • Иммунодефицит; <p>При наличии сопутствующих заболеваний к общему количеству баллов прибавляют по 5 баллов — для неоперированных пациентов и для пациентов после экстренных оперативных вмешательств, и по 2 балла для пациентов после плановых оперативных вмешательств.</p>									
Интерпретация результатов									
Итоговый балл	0–9	10–14	15–19	20–24	25–29	30–34	35		
Летальность, %	4	6	20	25	45	65	85		

Для оценки тяжести органной дисфункции использовали шкалу The Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA) (Таблица 8).

Таблица 8 – Шкала The Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA)

Оценка	Показатель	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 (мкмоль/л)	20–32	33–101	102–204	> 204	
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	АД _{сред.} < 70 мм рт. ст.	Допамин < 5 мкг/кг/мин или Добутамин (любая доза)	Допамин > 5 мкг/кг/мин или Адреналин ≤ 0,1 мкг/кг/мин или Норадреналин ≤ 0,1 мкг/кг/мин	Допамин > 15 мкг/кг/мин или Адреналин > 0,1 мкг/кг/мин или Норадреналин > 0,1 мкг/кг/мин	
Центральная нервная система	Балл по Шкале ком Глазго	13–14	10–12	6–9	< 6	
Почки	Креатинин (мкмоль/л) или олигурия	110–170	171–299	300–400 или < 500 мл/сутки	> 440 или < 20 мл/сутки	
Интерпретация результатов						
Итоговый балл	0–6	7–9	10–12	13–14	15	15–24
Летальность, %	< 10	15–20	40–50	50–60	> 80	> 90

2.3. Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов выполнена пакетом программ Statistical Package for the social Sciences – IBM SPSS Statistics 21. Проверка нормальности распределения определена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$) и Шапиро-Уилка (при $n \leq 50$). В случае $p < 0,05$ – распределение признавалось отличным от нормального, при $p > 0,05$ – распределение признавалось нормальным. Результаты при нормальном распределении представлены средним значением со среднеквадратическим отклонением $M \pm SD$ (95% ДИ) (M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонений) (95% ДИ – доверительный интервал). Распределение отличное от нормального представлено медианой с размахом в виде 25 и 75 перцентилей. Для сравнения качественных величин был использован показатель χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера. При анализе количественных величин при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента. При анализе количественных величин при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манн-Уитни. С целью определения предикторов летального исхода в зависимости от показателей использовалась однофакторная и многофакторная бинарная логистическая регрессия. Соответствующие предикторы для проверки гипотезы включались в модель путем последовательного ввода для однофакторной бинарной логистической регрессии и обратным критерием Вальда для многофакторной логистической регрессии (Формула 6). Оценка качества прогнозируемой модели проводилась с помощью Receiver operating characteristic (ROC-анализ). Качество прогнозирования показателя считалось «хорошим» в диапазоне значений Area under the curve (AUC) от 0,7 до 0,8; «очень хорошим» в диапазоне от 0,8 до 0,9; «отличным» в диапазоне более 0,9. Предикторы 28-суточной летальности определялись регрессией Кокса. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Уравнение логистической регрессии рассчитывалось по Формуле (6):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, z = a_0 + a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + \dots + a_n \times x_n, \quad (6)$$

где P – риск развития летального исхода в долях единицы;

e – число Эйлера (математическая константа $\approx 2,718$);

z – показатель степени в логистической регрессии;

a_0 – константа;

$a_1 \times x_n$ – коэффициенты регрессии;

x – независимые показатели (факторы).

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ, КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

3.1. Характеристика основных демографических, клинических и лабораторных показателей в смешанной группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

На первом этапе исследования был проведен анализ ряда клинических и лабораторных показателей в группе 1, куда были включены пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии терапевтического и хирургического профиля. Общее количество пациентов в 1-й группе составило 176 человек. Основные клинико-лабораторные и демографические характеристики пациентов данной группы в 1-е сутки пребывания в ОРИТ представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Некоторые демографические и основные клинико-лабораторные характеристики 1-й группы пациентов в 1-е сутки поступления

Показатель (n = 176)	Значение
Возраст, лет	62 (46,5; 74)**
Пол, мужчины / женщины, % (n = 87/89)	49,4 / 50,6
ИМТ, кг/м ²	25,34 (22,55; 29,8)**
APACHE II, баллы	11 (7; 16)**
SOFA, баллы	3 (1; 5)**
NRS-2002, баллы	4 (3; 5)**
mNUTRIC, баллы	2 (1; 4)**
С-реактивный белок, мг/л	74,8 (17,05; 168)**
Преальбумин, мг/дл	26,2 (15,1; 40,7)**

Продолжение Таблицы 9

Альбумин, г/л	32 (30,4–33)*
NRI, значение	102,6 (93,5; 116)**
MI, значение	3,3 (– 0,15; 6,3)**
PNI, значение	38 (36,5–40)*
Абсолютное количество лимфоцитов, тыс. в мкл	1,11 (0,72; 1,67)**
Профиль: терапевтический/хирургический (66 / 110), %	37,5 / 62,5
Пациенты на ИВЛ (n = 120), %	68,2
Пациенты без ИВЛ (n = 56), %	31,8
Общая летальность в ОРИТ (n = 56), %	31,8
Примечание: * – M (95%ДИ); ** – Me (Q ₁ ; Q ₃)	

Средний возраст пациентов представленной группы составил 62 (46,5; 74) года. Процентное соотношение мужчин и женщин оказалось сопоставимым 49,4 / 50,6%. Доля пациентов, которым проводили ИВЛ, составила 68,2%. В среднем при оценке тяжести состояния пациенты набирали по шкале APACHE II – 11 (7; 16) баллов, по шкале SOFA – 3 (1; 5) балла.

3.2. Сравнительная характеристика основных демографических, клинических и лабораторных показателей у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии терапевтического и хирургического профиля

В дальнейшем пациенты были разделены на группы в зависимости от вида основного патологического процесса. Демографические и клинико-лабораторные показатели пациентов 2-ой группы (хирургический профиль) и 3-ей группы (терапевтический профиль) в 1-е сутки пребывания в ОРИТ представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Основные характеристики пациентов 2 и 3 группы

Параметр	Группа 2 (n = 110)	Группа 3 (n = 66)	p
Возраст, лет	59,33 (55,95–62,7)	61,6 (57,62–65,71)	0,4*
Пол, мужчины / женщины, %	(n = 56 / 54) 50,9 / 49,1	(n = 31 / 35) 47 / 53	0,363**
Индекс массы тела, кг/м ²	25,5 (22,6; 29,4)	24,4 (22,7; 30,1)	0,45****
NRS-2002, баллы	4 (3; 5)	4 (3; 5)	0,18****
mNUTRIC, баллы	2 (1; 3)	2,5 (2; 4)	< 0,001****
APACHE II, баллы	10 (5; 15)	13 (9; 18)	0,003****
SOFA, баллы	2 (1; 4)	3 (2; 5)	0,03****
С-реактивный белок, мг/л	98,5 (20; 168)	49 (14; 170)	0,221****
Преальбумин, мг/дл	29,7 (17,4; 46)	19 (14; 27,8)	< 0,001****
Альбумин, г/л	33,54 (31,7–35,3)	28,76 (27,1–30,4)	< 0,001*
NRI, значение	107,4 (96,4; 120,7)	96,4 (90; 108,1)	< 0,001****
MI, значение	1,36 (–1,82; 5,01)	5,6 (2,4; 7,3)	< 0,001****
PNI, значение	40 (37,8–41,7)	34,86 (32,8–37)	0,001*
Абсолютное количество лимфоцитов, тыс. в мкл	1,12 (0,74; 1,74)	1,1 (0,7; 1,6)	0,6****
Пациенты на ИВЛ, %	76,4	54,5	0,003***
Общая летальность в ОРИТ, %	23,6	45,5	0,004***
Примечание: * – Т-критерий Стьюдента; ** – точный критерий Фишера; *** – χ^2 Пирсона; **** – критерий Манн-Уитни.			

Во 2-й группе (хирургической) такие показатели как NRI, PNI, альбумин, преальбумин сыворотки крови оказались достоверно выше, однако в терапевтической группе значения APACHE II, SOFA, а также mNUTRIC, MI

имели более высокие значения. Также было установлено, что частота перевода пациента на ИВЛ в хирургической группе была выше, с другой стороны – частота летальных исходов была достоверно выше в группе пациентов терапевтического профиля.

3.3. Сравнительная характеристика основных демографических, клинических и лабораторных показателей у больных отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких, в зависимости от профиля пациентов

Далее проведено сравнение демографических и основных клинико-лабораторных показателей у пациентов хирургической (5-я группа) и терапевтической (6-я группа) групп, находившихся на длительной ИВЛ, в 1-е сутки пребывания ОРИТ (Таблица 11).

Таблица 11 – Демографическая и клинико-лабораторная характеристика пациентов на длительной искусственной вентиляции легких хирургического и терапевтического профиля

Параметр	Группа 5 (n = 39)	Группа 6 (n = 23)	p
Возраст, лет	60 (38,5; 74)	57 (41,5; 66,5)	0,82****
Пол, мужчины / женщины, %	(n=18 / 21) 46,2 / 53,8	(n = 13/10) 56,5 / 43,5	0,622***
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2 (24,27–28,12)	25,27 (22,3–28,25)	0,57*
NRS-2002, балл	4 (3; 5)	5 (3; 5)	0,947****
mNUTRIC, балл	2 (1;4)	3 (2;4)	0,176****
APACHE II, балл	12 (8; 17)	14 (9,5; 17)	0,346****
SOFA, балл	4 (2; 7)	4 (3; 6)	0,883****
C-реактивный белок, мг/л	145 (107,2–183,86)	129 (88–171,05)	0,584*
Преальбумин, мг/дл	33,3 (21,4; 50)	15 (13,5; 23,8)	< 0,001****
Альбумин, г/л	31,1 (27,55–34,62)	27,35 (25,5–29,4)	0,07*

Продолжение Таблицы 11

NRI, значение	103,87 (96,8–111)	97,02 (90,06–104)	0,2*
MI, значение	0,9 (–2,2; 6,18)	6,34 (5,11; 7,2)	0,002****
PNI, значение	37,08 (33,21–41)	32,8 (29,7–35)	0,045*
Абсолютное количество лимфоцито, тыс. в мкл	0,97 (0,65; 1,42)	1,1 (0,61; 1,2)	0,771****
Общая летальность в ОРИТ, %	53,8	78,3	0,063**
Примечание: * – Т-критерий Стьюдента; ** – точный критерий Фишера; *** – χ^2 Пирсона; **** – критерий Манн-Уитни.			

При сравнительном анализе было выявлено, что в 5-й группе такие показатели как преальбумин сыворотки крови и PNI оказались достоверно выше, однако в терапевтической группе показатель MI имел более высокое значение.

Резюме. Сравнительный анализ ряда показателей проведен у 176 пациентов ОРИТ различного профиля с исходной тяжестью состояния по шкалам APACHE II – 11 (7; 16) баллов, SOFA – 3 (1; 5) балла, а также высоким риском развития БЭН, что подтверждалось показателями скрининговых систем NRS-2002, PNI и MI. Пациенты терапевтической группы имели более высокие баллы по шкалам APACHE II и SOFA и, соответственно, более высокую летальность. При анализе маркеров БЭН у пациентов хирургической группы такие показатели как преальбумин, альбумин, NRI, PNI были выше, чем у терапевтических пациентов. Также во 2-й группе пациентов был более низкий показатель MI. Пациенты на длительной ИВЛ терапевтической группы имели более низкие уровни преальбумина, альбумина и более высокий MI, однако это не повлияло на уровень общей летальности в ОРИТ.

**ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ
НЕБЛАГПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА НА ОСНОВАНИИ
ОЦЕНКИ МАРКЕРОВ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

**4.1. Прогнозирование риска развития летального исхода на основании
оценки маркеров белково-энергетической недостаточности в смешанной
группе пациентов**

На первом этапе исследования проведено сравнение пациентов ОРИТ смешанной группы в зависимости от исхода критического состояния (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительная характеристика смешанной группы пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии в зависимости от исхода критического состояния

Показатель	Выжившие (n = 120)	Умершие (n = 56)	P
Возраст, лет	58,73 (55,78–61,7)	63,36 (58,25–68,46)	0,1
Пол мужчины/женщины, n (%)/n (%)	57 (47,5) / 63 (52,5)	30 (53,6) / 26 (46,4)	0,518*
Индекс массы тела, кг/м ²	26 (23,1; 30,05)	23,8 (21,26; 27,7)	0,014
NRS-2002, балл	3 (2,5; 5)	5 (4; 6)	< 0,001
mNUTRIC, балл	2 (1; 2)	4 (2; 5)	< 0,001
C-реактивный белок, мг/л	58 (11,35; 160)	104 (44,5; 195,5)	0,031
Преальбумин, мг/дл	28 (19; 43,5)	16,75 (12,4; 31,2)	< 0,001
Альбумин, г/л	33,3 (31,87–34,7)	28,2 (25,82–30,75)	< 0,001
Абсолютное количество лимфоцитов, тыс. в мкл	1,17 (0,78; 1,8)	0,925 (0,65; 1,3)	0,051
NRI, значение	107 (96,04; 117,75)	96,28 (85,78; 106,12)	0,001
PNI, значение	39,8 (38,14–41,47)	34 (31,3–36,6)	< 0,001
MI, значение	1,87 (–0,73; 5,07)	6 (3,46; 7,88)	< 0,001
APACHE II балл	9 (5; 13)	16 (13; 20)	< 0,001
SOFA, балл	2 (1; 3)	4,5 (3; 7,5)	< 0,001
Примечание. * – Точный критерий Фишера.			

В результате проведенного исследования было выявлено, что умершие пациенты имели более высокие баллы по шкалам mNUTRIC и NRS-2002, а также более высокие показатели СРБ и МІ. Прогностические индексы NRI и PNI, а также маркеры БЭН – альбумин и преальбумин оказались выше в группе выживших пациентов.

На следующем этапе исследования проведена оценка прогностической значимости предикторов общей летальности в 1-й группе пациентов ОРИТ, на основании сочетания ключевых маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными данными, выполненная с помощью метода однофакторной логистической регрессии (Таблица 13).

Таблица 13 – Предикторы общей летальности в 1-й группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Переменная	Константа	В	95%ДИ		р
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Альбумин	1,481	-0,073	0,892	0,969	< 0,001
АКЛ	-0,348	-0,341	0,444	1,139	0,147
Преальбумин	0,134	-0,033	0,946	0,99	0,003
NRI	2,423	-0,31	0,951	0,988	0,001
PNI	1,73	-0,068	0,9	0,97	< 0,001
МІ	-1,355	0,171	1,088	1,294	< 0,001
mNUTRIC	-2,834	0,775	1,682	2,8	< 0,001
NRS-2002	-3,506	0,65	1,483	2,475	< 0,001
APACHE II	-3,32	0,197	1,138	1,303	< 0,001
SOFA	-2,163	0,384	1,273	1,692	< 0,001
ИМТ	0,97	-0,067	0,88	0,995	0,027

Продолжение Таблицы 13

Возраст	-1,728	0,016	0,997	1,035	0,096
СРБ	-1,046	0,003	0,999	1,006	0,111
Примечание: АКЛ – абсолютное количество лимфоцитов; В – коэффициент регрессии; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.					

В результате проведенного анализа было выявлено, что шкалы APACHE II и SOFA, а также такие параметры как альбумин, преальбумин сыворотки крови, NRI, PNI, MI, mNUTRIC, NRS-2002 и ИМТ являлись предикторами неблагоприятного клинического исхода в 1-й группе пациентов ОРИТ. Остальные показатели были статистически незначимы.

Следующим шагом являлось определение разделительных значений, выявленных предикторов общей летальности в ОРИТ. Для достижения данной цели использовался ROC-анализ. Результаты ROC-анализа представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Предикторы общей летальности в смешанной группе пациентов отделения реанимации и интнсивной терапии

Предиктор	AUC	95% ДИ		Точка отсечения	Se, %	Sp, %	p
		Нижняя граница	Верхняя граница				
Альбумин	0,671	0,585	0,756	31,25	64,3	60,8	0,001
Преальбумин	0,664	0,573	0,755	24,5	64,3	63,3	< 0,001
NRI	0,663	0,578	0,748	100,435	64,3	66,7	0,001
PNI	0,671	0,585	0,756	38,6	64,3	55,8	< 0,001
MI	0,701	0,613	0,789	4,165	67,9	67,5	< 0,001
mNUTRIC	0,81	0,741	0,877	2,5	73,2	76,7	< 0,001
NRS-2002	0,751	0,679	0,823	3,5	89,3	56,7	< 0,001
APACHE II	0,816	0,715	0,88	12,5	76,8	73,3	< 0,001
SOFA	0,79	0,72	0,86	2,5	80,4	63,3	< 0,001
ИМТ	0,615	0,524	0,707	25,03	60,7	57,5	0,014
Примечание: AUC (area under the curve) – площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность.							

Наиболее значимыми предикторами, показавшие очень хорошее качество прогнозирования общей летальности в ОРИТ были шкалы APACHE II и mNUTRIC, при этом последняя незначительно уступала шкале APACHE II. Такие показатели как SOFA, NRS-2002, MI имели хорошее качество прогнозирования, остальные предикторы имели среднее качество.

Для определения более точного прогноза летального исхода в ОРИТ данной группы пациентов разработана математическая модель, выполненная с помощью метода многофакторной логистической регрессии из числа достоверных предикторов (Таблица 15).

Таблица 15 – Лучшая модель прогноза общей летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии на основании статистически значимых предикторов в 1-й группе

Предиктор	Константа	В	95% ДИ		р
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Альбумин	45,753	0,323	1,121	1,7	< 0,001
Преальбумин		-0,508	0,463	0,782	
PNI		-0,984	0,225	0,62	
MI		-2,56	0,02	0,298	
mNUTRIC		0,841	1,656	3,246	
NRS-2002		0,722	1,423	2,979	
ИМТ		-0,108	0,821	0,982	
Примечание: В – коэффициент регрессии; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.					

Применяя уравнение логистической регрессии (Формула 7) по данным из Таблицы 15, произвели расчет риска развития летального исхода в 1-й группе пациентов ОРИТ

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad (7)$$

$$z = 45,75 + 0,323 \times X_{\text{Альбумин (г/л)}} - 0,508 \times X_{\text{Преальбумин (мг/дл)}} - \\ - 0,984 \times X_{\text{PNI (значение)}} - 2,56 \times X_{\text{MI (значение)}} + 0,841 \times X_{\text{mNUTRIC (балл)}} + \\ + 0,722 \times X_{\text{NRS-2002 (балл)}} - 0,108 \times X_{\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)}},$$

где P – риск развития летального исхода в долях единицы;

e – число Эйлера (математическая константа $\approx 2,718$)

z – показатель степени в логистической регрессии;

PNI – The Prognostic Nutritional Index;

MI – Maastricht Index;

mNUTRIC – Modified Nutrition Risk in the Critically Ill;

NRS-2002 – Nutritional Risk Screening-2002;

ИТМ – индекс массы тела.

С практической точки зрения при значении z равном или превышающем 32,46 риск развития летального исхода высокий. ROC–анализ показал отличное качество полученной модели. Площадь под кривой эффективности модели составила $0,903 \pm 0,024$ с 95% ДИ 0,855–0,951 ($p < 0,001$) (Рисунок 2). Чувствительность разработанной модели составила 85,7%, а специфичность – 83,3%.

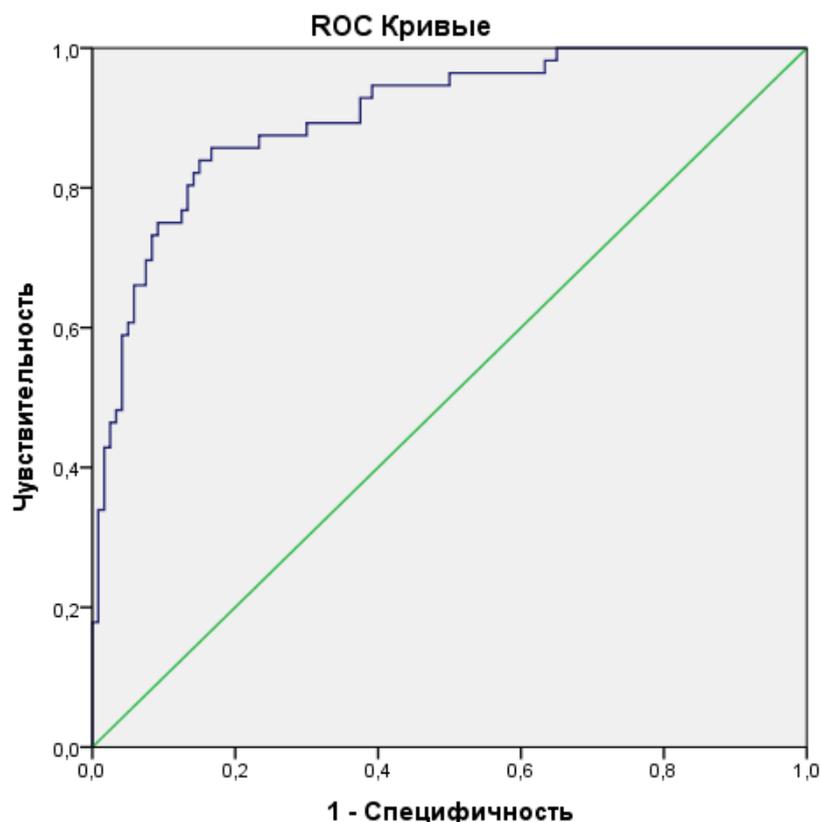


Рисунок 2 – ROC-кривая эффективности прогностической модели в 1-й группе

В дальнейшем была определена прогностическая ценность предикторов 28-суточной летальности в ОРИТ у пациентов 1-й группы на основании сочетания ключевых маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными данными, выполненная с помощью метода однофакторной логистической регрессии Кокса (Таблица 16).

Таблица 16 – Предикторы 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов 1-й группы

Переменная	ОР	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст	1,02	1,004	1,035	0,011
ИМТ	0,972	0,922	1,025	0,3
APACHE II	1,111	1,072	1,152	< 0,001
SOFA	1,2	1,102	1,304	< 0,001

Продолжение Таблицы 16

NRS-2002	1,344	1,112	1,624	0,002
mNUTRIC	1,43	1,257	1,627	< 0,001
C-реактивный белок	1	0,998	1,003	0,811
Преальбумин	0,983	0,965	1,001	0,067
Альбумин	0,98	0,954	1,006	0,128
NRI	0,985	0,97	1,001	0,061
MI	1,07	1,006	1,138	0,03
PNI	0,98	0,957	1,003	0,091
Абсолютное количество лимфоцитов	0,82	0,55	1,223	0,33
Примечание: ОР – отношение рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.				

В результате проведенного анализа было выявлено, что такие параметры как возраст пациента, шкалы риска развития БЭН NRS-2002, mNUTRIC и индекс MI, а также шкалы оценки тяжести состояния и органной дисфункции APACHE II и SOFA являются полноценными предикторами 28-суточной летальности в ОРИТ в смешанной группе пациентов.

Для определения более точного прогноза 28-суточной летальности в ОРИТ 1-й группы пациентов, выполнена многофакторная логистическая регрессия Кокса из числа достоверных предикторов. Данные анализа представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Независимые предикторы 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов 1-й группы

Предиктор	Изменение риска при наличии фактора			p
	ОР	95% ДИ		
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст	0,98	0,969	1,009	0,271
APACHE II	1,111	1,072	1,152	< 0,001
SOFA	1	0,876	1,141	0,99
NRS-2002	1,152	0,938	1,414	0,177

Продолжение Таблицы 17

mNUTRIC	1,138	0,889	1,456	0,304
MI	1,025	0,957	1,098	0,474
Примечание: ОР – отношение рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.				

Исходя из Таблицы 17, шкала APACHE II является единственным статистически значимым предиктором 28-суточной летальности в ОРИТ. При увеличении APACHE II на 1 балл риск 28-суточной летальности в ОРИТ увеличивался в 1,111 раз. Остальные показатели были статистически недостоверны.

Для оценки эффективности прогнозирования 28-суточной летальности в ОРИТ с помощью шкалы APACHE II в 1-й группе пациентов проведен ROC-анализ. Выполненный анализ подтвердил очень хорошее качество прогнозирования с разделительным значением 12,5 балла. Площадь под кривой составила $0,83 \pm 0,031$ с 95% ДИ 0,77–0,89 ($p < 0,001$) (Рисунок 3) с чувствительностью 78,2% и специфичностью 73,6%.

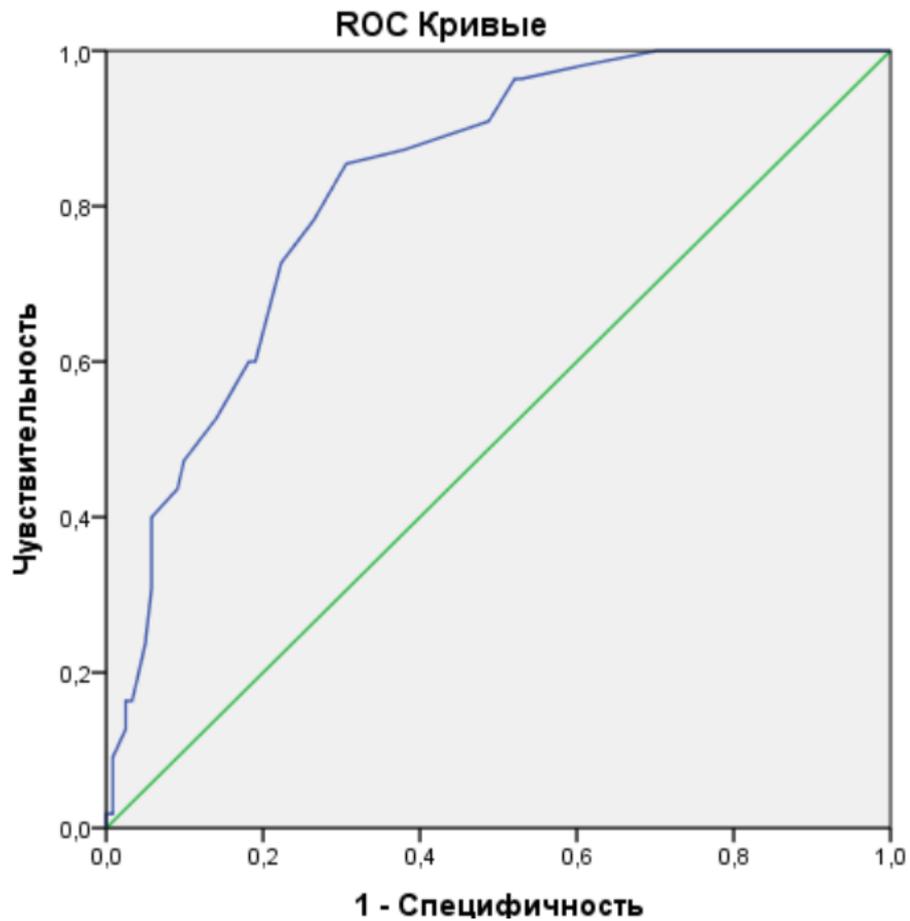


Рисунок 3 – ROC-кривая эффективности прогнозирования шкалы APACHE II 28-суточной летальности в смешанной группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

4.2. Прогнозирование риска развития летального исхода на основании оценки маркеров белково-энергетической недостаточности у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля

Далее проведена сравнительная оценка исследуемых показателей у выживших и умерших пациентов ОРИТ хирургической группы. Результаты представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительная характеристика хирургической группы пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии в зависимости от исхода критического состояния

Показатель	Выжившие (n = 84)	Умершие (n = 26)	p
Возраст, лет	57,3 (53,63–61)	66 (58–73,88)	0,03
Пол мужчины/женщины, n (%) / n (%)	43 (51,2) / 41 (48,8)	13 (50) / 13 (50)	0,99*

Продолжение Таблицы 18

Индекс массы тела, кг/м ²	27,15 (26–28,37)	24,7 (22,8–26,7)	0,055
NRS-2002, балл	3 (2; 5)	4,5 (4; 6)	< 0,001
mNUTRIC, балл	1 (0; 2)	4 (2; 5)	< 0,001
C-реактивный белок, мг/л	99 (17; 167,5)	98,15 (54; 168)	0,408
Преальбумин, мг/дл	32,1 (21,3; 46)	21,4 (15,4; 50)	0,1
Альбумин, г/л	34,7 (33–36,4)	30 (24,85–34,16)	0,012
Абсолютное количество лимфоцитов крови, тыс. в мкл	1,2 (0,8; 1,82)	0,9 (0,66; 1,28)	0,09
NRI, значение	112,33 (108,32–116,35)	98,61 (90,6–106,6)	0,002
PNI, значение	41,27 (40; 43,27)	35 (30,34; 40)	0,013
MI, значение	1,02 (0,11–2)	3,6 (1,51–5,7)	0,011
APACHE II, балл	9 (7,74–10,1)	16,38 (14,35–18,42)	< 0,001
SOFA, балл	2 (1; 3)	5,5 (3; 8)	< 0,001
Примечание: * – Точный критерий Фишера.			

В результате проведенного исследования было выявлено что, умершие пациенты имели более высокие баллы по шкалам mNUTRIC и NRS-2002, а также более высокие показатели возраста и MI. Прогностические индексы NRI и PNI, а также уровень альбумина сыворотки крови оказались выше в группе выживших пациентов.

На следующем этапе исследования проведена оценка прогностической значимости предикторов неблагоприятного клинического исхода во 2-й группе пациентов ОРИТ на основании сочетания ключевых маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести состояния и основными клинико-лабораторными данными, выполненная с помощью метода однофакторной логистической регрессии (Таблица 19).

Таблица 19 – Предикторы общей летальности во 2-й группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Переменная	Константа	В	95%ДИ		р
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Альбумин	1,481	–0,062	0,894	0,988	0,012
АКЛ	–0,643	–0,439	0,33	1,26	0,186

Продолжение Таблицы 19

Преальбумин	-0,535	-0,02	0,954	1,007	0,139
NRI	3,204	-0,042	0,933	0,986	0,001
PNI	1,257	-0,063	0,895	0,984	0,006
MI	-1,487	0,135	1,028	1,274	0,01
mNUTRIC	-2,356	0,933	1,738	3,718	< 0,001
NRS-2002	-3,41	0,535	1,242	2,345	< 0,001
APACHE II	-4,18	0,239	1,146	1,41	< 0,001
SOFA	-3,065	0,515	1,352	2,071	< 0,001
ИМТ	1,229	-0,093	0,828	1,003	0,059
Возраст	-2,958	0,03	1,002	1,057	0,028
СРБ	-1,336	0,001	0,997	1,006	0,526
Примечание: В – коэффициент регрессии; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.					

В результате проведенного анализа было выявлено, что шкалы APACHE II и SOFA, а также такие параметры как альбумин, NRI, PNI, MI, mNUTRIC, NRS-2002 и возраст являлись предикторами летального исхода во 2-й группе пациентов. Остальные показатели были статистически незначимы.

Следующим шагом являлось определение разделительных значений выявленных предикторов общей летальности во 2-й группе пациентов. Для достижения данной цели мы применили ROC-анализ (Таблица 20).

Таблица 20 – Предикторы общей летальности в хирургической группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Предиктор	AUC	95% ДИ		Точка отсечения	Se, %	Sp, %	p
		Нижняя граница	Верхняя граница				
Альбумин	0,652	0,527	0,776	35	61,5	50	0,02
NRI	0,71	0,588	0,832	104,03	65,4	65,5	0,001
PNI	0,661	0,54	0,783	39,27	53,8	57,1	0,013
MI	0,652	0,514	0,8	3,4	65,4	69	0,02
mNUTRIC	0,838	0,751	0,925	2,5	73,1	79,8	< 0,001
NRS-2002	0,732	0,638	0,826	3,5	92,3	56	< 0,001
APACHE II	0,847	0,765	0,928	13	80,8	77,4	< 0,001
SOFA	0,848	0,765	0,93	3	84,6	69	< 0,001
Возраст	0,643	0,508	0,777	61	61,5	56	0,028

Наиболее значимыми предикторами, показавшие очень хорошее качество прогнозирования общей летальности в ОРИТ были шкалы APACHE II, SOFA и mNUTRIC, при этом шкала SOFA показала наилучший результат. Такие показатели как NRI и NRS-2002 имели хорошее качество прогнозирования, остальные предикторы имели среднее качество.

Для определения более точного прогноза общей летальности во 2-й группе пациентов ОРИТ, сформирована математическая модель из числа достоверных предикторов, выполненная с помощью метода многофакторной логистической регрессии. Данные о полученной математической модели представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Лучшая модель прогноза общей летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии на основании статистически значимых предикторов во 2-й группе

Предиктор	Константа	В	95%ДИ		р
			Нижняя граница	Верхняя граница	
mNUTRIC	1,62	1,418	2,145	7,943	< 0,001
NRI		-0,045	0,918	0,995	
Возраст		-0,068	0,886	0,985	
NRS-2002		0,586	1,094	2,955	

Примечание: В – коэффициент регрессии; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Применяя уравнение логистической регрессии (Формула 8) по данным Таблицы 21, произвели расчет риска летального исхода во 2-й группе пациентов ОРИТ

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad (8)$$

$$z = 1,62 + 1,418 \times X_{\text{mNUTRIC}} (\text{балл}) - 0,045 \times X_{\text{NRI}} (\text{значение}) - \\ - 0,068 \times X_{\text{Возраст}} (\text{лет}) + 0,586 \times X_{\text{NRS-2002}} (\text{балл}),$$

где P – риск развития летального исхода в долях единицы;

e – число Эйлера (математическая константа $\approx 2,718$);

z – показатель степени в логистической регрессии;

mNUTRIC – Modified Nutrition Risk in the Critically Ill;

NRS-2002 – Nutritional Risk Screening-2002;

NRI – Nutritional Risk Index.

Таким образом, при значении z равном или превышающем 17,31 определяли высокий риск развития летального исхода. Проведенный ROC-анализ подтвердил отличное качество полученной модели. Площадь под кривой эффективности модели во 2-й группе пациентов составила $0,912 \pm 0,031$ с 95% ДИ 0,851–0,972 ($p < 0,001$) (Рисунок 4). Чувствительность разработанной модели составила 88,5%, а специфичность – 72,6%.

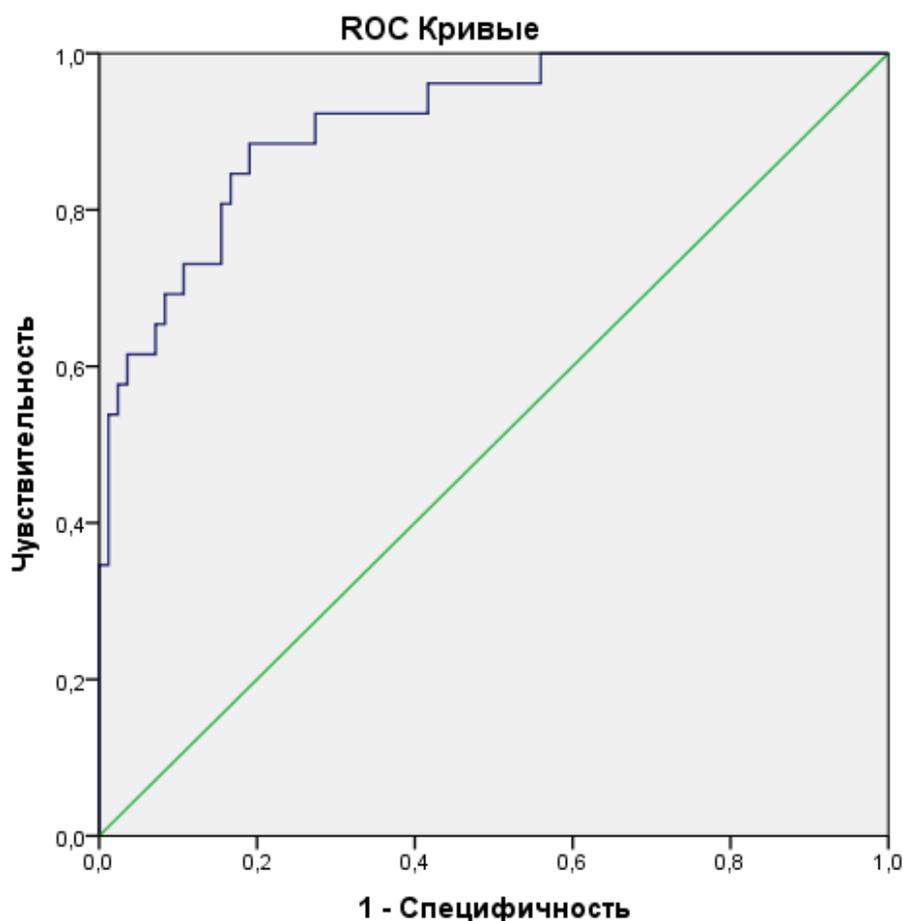


Рисунок 4 – ROC-кривая эффективности прогностической модели во 2-й группе

Далее мы оценили прогностическую значимость предикторов 28-суточной летальности в ОРИТ у пациентов 2-й группы на основании сочетания ключевых

маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными данными с помощью метода однофакторной логистической регрессии Кокса (Таблица 22).

Таблица 22 – Предикторы 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов 2-й группы

Переменная	ОР	95% ДИ		р
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст	1,034	1,01	1,058	0,003
ИМТ	0,97	0,89	1,056	0,474
APACHE II	1,211	1,123	1,307	< 0,001
SOFA	1,372	1,194	1,578	< 0,001
NRS-2002	1,326	1,026	1,714	0,03
mNUTRIC	1,88	1,45	2,438	< 0,001
С-реактивный белок	1	0,997	1,004	0,821
Преальбумин	0,991	0,968	1,014	0,453
Альбумин	0,982	0,95	1,015	0,275
NRI	0,976	0,953	0,999	0,04
MI	1,056	0,977	1,14	0,166
PNI	0,978	0,95	1,008	0,142
Абсолютное количество лимфоцитов	0,608	0,325	1,136	0,115

Примечание: ОР – отношение рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

В результате проведенного анализа было определено, что такие параметры как возраст пациента, индексы и шкалы риска развития нутриционной недостаточности NRS-2002, mNUTRIC и NRI, а также шкалы APACHE II и SOFA являются предикторами 28-суточной летальности в ОРИТ 2-й группы пациентов. Остальные показатели были статистически недостоверны.

Для определения более точного прогноза 28-суточной летальности в ОРИТ

2-й группы пациентов выполнена многофакторная логистическая регрессия Кокса из числа достоверных предикторов (Таблица 23).

Таблица 23 – Независимые предикторы 28-суточной летальности в ОРИТ у пациентов 2-й группы

Предиктор	Изменение риска при наличии фактора			p
	ОР	95% ДИ		
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст	0,995	0,95	1,043	0,843
APACHE II	1,194	1,089	1,309	< 0,001
SOFA	1,156	0,993	1,346	0,061
NRS-2002	1,177	0,887	1,562	0,258
mNUTRIC	1,154	0,793	1,678	0,455
NRI	0,979	0,955	1,003	0,086

В результате проведенного анализа шкала APACHE II является основным предиктором 28-суточной летальности в ОРИТ у пациентов хирургического профиля. При увеличении APACHE II на 1 балл риск 28-суточной летальности в ОРИТ увеличивался в 1,194 раза. Остальные показатели были статистически недостоверны.

Для оценки эффективности прогнозирования 28-суточной летальности в ОРИТ с помощью шкалы APACHE II во 2-й группе пациентов проведен ROC-анализ. Выполненный анализ подтвердил очень хорошее качество прогнозирования с разделительным значением 13,5 баллов. Площадь под кривой составила $0,87 \pm 0,034$ с 95% ДИ 0,808–0,94 ($p < 0,001$) (Рисунок 5) с чувствительностью 80% и специфичностью 82,4%.

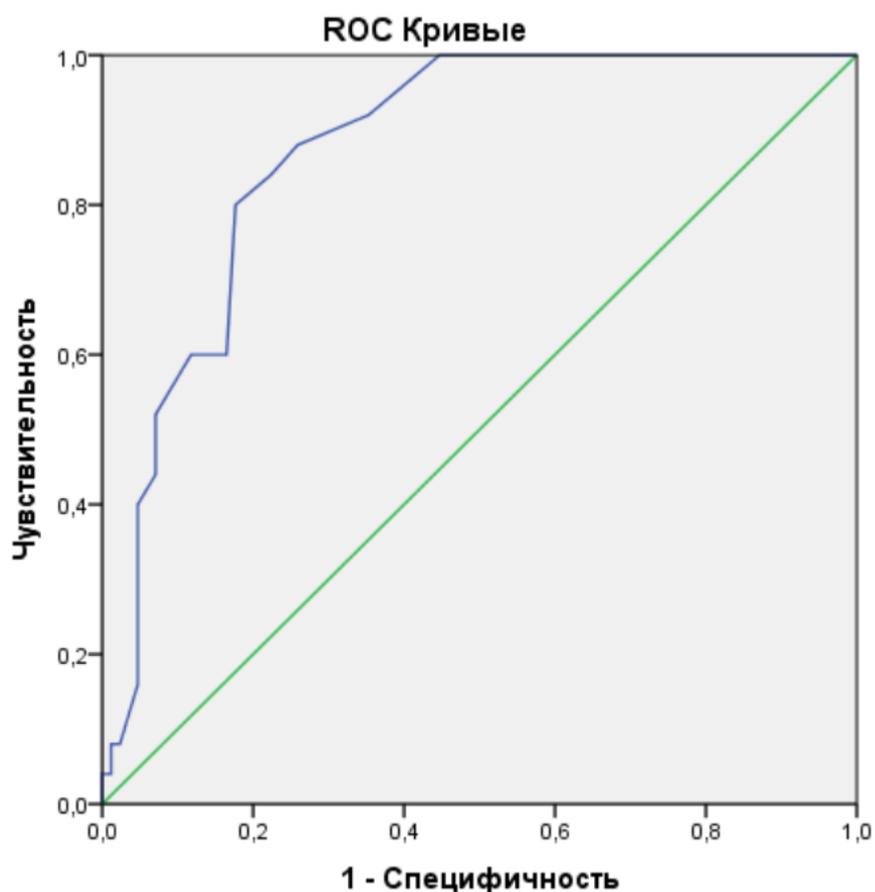


Рисунок 5 – ROC-кривая эффективности прогнозирования шкалы APACHE II 28-суточной летальности у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля

4.3. Прогнозирование риска развития летального исхода в отделении реанимации и интенсивной терапии на основании оценки маркеров белково-энергетической недостаточности у терапевтических пациентов

Далее проведено сравнение пациентов ОРИТ терапевтической группы в зависимости от исхода критического состояния. Результаты представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов терапевтической группы отделения реанимации и интенсивной терапии

Показатель	Выжившие (n = 36)	Умершие (n = 30)	P
Возраст, лет	62,11 (57,11–67,11)	61,13 (54,21–68,08)	0,812
Пол мужчины / женщины, n (%) / n (%)	14 (39) / 22 (61,1)	17 (56,7) / 13 (43,3)	0,216*

Продолжение Таблицы 24

Индекс массы тела, кг/м ²	26,6 (24,6–28,73)	25,18 (22,8–27,55)	0,34
NRS-2002, балл	3 (3; 5)	5 (4; 6)	< 0,001
mNUTRIC, балл	2 (1; 3)	4 (2; 5)	0,001
С-реактивный белок, мг/л	27,5 (7,55; 131,5)	105,5 (44; 201)	0,007
Преальбумин, мг/дл	22,85 (16,55; 29)	14,35 (12; 25)	0,03
Альбумин, г/л	30 (27,8–32,24)	27,22 (24,7–29,7)	0,087
Абсолютное количество лимфоцитов крови, тыс. в мкл	1,14 (0,76; 1,71)	1,1 (0,63; 1,31)	0,3
NRI, значение	101,22 (93,58–108,86)	98,27 (92,77–103,77)	0,541
PNI, значение	36,4 (33,55–40)	33 (30–36)	0,102
MI, значение	4 (1,64; 6,8)	6,33 (4,5; 8)	0,03
APACHE II балл	10 (7; 14,5)	15 (12; 22)	< 0,001
SOFA, балл	2,5 (1; 4)	4 (3; 6)	0,006
Примечание: * – Точный критерий Фишера.			

В результате проведенного исследования было показано что, умершие пациенты имели более высокие баллы по шкалам mNUTRIC и NRS-2002, а также более высокие показатели СРБ и MI. Преальбумин сыворотки крови оказались выше в группе выживших пациентов.

На следующем этапе исследования проведена оценка прогностической значимости предикторов общей летальности в 3-й группе пациентов ОРИТ на основании сочетания ключевых маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными параметрами, выполненная с помощью метода однофакторной логистической регрессии. Результаты анализа представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Предикторы общей летальности в 3-й группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Переменная	Константа	В	95% ДИ		р
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Альбумин	1,745	–0,067	0,865	1,011	0,082

Продолжение Таблицы 25

АКЛ	0,08	-0,216	0,405	1,602	0,534
Преальбумин	0,68	-0,04	0,916	1,007	0,085
NRI	0,638	-0,008	0,966	1,018	0,53
PNI	1,628	-0,052	0,891	1,012	0,094
MI	-1,105	0,182	1,015	1,418	0,025
mNUTRIC	-1,87	0,56	1,234	2,484	< 0,001
NRS-2002	-3,855	0,867	1,488	3,806	< 0,001
APACHE II	-2,202	0,144	1,053	1,266	< 0,001
SOFA	-1,08	0,23	1,042	1,52	0,007
ИМТ	0,854	-0,04	0,885	1,043	0,328
Возраст	0,043	-0,004	0,967	1,026	0,81
СРБ	-0,746	0,006	1,000	1,012	0,027

В результате проведенного анализа было выявлено, что шкалы APACHE II и SOFA, а также такие параметры как СРБ, MI, mNUTRIC, NRS-2002 являлись предикторами летального исхода в 3-й группе пациентов ОРИТ. Остальные показатели были статистически незначимы.

Следующим шагом являлось определение разделительных значений выявленных предикторов общей летальности в ОРИТ. Результаты ROC-анализа представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Предикторы общей летальности в терапевтической группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Предиктор	AUC	95% ДИ		Точка отсечения	Se, %	Sp, %	p
		Нижняя граница	Верхняя граница				
MI	0,657	0,523	0,792	5,68	63,3	61,1	0,03
mNUTRIC	0,74	0,619	0,862	2,5	73,3	69,4	0,001
NRS-2002	0,781	0,67	0,892	4,5	70	72,2	< 0,001
APACHE II	0,752	0,636	0,868	13	73,3	63,9	< 0,001
SOFA	0,697	0,57	0,823	4	60	66,7	0,006
СРБ	0,693	0,564	0,822	46,5	66,7	61,1	0,007

Наиболее значимыми предикторами, показавшие хорошее качество прогнозирования общей летальности в ОРИТ были шкалы APACHE II, NRS-2002, mNUTRIC, при этом шкала NRS-2002 показала наилучший результат. Такие показатели как SOFA, СРБ и МІ имели среднее качество прогнозирования.

Для определения более точного прогноза общей летальности в 3-й группе пациентов ОРИТ, разработана математическая модель, выполненная с помощью метода многофакторной логистической регрессии из числа достоверных предикторов. Данные полученной математической модели представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Лучшая модель прогноза общей летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии на основании статистически значимых предикторов в 3-й группе

Предиктор	Константа	В	95% ДИ		р
			Нижняя граница	Верхняя граница	
mNUTRIC	– 4,961	0,45	1,092	2,249	<0,001
NRS-2002		0,802	1,339	3,711	

Применяя уравнение логистической регрессии (Формула 9) по данным из Таблицы 27, произвели расчет риска летального исхода в 3-й группе пациентов ОРИТ

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad (9)$$

$$z = -4,961 + 0,45 \times X_{\text{mNUTRIC (балл)}} + 0,802 \times X_{\text{NRS-2002 (балл)}},$$

где P – риск развития летального исхода в долях единицы;

e – число Эйлера (математическая константа $\approx 2,718$);

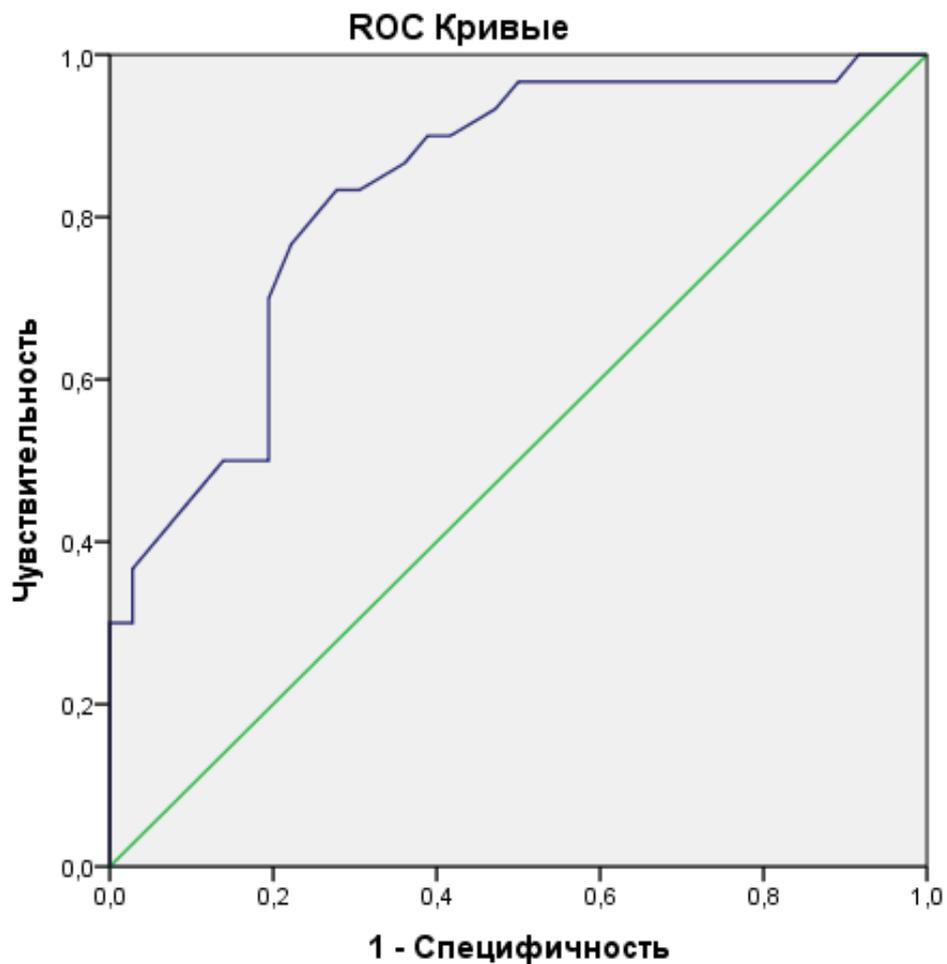
z – показатель степени в логистической регрессии;

mNUTRIC – Modified Nutrition Risk in the Critically Ill;

NRS-2002 – Nutritional Risk Screening-2002.

С практической точки зрения при значении z равном или превышающем 49,88 определяли высокий риск развития летального исхода. Проведенный ROC–

анализ подтвердил очень хорошее качество полученной модели. Площадь под ROC кривой в 3-й группе составила $0,833 \pm 0,05$ с 95% ДИ $0,735-0,931$ ($p < 0,001$) (Рисунок 6). Чувствительность разработанной модели – 76,7%, специфичность – 77,8%.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 6 – ROC-кривая эффективности прогностической модели в 3-й группе

Далее проведена оценка прогностической значимости предикторов 28-суточной летальности в ОРИТ пациентов 3-й группы на основании сочетания ключевых маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными данными, выполненная с помощью метода однофакторной логистической регрессии Кокса. Результаты анализа представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Предикторы 28-суточной летальности у пациентов 3-й группы в отделении реанимации и интенсивной терапии

Переменная	ОР	95% ДИ		р
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст	0,996	0,974	1,018	0,7
ИМТ	0,982	0,92	1,047	0,572
APACHE II	1,058	1,006	1,113	0,025
SOFA	1,073	0,95	1,213	0,257
NRS-2002	1,342	0,978	1,842	0,066
mNUTRIC	1,204	1,002	1,448	0,046
С-реактивный белок	1	0,996	1,003	0,832
Преальбумин	0,99	0,954	1,027	0,6
Альбумин	0,99	0,927	1,056	0,248
NRI	1,006	0,983	1,03	0,613
MI	1,012	0,872	1,175	0,873
PNI	1,004	0,95	1,061	0,894
Абсолютное количество лимфоцитов	1,272	0,738	2,192	0,385

В результате проведенного анализа было выявлено, что такие параметры как шкала mNUTRIC, а также шкала APACHE II являются полноценными предикторами 28-суточной летальности в ОРИТ в 3-й группе пациентов. Остальные показатели были статистически недостоверны.

Для определения более точного прогноза 28-суточной летальности в ОРИТ пациентов 3-й группы выполнена многофакторная логистическая регрессия Кокса из числа достоверных предикторов. Данные анализа представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Независимые предикторы 28-суточной летальности у пациентов 3-й группы отделения реанимации и интенсивной терапии

Предиктор	Изменение риска при наличии фактора			p
	ОР	95% ДИ		
		Нижняя граница	Верхняя граница	
APACHE II	1,058	1,006	1,113	0,027
mNUTRIC	1,297	0,886	1,886	0,181

В результате проведенного анализа шкала mNUTRIC не получила статистически значимого результата, тогда как шкала APACHE II является основным предиктором 28-дневной летальности в ОРИТ. При увеличении APACHE II на 1 балл риск 28-дневной летальности в ОРИТ увеличивался в 1,058 раза.

Для оценки эффективности прогнозирования 28-суточной летальности в ОРИТ с помощью шкалы APACHE II в 3-й группе пациентов проведен ROC-анализ. Выполненный анализ подтвердил хорошее качество прогнозирования с разделительным значением 12,5 баллов. Площадь под кривой составила $0,75 \pm 0,06$ с 95% ДИ 0,636–0,868 ($p < 0,001$) (Рисунок 7) с чувствительностью 73,3% и специфичностью 64%.

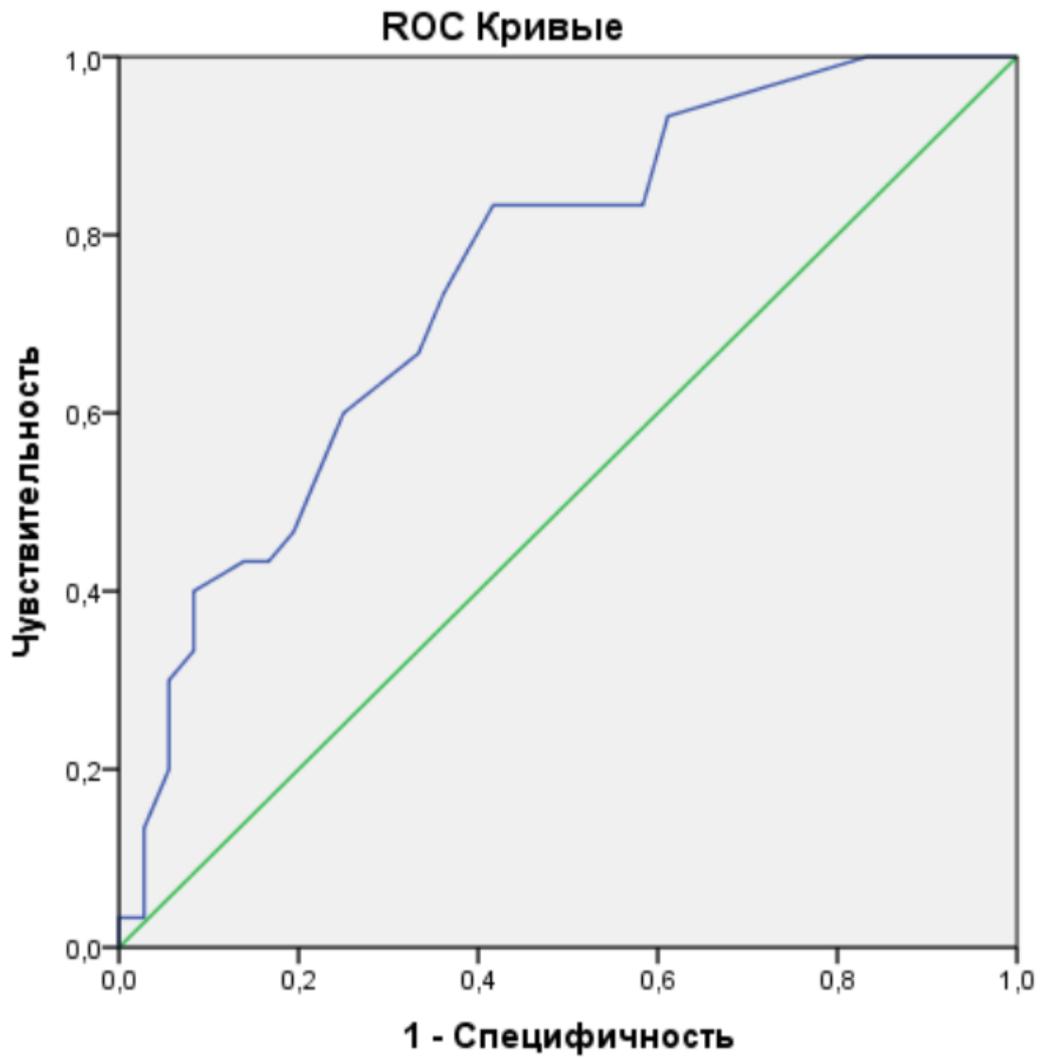


Рисунок 7 – ROC-кривая эффективности прогнозирования шкалы APACHE II 28-суточной летальности у пациентов терапевтического профиля отделения реанимации и интенсивной терапии

**ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА НА ОСНОВАНИИ
ОЦЕНКИ МАРКЕРОВ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ОРИТ НА ДЛИТЕЛЬНОЙ
ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ**

**5.1. Прогнозирование риска развития летального исхода на основании
оценки маркеров белково-энергетической недостаточности у пациентов
различного профиля на длительной искусственной вентиляции легких**

Далее проведено сравнение выживших и умерших пациентов ОРИТ смешанной группы на длительной ИВЛ. Результаты представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Сравнительная характеристика смешанной группы пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких в зависимости от исхода критического состояния

Показатель	Выжившие (n = 23)	Умершие (n = 39)	P
Возраст, лет	49,5 (43,5–55,5)	62,15 (55,8–68,5)	0,004
Пол мужчины / женщины, n (%) /n (%)	10 (43,5) / 13 (56,5)	21 (53,8) / 18 (46,2)	0,6*
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (23,5; 30,25)	23,6 (20,83; 27,7)	0,06
NRS-2002, балл	3 (2,5; 5)	5 (4; 5,5)	0,001
mNUTRIC, балл	1 (0; 2)	3 (2; 5)	< 0,001
С-реактивный белок, мг/л	153,8 (96,5–211,1)	131,2 (100,34–162)	0,44
Преальбумин, мг/дл	32,6 (24,7; 44,3)	17 (13; 39,3)	0,007
Альбумин, г/л	32,6 (29–36,3)	28 (25–31)	0,054

Продолжение Таблицы 30

Абсолютное количество лимфоцитов крови, тыс. в мкл	1,2 (0,86; 1,57)	0,85 (0,64; 1,17)	0,151
NRI, значение	107,53 (98,6–116,4)	97,6 (91,5–103,8)	0,061
PNI, значение	39 (34,4–43,5)	33,2 (30–36,6)	0,033
MI, значение	0,9 (–1,1; 5,3)	6,33 (3,5; 7,75)	0,007
APACHE II балл	9,17 (7–11,35)	15,56 (13,73–17,4)	< 0,001
SOFA, балл	2 (1,5; 4,5)	4 (3; 7)	0,005
Примечание: * – Точный критерий Фишера.			

В результате проведенного исследования было выявлено, что умершие пациенты имели более высокие баллы по шкалам mNUTRIC и NRS-2002, а также более высокие показатели возраста и MI. Прогностический индекс PNI и преальбумин сыворотки крови оказались выше в группе выживших пациентов.

На следующем этапе исследования проведена оценка прогностической значимости предикторов общей летальности в 4-й группе пациентов ОРИТ на основании сочетания ключевых маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными данными, выполненная с помощью метода однофакторной логистической регрессии. Результаты анализа представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Предикторы общей летальности в 4-й группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Переменная	Константа	В	95% ДИ		р
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Альбумин	2,37	–0,061	0,882	1,004	0,065
АКЛ	1,01	–0,42	0,321	1,347	0,25

Продолжение Таблицы 31

Преальбумин	1,55	-0,034	0,937	0,998	0,032
NRI	3,15	-0,026	0,948	1,002	0,58
PNI	2,66	-0,06	0,89	0,998	0,03
MI	0,063	0,182	1,032	1,305	0,01
mNUTRIC	-1,686	0,56	1,614	4,927	< 0,001
NRS-2002	-2,365	0,706	1,3	3,185	0,001
APACHE II	-2,435	0,246	1,11	1,473	< 0,001
SOFA	-0,681	0,3	1,042	1,52	0,007
ИМТ	2,28	-0,067	0,858	1,019	0,116
Возраст	-1,72	0,04	1,009	1,075	0,08
СРБ	0,8	-0,002	0,993	1,003	0,43

В результате проведенного анализа было выявлено, что шкалы APACHE II и SOFA, а также такие параметры как возраст пациента, преальбумин сыворотки крови, MI, PNI, mNUTRIC, NRS-2002 являлись предикторами летального исхода в 4-й группе пациентов ОРИТ. Остальные показатели были статистически незначимы.

Следующим шагом являлось определение разделительных значений, выявленных предикторов общей летальности в 4-й группе пациентов ОРИТ. Для достижения данной цели использовался ROC-анализ, результаты которого представлены в Таблице 32.

Таблица 32 – Предикторы общей летальности в смешанной группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких

Предиктор	AUC	95% ДИ		Точка отсечения	Se, %	Sp, %	p
		Нижняя граница	Верхняя граница				
PNI	0,652	0,511	0,793	35	61,5	60,9	0,047
mNUTRIC	0,848	0,75	0,946	2,5	64,1	91,3	< 0,001
NRS-2002	0,74	0,602	0,878	3,5	87,2	60,9	0,002
APACHE II	0,817	0,703	0,931	12,5	79,5	78,3	< 0,001
SOFA	0,715	0,575	0,854	3,5	64,1	65,2	0,005
Преальбумин	0,706	0,578	0,834	25,8	66,7	69,6	0,007
MI	0,705	0,575	0,834	4	69,2	60,9	0,007

Наиболее значимыми предикторами, показавшими очень хорошее качество прогнозирования общей летальности в ОРИТ, были шкалы APACHE II и mNUTRIC, при этом последняя показала наилучший результат. Такие параметры как SOFA, NRS-2002, MI и преальбумин демонстрировали хорошее, а PNI – среднее качество прогнозирования.

Для определения более точного прогноза в ОРИТ в данной группе пациентов сформирована математическая модель из числа достоверных предикторов, выполненная с помощью метода многофакторной логистической регрессии в 4-й группе пациентов ОРИТ. Данные полученной математической модели представлены в Таблице 33.

Таблица 33 – Лучшая модель прогноза общей летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии на основании статистически значимых предикторов в 4-й группе

Предиктор	Константа	B	95%ДИ		p
			Нижняя граница	Верхняя граница	
mNUTRIC	1	0,969	1,438	4,828	< 0,001
NRS-2002		0,571	1,086	3,175	
Преальбумин		-0,033	1,003	1,006	

Применяя уравнение логистической регрессии (Формула 10) по данным из Таблицы 33, произвели расчет риска летального исхода в 4-й группе пациентов ОРИТ

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad (10)$$

$$z = 1 + 2,63 \times X_{\text{mNUTRIC}} (\text{балл}) + 1,77 \times X_{\text{NRS-2002}} (\text{балл}) - 0,967 \times X_{\text{Преальбумин}} (\text{мг/дл}),$$

где P – риск развития летального исхода в долях единицы;

e – число Эйлера (математическая константа $\approx 2,718$);

z – показатель степени в логистической регрессии;

mNUTRIC – Modified Nutrition Risk in the Critically Ill;

NRS-2002 – Nutritional Risk Screening-2002.

С практической точки зрения при значении z равном или превышающем 56,8 определяются высокий риск развития летального исхода в ОРИТ. Проведенный ROC–анализ подтвердил отличное качество полученной модели. Площадь под кривой эффективности модели в 4-й группе составила $0,9 \pm 0,042$ с 95% ДИ 0,807–0,972 ($p < 0,001$) (Рисунок 8). Чувствительность разработанной модели при данном разделительном значении составила 84,6%, специфичность – 78,3%.

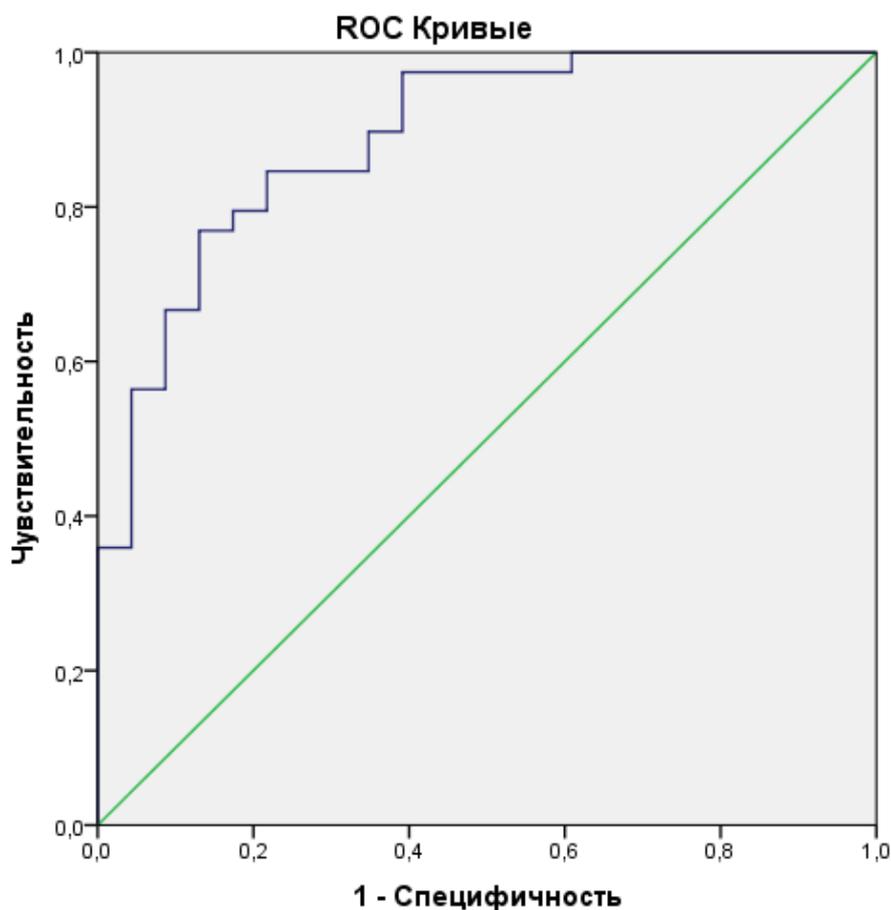


Рисунок 8 – ROC-кривая эффективности прогностической модели в 4-й группе

Далее проведена оценка прогностической значимости предикторов 28-дневной летальности в 4-й группе пациентов ОРИТ на основании сочетания ключевых маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными данными, выполненная с помощью метода однофакторной логистической регрессии Кокса. Результаты анализа представлены в Таблице 34.

Таблица 34 – Предикторы 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов 4-й группы

Переменная	ОР	95% ДИ		р
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст	1,02	1,003	1,037	0,022
ИМТ	0,988	0,932	1,048	0,7
АРАСНЕ II	1,087	1,034	1,143	0,001
SOFA	1,072	0,952	1,21	0,25

Продолжение Таблицы 34

NRS-2002	1,067	0,841	1,354	0,6
mNUTRIC	1,253	1,07	1,467	0,005
С-реактивный белок	0,999	0,996	1,002	0,554
Преальбумин	0,991	0,972	1,011	0,386
Альбумин	0,448	0,96	1,018	0,248
NRI	0,987	0,97	1,005	0,165
MI	1,042	0,971	1,118	0,255
PNI	0,987	0,96	1,013	0,323
Абсолютное количество лимфоцитов	0,77	0,455	1,302	0,33

В результате проведенного анализа выявлено, что такие показатели как возраст пациента, шкалы APACHE II и mNUTRIC являются предикторами 28-суточной летальности в ОРИТ у пациентов 4-й группы. Остальные показатели были статистически недостоверны.

Для определения более точного прогноза 28-суточной летальности в ОРИТ пациентов 4-й группы, выполнена многофакторная логистическая регрессия Кокса из числа достоверных предикторов. Данные анализа представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Независимые предикторы 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии пациентов 4-й группы

Предиктор	Изменение риска при наличии фактора			p
	OR	95% ДИ		
		Нижняя граница	Верхняя граница	
APACHE II	1,015	1,074	1,170	0,001
mNUTRIC	1,092	0,858	1,39	0,476

В результате проведенного анализа пациентов 4-й группы шкала mNUTRIC не показала статистически значимого результата, тогда как шкала APACHE II

является основным предиктором 28-суточной летальности в ОРИТ. При увеличении APACHE II на 1 балл риск 28-суточной летальности в ОРИТ увеличивался в 1,015 раз.

Для оценки эффективности прогнозирования 28-суточной летальности в ОРИТ с помощью шкалы APACHE II в 4-й группе пациентов проведен ROC-анализ. Выполненный анализ подтвердил очень хорошее качество прогнозирования с разделительным значением 11,5 баллов. Площадь под кривой составила $0,89 \pm 0,028$ с 95% ДИ 0,836–0,948 ($p < 0,001$) (Рисунок 9) с чувствительностью 85,5% и специфичностью 80,3%.

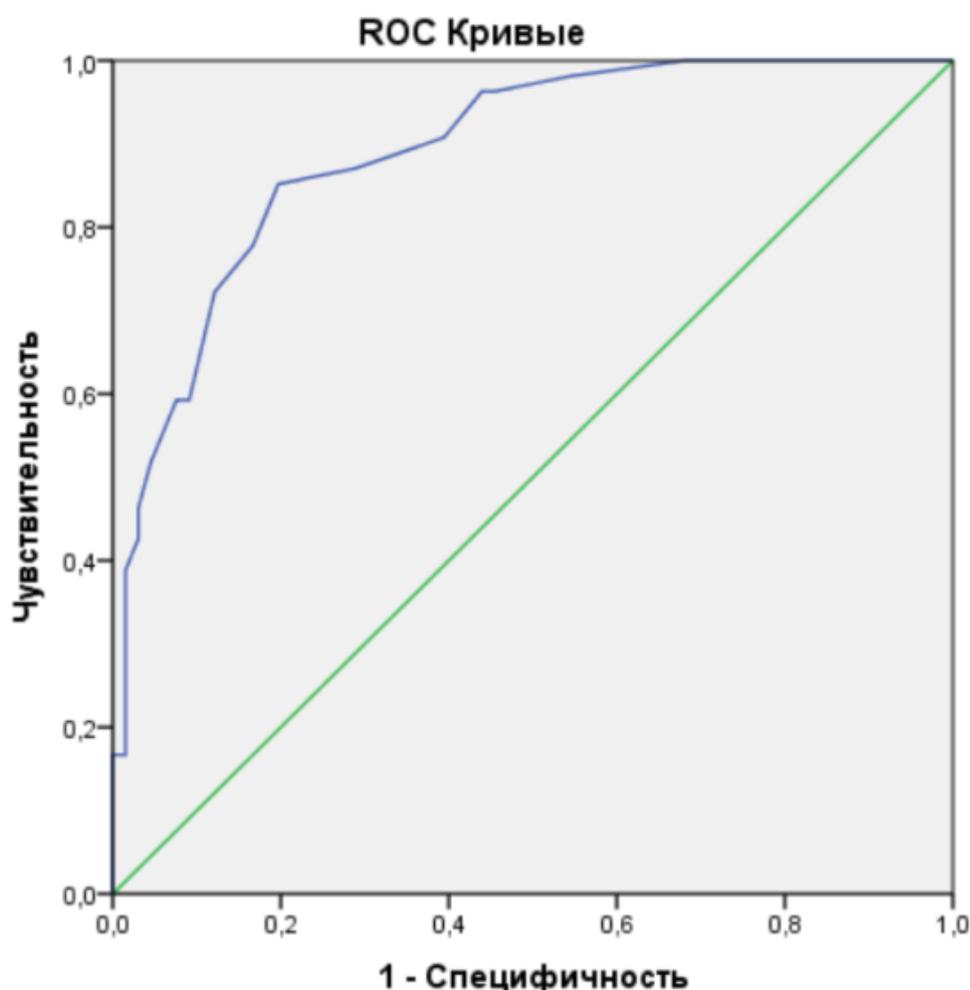


Рисунок 9 – ROC-кривая эффективности прогнозирования 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии с помощью шкалы APACHE II в смешанной группе пациентов на длительной искусственной вентиляции легких

5.2. Прогнозирование риска развития летального исхода на основании оценки маркеров белково-энергетической недостаточности у хирургических пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких

Далее проведено сравнение пациентов ОРИТ хирургической группы на длительной ИВЛ в зависимости от клинического исхода (Таблица 36).

Таблица 36 – Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов хирургической группы на длительной ИВЛ отделения реанимации и интенсивной терапии

Показатель	Выжившие (n = 18)	Умершие (n = 21)	P
Возраст, лет	48 (37; 62)	73 (56; 84)	0,003
Пол мужчины / женщины, n (%) / n (%)	8 (44,4) / 10 (55,6)	10 (47,6) / 11 (52,4)	0,99*
Индекс массы тела, кг/м ²	27,47 (24,16–30,8)	25,01 (22,77–27,44)	0,218
NRS-2002, балл	3 (3; 5)	5 (4; 6)	0,017
mNUTRIC, балл	1 (0; 2)	3 (2; 5)	< 0,001
C-реактивный белок, мг/л	167 (33,8; 228)	108 (54; 168)	0,282
Преальбумин, мг/дл	39,05 (28; 46)	24,5 (15,4; 52)	0,14
Альбумин, г/л	33,88 (30–38,41)	28,7 (23,2–34,1)	0,14
Абсолютное количество лимфоцитов крови, тыс. в мкл	1,08 (0,84; 1,84)	0,8 (0,65; 1,08)	0,234
NRI, значение	110,5 (99,65–121,32)	98,2 (88,8–107,6)	0,08
PNI, значение	38,7 (33,75; 48,05)	34,5 (26,35; 40,45)	0,112
MI, значение	0,24 (–2,12; 4)	4,63 (–2,31; 7,52)	0,094
APACHE II балл	8,78 (6,12–11,44)	15,86 (13,4–18,33)	< 0,001
SOFA, балл	2 (2; 4)	5 (3; 8)	0,005
Примечание: * – Точный критерий Фишера.			

В результате проведенного исследования показано, что умершие пациенты имели более высокие баллы по шкалам оценки риска развития БЭН – mNUTRIC и NRS-2002.

На следующем этапе исследования проведена оценка прогностической значимости предикторов общей летальности в 5-й группе пациентов ОРИТ на основании сочетания ключевых маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными данными, выполненная с помощью метода однофакторной логистической регрессии. Результаты анализа представлены в

Таблице 37.

Таблица 37 – Предикторы общей летальности в 5-й группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Переменная	Константа	В	95% ДИ		р
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Альбумин	0,154	-0,05	0,89	1,018	0,124
АКЛ	0,57	-0,346	0,315	1,587	0,396
Преальбумин	1,108	-0,037	0,938	1,011	0,156
NRI	3,12	-0,028	0,941	1,004	0,071
PNI	1,99	-0,05	0,896	1,012	0,09
MI	-0,068	0,124	0,989	1,3	0,06
mNUTRIC	-2,1	1,073	1,479	5,78	< 0,001
NRS-2002	-2,48	0,626	1,098	3,184	0,01
APACHE II	-3	0,254	1,09	1,525	< 0,001
SOFA	-1,367	0,363	1,07	1,931	0,007
ИМТ	2,065	-0,073	0,827	1,045	0,202
Возраст	-2,9	0,054	1,014	1,1	0,003
СРБ	0,645	-0,003	0,991	1,002	0,232

В результате проведенного анализа было выявлено, что шкалы APACHE II и SOFA, а также такие параметры как возраст пациента MI, PNI, mNUTRIC, NRS-2002 являлись предикторами общей летальности в 5-й группе пациентов ОРИТ. Остальные показатели были статистически незначимы.

Следующим шагом являлось определение разделительных значений выявленных предикторов общей летальности в ОРИТ. Данные ROC-анализа

представлены в Таблице 38.

Таблица 38 – Предикторы общей летальности в хирургической группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких

Предиктор	AUC	95% ДИ		Точка отсечения	Se, %	Sp, %	p
		Нижняя граница	Верхняя граница				
Возраст	0,77	0,616	0,921	58	76,2	72,2	0,004
APACHE II	0,85	0,718	0,983	12,5	81	83,3	< 0,001
SOFA	0,758	0,601	0,915	3,5	71,4	66,7	0,006
NRS-2002	0,72	0,555	0,89	3,5	90,5	55,6	0,018
mNUTRIC	0,87	0,757	0,984	2,5	85,7	66,7	< 0,001

Наиболее значимыми предикторами, показавшие очень хорошее качество прогнозирования общей летальности в ОРИТ были шкалы APACHE II и mNUTRIC, при этом последняя показала наилучший результат. Такие показатели как возраст, SOFA и NRS-2002 имели хорошее качество прогнозирования.

Для определения более точного прогноза общей летальности в ОРИТ сформирована математическая модель из числа достоверных предикторов, выполненная с помощью метода многофакторной логистической регрессии в 5-й группе пациентов. Данные полученной математической модели представлены в Таблице 39.

Таблица 39 – Лучшая модель прогноза общей летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии на основании статистически значимых предикторов в 5-й группе пациентов

Предиктор	Константа	B	95%ДИ		p
			Нижняя граница	Верхняя граница	
mNUTRIC	- 4,133	0,995	1,356	5,4	< 0,001
NRS-2002		0,492	1,087	3,314	

Применяя уравнение логистической регрессии (Формула 11) по данным Таблицы 39, произвели расчет риска летального исхода в 5-й группе пациентов ОРИТ

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad (11)$$

$$z = -4,133 + 2,7 \times X_{\text{mNUTRIC (балл)}} + 1,63 \times X_{\text{NRS-2002 (балл)}},$$

где P – риск развития летального исхода в долях единицы;

e – число Эйлера (математическая константа $\approx 2,718$);

z – показатель степени в логистической регрессии;

mNUTRIC – Modified Nutrition Risk in the Critically Ill;

NRS-2002 – Nutritional Risk Screening-2002.

При значении z равном или превышающем 38,9 определяются высокий риск развития летального исхода в ОРИТ. Проведенный ROC-анализ подтвердил очень хорошее качество полученной модели. Площадь под кривой эффективности модели в 5-й группе пациентов ОРИТ составила $0,87 \pm 0,058$ с 95% ДИ 0,757–0,984 ($p < 0,001$) (Рисунок 10). Чувствительность разработанной модели составила 85,7%, а специфичность – 66,7%.

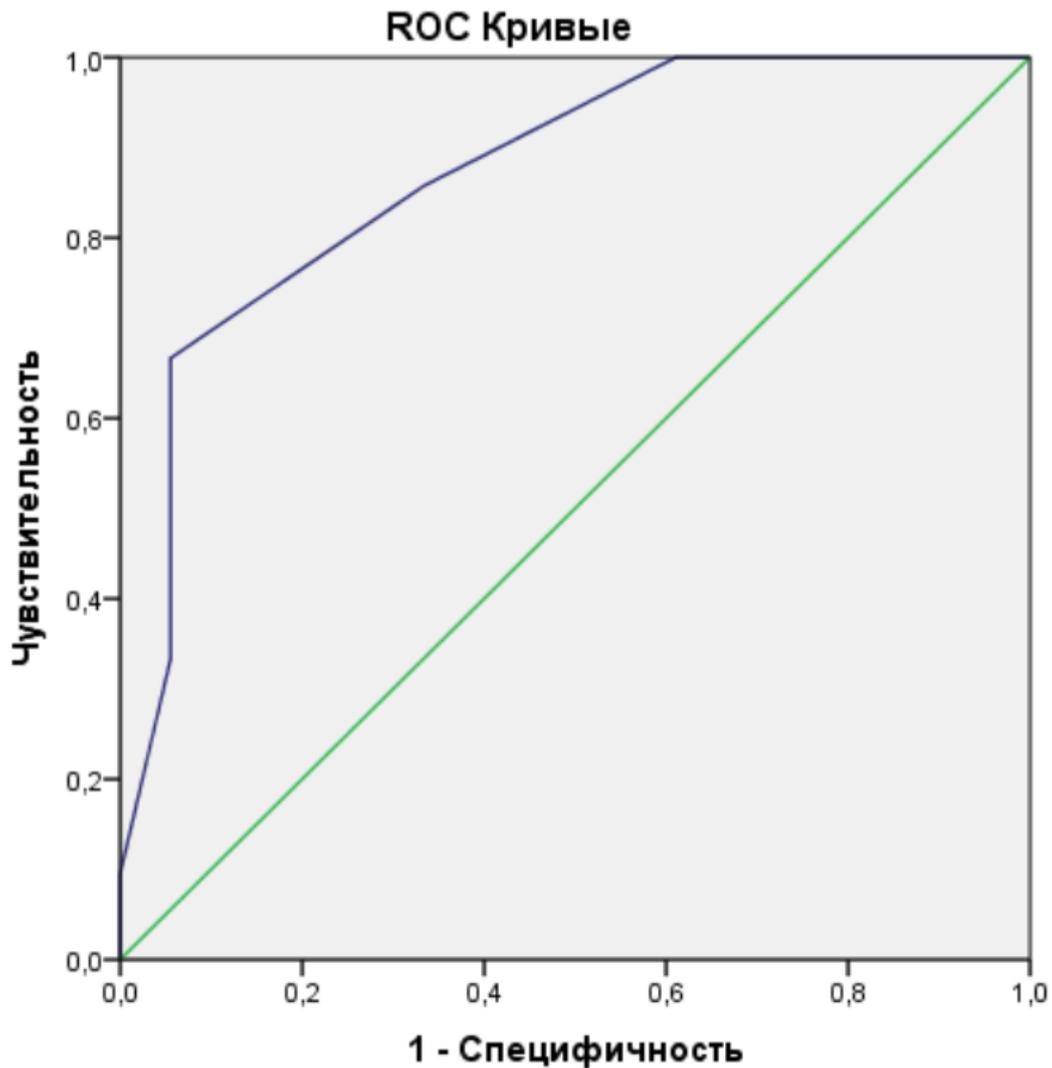


Рисунок 10 – ROC-кривая эффективности прогностической модели у пациентов 5-й группы

Далее проведена оценка прогностической значимости предикторов 28-дневной летальности в ОРИТ 5-й группы на основании сочетания ключевых маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными данными, выполненная с помощью метода однофакторной логистической регрессии Кокса (Таблица 40).

Таблица 40 – Предикторы 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов 5-й группы

Переменная	ОР	95% ДИ		р
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст	1,03	1,005	1,056	0,014
ИМТ	0,952	0,914	1,088	0,952
APACHE II	1,165	1,066	1,273	< 0,001
SOFA	1,231	1,042	1,453	0,012
NRS-2002	1,108	0,814	1,508	0,515
mNUTRIC	1,541	1,17	2,03	0,001
С-реактивный белок	0,999	0,995	1,003	0,527
Преальбумин	0,995	0,972	1,02	0,684
Альбумин	0,988	0,955	1,021	0,462
NRI	0,98	0,957	1,004	0,103
MI	1,036	0,955	1,124	0,4
PNI	0,985	0,955	1,016	0,33
Абсолютное количество лимфоцитов	0,65	0,3	1,406	0,27

Нами было выявлено, что такие показатели как возраст пациента, шкалы APACHE II, SOFA и mNUTRIC являются предикторами 28-дневной летальности в ОРИТ у пациентов 5-й группы. Остальные показатели были статистически незначимы.

Для определения более точного прогноза 28-дневной летальности в ОРИТ выполнена многофакторная логистическая регрессия Кокса из числа достоверных предикторов (Таблица 41).

Таблица 41 – Независимые предикторы 28-суточной летальности у пациентов 5-й группы в отделении реанимации и интенсивной терапии

Предиктор	Изменение риска при наличии фактора			p
	ОР	95% ДИ		
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст	1,014	0,985	1,044	0,35
APACHE II	1,165	1,066	1,273	< 0,001
SOFA	1,08	0,9	1,3	0,41
mNUTRIC	0,884	0,433	1,804	0,734

В результате проведенного анализа 5-й группы пациентов показатели возраст, SOFA и mNUTRIC оказались статистически незначимыми, тогда как шкала APACHE II является основным предиктором 28-суточной летальности в ОРИТ. При увеличении APACHE II на 1 балл риск 28-суточной летальности в ОРИТ увеличивался в 1,165 раз.

Для оценки эффективности прогнозирования 28-суточной летальности в ОРИТ с помощью шкалы APACHE II в 5-й группе пациентов проведен ROC-анализ. Выполненный анализ подтвердил очень хорошее качество прогнозирования с разделительным значением 10,5 баллов. Площадь под кривой составила $0,88 \pm 0,06$ с 95% ДИ 0,773–0,833 ($p < 0,001$) (Рисунок 11) с чувствительностью 90% и специфичностью 73,7%.

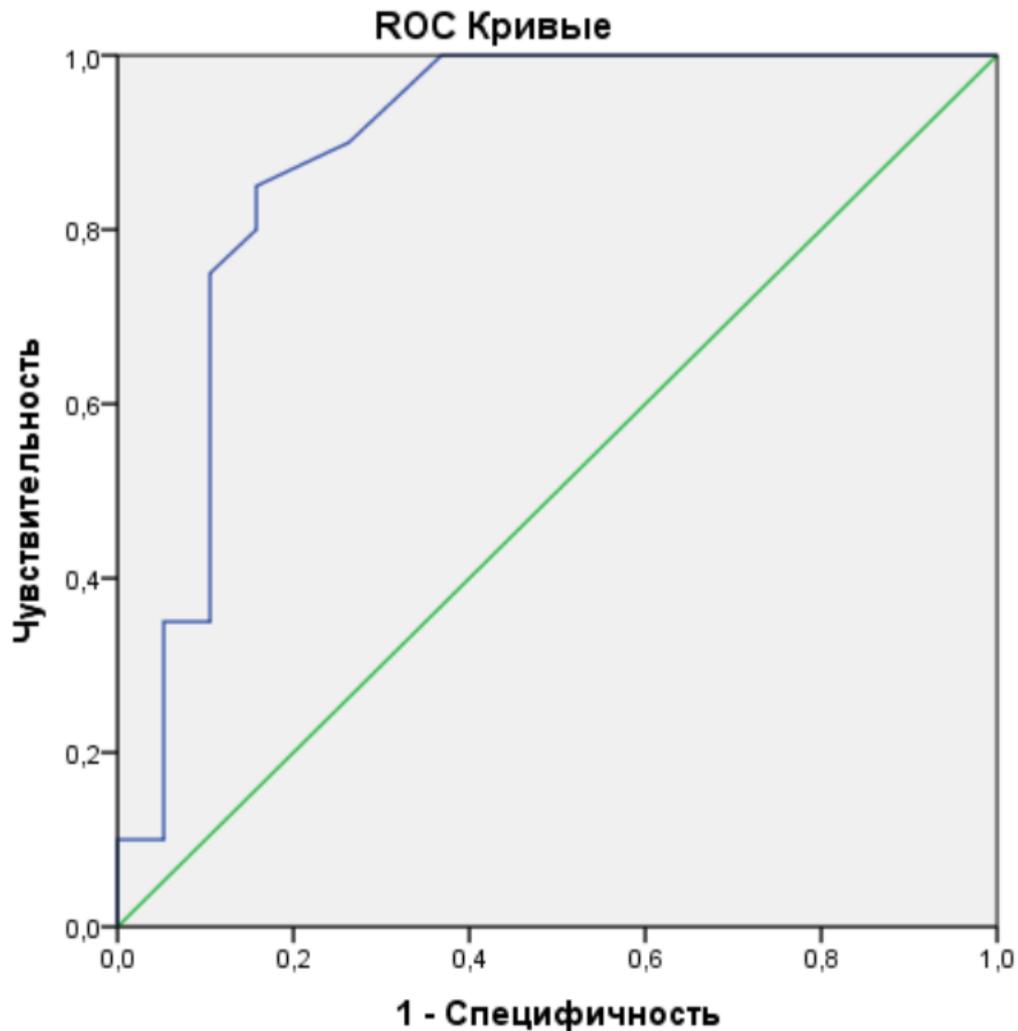


Рисунок 11 – ROC-кривая эффективности прогнозирования 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов хирургического профиля на длительной искусственной вентиляции легких с помощью шкалы APACHE II

5.3. Прогнозирование риска развития летального исхода на основании оценки маркеров белково-энергетической недостаточности у терапевтических пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких

Далее проведено сравнение пациентов ОРИТ терапевтической группы на длительной ИВЛ в зависимости от исхода критического состояния. Результаты представлены в Таблице 42.

Таблица 42 – Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов терапевтической группы отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких

Показатель	Выжившие (n = 18)	Умершие (n = 5)	P
Возраст, лет	53,4 (37,41–70)	57,61 (48,36–66,86)	0,642
Пол мужчины / женщины, n (%) / n (%)	8 (44,4) / 10 (55,6)	10 (47,6) / 11 (52,4)	0,618*
Индекс массы тела, кг/м ²	27,46 (20,47–34,4)	24,66 (21,1–28,25)	0,435
NRS-2002, балл	3 (2; 3)	5 (4; 5)	0,024
mNUTRIC, балл	2 (1; 2)	3 (2; 5)	0,067
C-реактивный белок, мг/л	97,1 (61–255,2)	138,5 (94,74–182,25)	0,407
Преальбумин, мг/дл	19 (18,2; 23)	14,3 (13; 24,6)	0,227
Альбумин, г/л	28,2 (23,3–33,05)	27,12 (24,5–30)	0,678
Абсолютное количество лимфоцитов крови, тыс. в мкл	1,13 (0,88; 1,23)	1 (0,53; 1,2)	0,5
NRI, значение	96,86 (82,85–110,86)	97 (88,37–105,76)	0,98
PNI, значение	33,6 (28–40)	32 (28,8–35,3)	0,625
MI, значение	6,8 (4; 7)	6,3 (5,6; 8)	0,587
APACHE II балл	10,6 (6–15,3)	15,22 (12,2–18,24)	0,124
SOFA, балл	3,6 (1–7,28)	4,67 (3,35–6)	0,446
Примечание: * – Точный критерий Фишера.			

Обращает на себя внимание, что умершие пациенты имели статистически значимо более высокий балл только по шкале NRS-2002.

На следующем этапе исследования проведена оценка прогностической значимости предикторов общей летальности в 6-й группе пациентов ОРИТ на основании сочетания ключевых маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными данными, выполненная с помощью метода однофакторной логистической регрессии (Таблица 43).

Таблица 43 – Предикторы общей летальности в 6-й группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Переменная	Константа	В	95% ДИ		р
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Альбумин	2,57	-0,047	0,774	1,177	0,66
АКЛ	1,62	-0,33	0,123	4,216	0,718
Преальбумин	1,53	-0,013	0,9	1,088	0,8
NRI	1,2	0,001	0,94	1,066	0,98
PNI	2,7	-0,045	0,806	1,134	0,6
MI	0,617	0,113	0,765	1,64	0,56
mNUTRIC	-0,72	0,852	0,88	6,248	0,028
NRS-2002	-2,83	1,1	1,102	8,172	0,009
APACHE II	-1,37	0,212	0,931	1,641	0,074
SOFA	0,586	0,174	0,771	1,836	0,406
ИМТ	2,814	-0,06	0,817	1,088	0,42
Возраст	0,443	0,015	0,956	1,08	0,62
СРБ	0,7	0,005	0,994	1,017	0,374

В результате проведенного анализа было выявлено, что шкалы развития риска БЭН mNUTRIC и NRS-2002 являлись предикторами летального исхода в 6-й группе. Остальные показатели были статистически незначимы.

Следующим шагом являлось определение разделительных значений выявленных предикторов общей летальности в ОРИТ. Результаты ROC-анализа представлены в Таблице 44.

Таблица 44 – Предикторы общей летальности в терапевтической группе пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких

Предиктор	AUC	95% ДИ		Точка отсечения	Se, %	Sp, %	р
		Нижняя граница	Верхняя граница				
NRS-2002	0,833	1,0	1,016	3,5	83,3	80	0,025
mNUTRIC	0,778	0,573	0,982	2,5	61,1	80	0,062

Согласно полученным данным из параметров, отражающих риск развития

БЭН, шкала NRS-2002 оказалась единственной статистически значимой шкалой прогнозирования летального исхода в 6-й группе пациентов ОРИТ.

При значениях NRS-2002 $\geq 3,5$ баллов риск развития летального исхода в ОРИТ высокий. Площадь под кривой эффективности шкалы NRS-2002 в 6-й группе составила $0,833 \pm 0,11$ с 95% ДИ 1,0–1,016 ($p = 0,025$) (Рисунок 12). Чувствительность – 83,3%, специфичность – 80%.

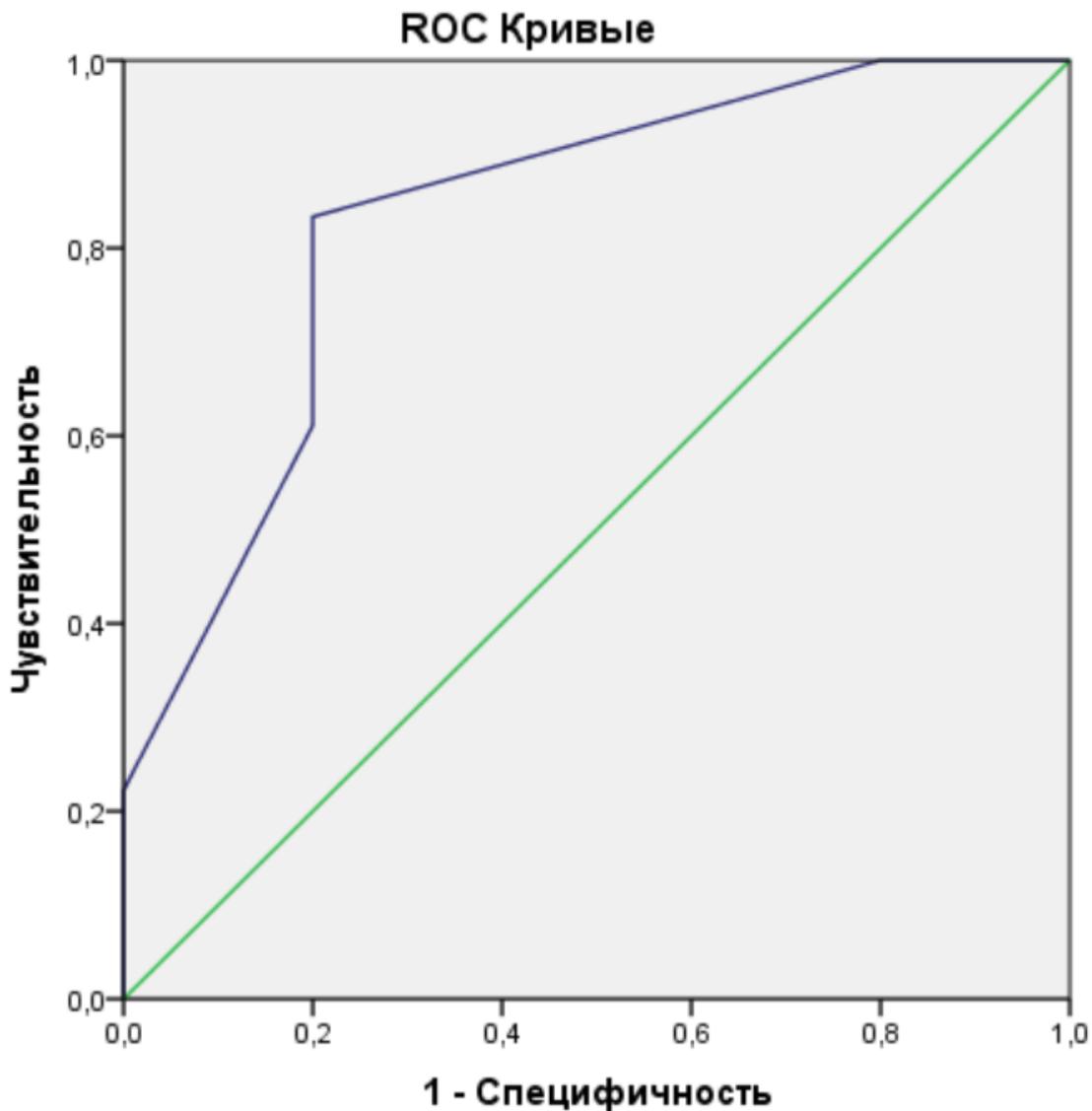


Рисунок 12 – ROC-кривая эффективности прогностической модели у пациентов 6-й группы

Далее проведена оценка прогностической значимости предикторов 28-дневной летальности в ОРИТ 6-й группы, на основании сочетания ключевых

маркеров БЭН со шкалами оценки тяжести и основными клинико-лабораторными данными, выполненная с помощью метода однофакторной логистической регрессии Кокса. Результаты анализа представлены в Таблице 45.

Таблица 45 – Предикторы 28-суточной летальности пациентов 6-й группы в отделении реанимации и интенсивной терапии

Переменная	ОР	95% ДИ		р
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст	1,001	0,975	1,027	0,964
ИМТ	0,99	0,916	1,071	0,805
APACHE II	1,032	0,953	1,116	0,44
SOFA	0,9	0,727	1,09	0,257
NRS-2002	1,005	0,666	1,516	0,983
mNUTRIC	1,058	0,828	1,352	0,651
С-реактивный белок	0,998	0,993	1,003	0,48
Преальбумин	0,993	0,944	1,046	0,8
Альбумин	1,017	0,927	1,116	0,715
NRI	1,01	0,98	1,042	0,507
MI	0,981	0,776	1,242	0,876
PNI	1,013	0,933	1,1	0,757
Абсолютное количество лимфоцитов	0,991	0,437	2,248	0,983

В результате – возраст, антропометрический показатель – ИМТ, шкалы APACHE II и SOFA, а также основные маркеры БЭН не были статистически значимыми предикторами 28-суточной летальности у пациентов терапевтического профиля на длительной ИВЛ.

В заключении представлены итоговые результаты исследования в отношении прогнозирования риска летального исхода у пациентов многопрофильного ОРИТ (Таблица 46).

Таблица 46 – Основные предикторы общей летальности у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Смешанная группа			
Предикторы общей летальности в ОРИТ*	Независимые предикторы общей летальности в ОРИТ**	Предикторы 28-суточной летальности***	Независимые предикторы 28-суточной летальности****
<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II • SOFA • NRS-2002 • mNUTRIC • Альбумин • Преальбумин • PNI • MI • NRI • ИМТ 	<ul style="list-style-type: none"> • NRS-2002 • mNUTRIC • Альбумин • Преальбумин • PNI • MI • ИМТ 	<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II • SOFA • NRS-2002 • mNUTRIC • MI • Возраст 	<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II
Хирургическая группа			
Предикторы общей летальности в ОРИТ*	Независимые предикторы общей летальности в ОРИТ**	Предикторы 28-суточной летальности***	Независимые предикторы 28-суточной летальности****
<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II • SOFA • mNUTRIC • NRS-2002 • Альбумин • PNI • MI • NRI • Возраст 	<ul style="list-style-type: none"> • NRS-2002 • mNUTRIC • NRI • Возраст 	<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II • SOFA • NRS-2002 • mNUTRIC • NRI • Возраст 	<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II
Терапевтическая группа			
Предикторы общей летальности в ОРИТ*	Независимые предикторы общей летальности в ОРИТ**	Предикторы 28-суточной летальности***	Независимые предикторы 28-суточной летальности****
<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II • SOFA • NRS-2002 • mNUTRIC • MI • СРБ 	<ul style="list-style-type: none"> • NRS-2002 • mNUTRIC 	<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II • mNUTRIC 	<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II
Смешанная группа на длительной ИВЛ			

Продолжение Таблицы 46

Предикторы общей летальности в ОРИТ*	Независимые предикторы общей летальности в ОРИТ**	Предикторы 28-суточной летальности***	Независимые предикторы 28-суточной летальности****
<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II • SOFA • NRS-2002 • mNUTRIC • Преальбумин • MI • PNI • Возраст 	<ul style="list-style-type: none"> • NRS-2002 • mNUTRIC • Преальбумин 	<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II • mNUTRIC • Возраст 	<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II
Хирургическая группа на длительной ИВЛ			
Предикторы общей летальности в ОРИТ*	Независимые предикторы общей летальности в ОРИТ**	Предикторы 28-суточной летальности***	Независимые предикторы 28-суточной летальности****
<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II • SOFA • mNUTRIC • NRS-2002 • MI • PNI • Возраст 	<ul style="list-style-type: none"> • NRS-2002 • mNUTRIC 	<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II • SOFA • mNUTRIC • Возраст 	<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II
Терапевтическая группа на длительной ИВЛ			
Предикторы общей летальности в ОРИТ*	Независимые предикторы общей летальности в ОРИТ**	Предикторы 28-суточной летальности***	Независимые предикторы 28-суточной летальности****
<ul style="list-style-type: none"> • NRS-2002 • mNUTRIC 	<ul style="list-style-type: none"> • NRS-2002 	–	–

Резюме. При анализе субпопуляции пациентов на длительной ИВЛ в смешанной группе наиболее эффективными стали такие предикторы как шкалы NRS-2002, mNUTRIC и преальбумин сыворотки крови, у пациентов хирургического профиля – NRS-2002, mNUTRIC, в терапевтической группе – шкала NRS-2002. При анализе 28-суточной летальности в смешанной популяции пациентов ОРИТ оптимальными предикторами летального исхода выступали такие показатели как: шкалы NRS-2002, mNUTRIC, индекс MI, возраст пациента, а также шкалы APACHE II и SOFA. В хирургической группе были получены

аналогичные результаты, однако вместо индекса МІ оптимальным предиктором стал индекс NRI. У пациентов терапевтического профиля прогностической значимостью обладали только шкалы APACHE II и mNUTRIC. В смешанной популяции пациентов на длительной ИВЛ только шкалы mNUTRIC и APACHE II, а также возраст пациента были значимыми предикторами 28-суточной летальности. У пациентов хирургического профиля были получены аналогичные результаты, но дополнительным предиктором стала шкала SOFA. В терапевтической группе пациентов на длительной ИВЛ не было найдено статистически значимых предикторов 28 суточной летальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследование включено 176 пациентов ОРИТ различного профиля с исходной тяжестью состояния по шкалам APACHE II – 11 (7;16) баллов, SOFA – 3 (1;5) балла, а также высоким риском развития БЭН, что подтверждалось показателями скрининговых систем NRS-2002, PNI и MI. Субпопуляционный анализ выявил ряд существенных различий между группами терапевтических и хирургических пациентов. Согласно тяжести состояния по шкалам APACHE II и SOFA пациенты терапевтической группы были более тяжелые и демонстрировали более высокую летальность. Анализ маркеров БЭН у пациентов хирургического профиля показал, что пациенты хирургической группы были в меньшей степени подвержены риску развития БЭН, чем пациенты терапевтической группы. Данное утверждение основывается на том, что в хирургической популяции показатель MI был более низкий, тогда как преальбумин и альбумин сыворотки крови, индексы NRI, PNI были значительно выше. Важно отметить, что пациентов на длительной ИВЛ терапевтического профиля имели более низкие уровни сывороточного преальбумина и альбумина и более высокий MI, однако, это не оказало влияния на частоту общей летальности в ОРИТ.

Наше исследование подтверждает гипотезу о том, что скрининговые системы оценки синдрома БЭН могут выступать предикторами общей и 28-суточной летальности у пациентов в каждой из исследуемых групп. Так, при проведении однофакторной логистической регрессии в смешанной группе пациентов ОРИТ такие показатели как шкалы NRS-2002, mNUTRIC, APACHE II, SOFA, альбумин и преальбумин сыворотки крови, ИМТ, а также индексы NRI, PNI и MI являлись качественными предикторами общей летальности в ОРИТ. При дальнейшем проведении ROC-анализа, с целью определения прогностической способности указанных выше показателей, шкала mNUTRIC показала наилучшую способность среди маркеров БЭН (AUC 0,81; 95% ДИ 0,741–0,877; $p < 0,001$). Такие показатели как шкала NRS-2002 (AUC 0,751; 95% ДИ 0,679–0,823; $p < 0,001$) и индекс MI (AUC 0,701; 95% ДИ 0,613–0,789; $p < 0,001$) продемонстрировали хорошее качество прогноза. При дальнейшем анализе

данных удалось повысить точность прогнозирования путем применения метода многофакторной логистической регрессии с формированием модели, в которую вошли такие независимые предикторы как альбумин и преальбумин сыворотки крови, индексы PNI, MI, шкалы NRS-2002 и mNUTRIC, а также ИМТ. При расчете уравнения разработанной модели значение равное или превышающее 32,46 определяет высокий риск развития летального исхода в ОРИТ. Отличное качество модели с чувствительностью 85,7% и специфичностью 83,3% подтвердил ROC-анализ (AUC 0,903; 95% ДИ 0,855–0,951; $p < 0,001$). При анализе 28-суточной летальности в ОРИТ, выполненном с помощью однофакторной регрессии Кокса у пациентов смешанной группы, были получены такие предикторы как возраст пациента (ОР 1,02; 95% ДИ 1,004–1,035; $p = 0,011$), шкалы NRS-2002 (ОР 1,344; 95% ДИ 1,112–1,624; $p = 0,002$), mNUTRIC (ОР 1,43; 95% ДИ 1,257–1,627; $p < 0,001$), APACHE II (ОР 1,111; 95% ДИ 1,072–1,152; $p < 0,001$), SOFA (ОР 1,2; 95% ДИ 1,102–1,304, $p < 0,001$), индекс MI (ОР 1,07; 95% ДИ 1,006–1,138; $p = 0,03$). Шкала APACHE II оказалась единственным независимым предиктором 28-суточной летальности в ОРИТ с очень хорошим качеством прогноза у пациентов смешанной группы при разделительном значении 12,5 баллов (AUC 0,83; 95% ДИ 0,77–0,89; $p < 0,001$) с чувствительностью 78,2 и специфичностью 73,6%.

В результате проведенного анализа у пациентов хирургического профиля были получены статистически значимые предикторы такие как: шкалы NRS-2002, mNUTRIC, APACHE II, SOFA, альбумин сыворотки крови, возраст пациента, а также индексы NRI, PNI и MI. При дальнейшем проведении ROC-анализа, с целью определения прогностической способности, среди показателей БЭН, шкала mNUTRIC (AUC 0,838; 95% ДИ 0,751–0,925; $p < 0,001$) продемонстрировала очень хорошее качество прогнозирования общей летальности в ОРИТ, наряду со шкалами APACHE II (AUC 0,847; 95% ДИ 0,765–0,928; $p < 0,001$) и SOFA (AUC 0,848; 95% ДИ 0,765–0,93; $p < 0,001$). Далее, с помощью многофакторной логистической регрессии была получена прогностическая модель, в которую вошли такие показатели как: возраст пациента, NRI, шкалы NRS-2002 и

mNUTRIC. Данная модель способна более точно спрогнозировать исход заболевания. При расчете модели, значение которого будет равное или превышающее 17,31, будет определяться высокий риск развития летального исхода в ОРИТ. Проведенный ROC-анализ подтвердил отличное качество полученной модели (AUC 0,912; 95% ДИ 0,851–0,972; $p < 0,001$) с чувствительностью 88,5% и специфичностью 72,6%. При проведении однофакторной регрессии Кокса, с целью определения 28-суточной летальности в ОРИТ хирургической группы, были получены такие предикторы как возраст пациента (ОР 1,034; 95% ДИ 1,01–1,058; $p = 0,003$), NRI (ОР 0,976; 95% ДИ 0,953–0,999; $p = 0,04$), шкалы APACHE II (ОР 1,211; 95% ДИ 1,123–1,307; $p < 0,001$), SOFA (ОР 1,372; 95% ДИ; 1,194–1,578; $p < 0,001$), NRS-2002 (ОР 1,326; 95% ДИ 1,026–1,714; $p = 0,03$) и mNUTRIC (ОР 1,88; 95% ДИ 1,45–2,438; $p < 0,001$). Шкала APACHE II оказалась единственным независимым предиктором 28-суточной летальности в ОРИТ с очень хорошим качеством прогноза у пациентов хирургической группы при разделительном значении 13,5 баллов (AUC 0,87; 95% ДИ 0,808–0,94; $p < 0,001$) с чувствительностью 80% и специфичностью 82,4%.

При выполнении однофакторного логистического анализа терапевтической группы пациентов был получен ряд предикторов, таких как NRS-2002, mNUTRIC, APACHE II, SOFA, MI и СРБ. При выполнении ROC-анализа, с целью определения прогностической способности, среди маркеров БЭН шкалы NRS-2002 (AUC 0,781; 95% ДИ 0,67–0,892; $p < 0,001$) и mNUTRIC (AUC 0,74; 95% ДИ 0,619–0,862; $p = 0,001$) показали хорошее качество прогноза общей летальности в ОРИТ наряду со шкалой APACHE II (AUC 0,752; 95% ДИ 0,636–0,868; $p < 0,001$). Дальнейшая разработка прогностической модели с использованием многофакторной логистической регрессии, в которую вошли такие независимые предикторы как шкалы БЭН NRS-2002 и mNUTRIC, позволила улучшить прогноз заболевания. При расчете модели, значение которого будет равное или превышающее 49,88 будет определяться высокий риск развития летального исхода. Проведенный ROC-анализ, показал очень хорошее качество прогнозирования (AUC 0,833; 95% ДИ 0,735–0,931; $p < 0,001$) с

чувствительностью 76,7% и специфичностью 77,8%. Были получены предикторы 28-суточной летальности в ОРИТ с использованием однофакторной регрессии Кокса, такие как APACHE II (ОР 1,058; 95% ДИ 1,006–1,113; $p = 0,025$) и mNUTRIC (ОР 1,204; 95% ДИ 1,002–1,448; $p = 0,046$), но при дальнейшем многофакторном анализе Кокса шкала APACHE II оказалась единственным независимым предиктором с хорошим качеством прогнозирования при разделительном значении 12,5 баллов (AUC 0,75; 95% ДИ 0,636–0,868; $p < 0,001$) с чувствительностью 73,3% и специфичностью 64%.

При анализе смешанной группы пациентов на длительной ИВЛ проводилась однофакторная логистическая регрессия, в результате которой были получены такие статистически значимые предикторы как NRS-2002, mNUTRIC, APACHE II, SOFA, PNI, MI и преальбумин. Дальнейшее проведение ROC-анализа, с целью определения прогностической способности, шкала mNUTRIC (AUC 0,848; 95% ДИ 0,75–0,946; $p < 0,001$) показала наилучший результат, превосходя шкалу APACHE II (AUC 0,817; 95% ДИ 0,703–0,931; $p < 0,001$). Стоит отметить, что шкала органной дисфункции SOFA (AUC 0,715; 95% ДИ 0,575–0,854; $p = 0,005$), а также маркеры БЭН NRS-2002 (AUC 0,74; 95% ДИ 0,602–0,878; $p = 0,002$), преальбумин (AUC 0,706; 95% ДИ 0,578–0,834; $p = 0,007$) и MI (AUC 0,705; 95% ДИ 0,575–0,834; $p = 0,007$) были предикторами общей летальности в ОРИТ с хорошей прогностической силой. В дальнейшем была получена прогностическая модель, выполненная с помощью многофакторной регрессии, в которую вошли независимые предикторы, такие как NRS-2002, mNUTRIC и преальбумин. При расчете модели, значение которого равно или превышающее 56,8 будет определяться высокий риск развития летального исхода. Проведенный ROC-анализ подтвердил отличное качество полученной модели (AUC 0,9; 95% ДИ 0,807–0,972; $p < 0,001$) с чувствительностью 84,6% и специфичностью 78,3%. При проведении однофакторной логистической регрессии, с целью определения 28-суточной летальности в ОРИТ были получены такие предикторы как возраст пациента (ОР 1,02; 95% ДИ 1,003–1,037; $p = 0,022$), APACHE II (ОР 1,087; 95% ДИ 1,034–1,143; $p = 0,001$) и mNUTRIC (ОР 1,253; 95% ДИ 1,07–1,467; $p = 0,001$), но,

как и в других группах, шкала APACHE II была единственным статистически значимым предиктором с очень хорошим качеством прогноза при разделительном значении 11,5 баллов (AUC 0,89; 95% ДИ 0,836–0,948; $p < 0,001$) с чувствительностью 85,5% и специфичностью 80,3%.

Шкалы NRS-2002, mNUTRIC, APACHE II, SOFA и возраст пациента являлись предикторами общей летальности в ОРИТ при проведении однофакторной логистической регрессии у пациентов хирургической группы на длительной ИВЛ. При дальнейшем выполнении ROC-анализа, с целью определения прогностической способности, очень хорошее качество среди маркеров БЭН продемонстрировала шкала mNUTRIC (AUC 0,87; 95% ДИ 0,757–0,984; $p < 0,001$), наряду со шкалой APACHE II (AUC 0,85; 95% ДИ 0,718–0,983; $p < 0,001$). Возраст пациента (AUC 0,77; 95% ДИ; 0,616–0,921; $p = 0,004$), а также шкалы SOFA (AUC 0,758; 95% ДИ 0,601–0,915; $p = 0,006$) и NRS-2002 (AUC 0,72; 95% ДИ 0,555–0,89; $p = 0,018$) показали более слабые результаты. К сожалению, полученная с помощью многофакторной логистической регрессии прогностическая модель сочетания шкал mNUTRIC и NRS-2002 (AUC 0,87; 95% ДИ 0,757–0,984; $p < 0,001$) не принесла значимого результата в улучшении прогноза заболевания, оказавшись сопоставимой, как и при изолированном использовании шкалы mNUTRIC. Анализ 28-суточной летальности в ОРИТ, с использованием однофакторной регрессии Кокса у данной категории пациентов, выявил такие предикторы как возраст пациента (ОР 1,03; 95% ДИ 1,005–1,056; $p = 0,014$), APACHE II (ОР 1,165; 95% ДИ 1,066–1,273; $p < 0,001$), SOFA (ОР 1,231; 95% ДИ 1,042–1,453; $p = 0,012$) и mNUTRIC (ОР 1,541; 95% ДИ 1,17–2,03; $p = 0,001$). В свою очередь, шкала APACHE II являлась единственным предиктором 28-суточной летальности в ОРИТ, с разделительным значением 10,5 баллов, с очень хорошим качеством прогнозирования (AUC 0,88; 95% ДИ 0,773–0,833; $p < 0,001$) с чувствительностью 90% и специфичностью 73,7% по данным многофакторной регрессии Кокса.

При проведении однофакторной регрессии были определены предикторы общей летальности в ОРИТ, такие как NRS-2002 и mNUTRIC. При проведении

ROC-анализа, с целью определения прогностической способности, шкала mNUTRIC была статистически не значимой (AUC 0,778; 95% ДИ 0,573–0,982; $p = 0,062$), тогда как шкала NRS-2002 равной или более 3,5 балла оказалась единственным предиктором общей летальности в ОРИТ у пациентов терапевтической группы на длительной ИВЛ (AUC 0,833; 95% ДИ 1,0–1,016; $p = 0,025$) с очень хорошим качеством прогнозирования с чувствительностью 83,3% и специфичностью 80%. Дальнейший анализ 28-суточной летальности в ОРИТ не выявил статистически значимых предикторов у данной категории пациентов по данным однофакторной и многофакторной регрессии Кокса.

В ходе исследования среди маркеров БЭН не было определено статистически значимого предиктора 28-суточной летальности в ОРИТ, тем не менее, шкала APACHE II оказалась единственным и независимым предиктором 28-суточной летальности в ОРИТ, за исключением терапевтической группы пациентов на длительной ИВЛ. Однако, как показывает клиническая практика, эта шкала имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, шкала APACHE II не отражает нутритивный статус пациента, который может являться дополнительным фактором риска пациентов интенсивной терапии, внося свой вклад в прогноз заболевания. Во-вторых, для расчета данная шкала требует широкий спектр исследований, таких как анализ клинических и биохимических показателей, газовый состав крови, а также физикальные данные.

Следует отметить, что в ходе проведенного исследования не было выявлено статистически значимого влияния такого параметра как абсолютное количество лимфоцитов на прогноз заболевания в исследуемых группах.

Необходимо подчеркнуть пользу прогностических моделей смешанных групп, которая позволит определить риск развития летального исхода в ОРИТ еще до установки основного клинического диагноза. Для более точного прогноза возможны варианты использования прогностических моделей при уже известном диагнозе. Лучшие модели прогноза и предикторы общей летальности в ОРИТ представлены в Таблице 47.

Таблица 47 – Лучшие модели прогноза и предикторы общей летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии

Группа	Формулы прогностической модели и значимые предикторы	Разделительное значение	AUC	Se, %	Sp, %
Смешанная	$z = 45,75 + 0,323 \times X_{\text{Альбумин}} - 0,508 \times X_{\text{Преальбумин}} - 0,984 \times X_{\text{PNI}} - 2,56 \times X_{\text{MI}} + 0,841 \times X_{\text{mNUTRIC}} + 0,722 \times X_{\text{NRS-2002}} - 0,108 \times X_{\text{ИМТ}}$	32,46	0,903	85,7	83,3
Хирургическая	$z = 1,62 + 1,418 \times X_{\text{mNUTRIC}} - 0,045 \times X_{\text{NRI}} - 0,068 \times X_{\text{Возраст}} + 0,586 \times X_{\text{NRS-2002}}$	17,31	0,912	88,5	72,6
Терапевтическая	$z = -4,961 + 0,45 \times X_{\text{mNUTRIC}} + 0,802 \times X_{\text{NRS-2002}}$	49,88	0,833	76,7	77,8
Смешанная на длительной ИВЛ	$z = 1 + 2,63 \times X_{\text{mNUTRIC}} + 1,77 \times X_{\text{NRS-2002}} - 0,967 \times X_{\text{Преальбумин}}$	56,8	0,9	84,6	78,3
Хирургическая на длительной ИВЛ	Шкала mNUTRIC	2,5	0,87	85,7	66,7
Терапевтическая на длительной ИВЛ	Шкала NRS-2002	3,5	0,833	83,3	80
Примечание: AUC (area under the curve) – площадь под кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность.					

ВЫВОДЫ

1. Шкала mNUTRIC показала наилучшую способность прогнозирования общей летальности у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии смешанного и хирургического профиля, тогда как шкала NRS-2002 была наилучшим предиктором у пациентов терапевтического профиля. Предикторами 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии в смешанной группе являются: возраст пациента, шкалы NRS-2002, mNUTRIC, индекс MI; у пациентов хирургического профиля – возраст, шкалы NRS-2002 и mNUTRIC, индекс NRI; у пациентов терапевтического профиля – шкала mNUTRIC.
2. Разработанные модели прогноза летального исхода в отделении реанимации и интенсивной терапии позволили повысить точность прогнозирования у пациентов смешанной и хирургической групп с очень хорошего до отличного качества прогнозирования, а в терапевтической группе – с хорошего до очень хорошего.
3. Шкала mNUTRIC показала наилучшую способность прогнозирования летального исхода у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии смешанного и хирургического профиля на длительной искусственной вентиляции легких. Шкала NRS-2002 была наилучшим предиктором у пациентов терапевтического профиля. Предикторами 28-суточной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии в смешанной и хирургической группах пациентов на длительной искусственной вентиляции легких являются возраст и шкала mNUTRIC.
4. Сформированная модель прогноза летального исхода в отделении реанимации и интенсивной терапии позволила повысить точность прогнозирования у пациентов смешанной группы на длительной искусственной вентиляции легких с очень хорошего до отличного качества. Шкала NRS-2002 была единственным значимым инструментом прогнозирования неблагоприятного клинического исхода у пациентов терапевтического профиля на длительной искусственной вентиляции легких.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования риска развития летального исхода у пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии целесообразно использовать оценку пациента по таким показателям как: ИМТ, шкалы mNUTRIC, NRS-2002, альбумин, преальбумин сыворотки крови, а также индексы MI, PNI, так как при совместном использовании они превосходят шкалы APACHE II и SOFA.
2. Для пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля рекомендуем в первые сутки заболевания оценку таких маркеров белково-энергетической недостаточности, как шкалы mNUTRIC, NRS-2002 и индекс PNI.
3. Для пациентов терапевтического профиля для прогнозирования летального исхода в отделении реанимации и интенсивной терапии достаточно осуществлять оценку пациента по шкалам mNUTRIC и NRS-2002.
4. У пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких важное прогностическое значение имеет проведение оценки по шкалам mNUTRIC и NRS-2002, а также определение преальбумина сыворотки крови. У хирургических пациентов на длительной искусственной вентиляции легких следует провести оценку по шкале mNUTRIC, а для пациентов терапевтического профиля целесообразно использовать шкалу NRS-2002.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением является определение целесообразности применения полученных прогностических моделей в сфере машинного обучения с целью снижения летальности при критических состояниях.

Также важно изучить возможность разработки и клинического внедрения прогностических моделей среди пациентов высокоспециализированных кардиохирургических и нейрохирургических пациентов интенсивной терапии, а также у больных с онкологическими заболеваниями и тяжелой политравмой.

Большой интерес вызывает возможность дальнейшей разработки прогностических моделей высокого качества по отдельным критическим состояниям, вызванными наиболее часто встречающимися нозологическими формами с высоким уровнем госпитальной летальности, такими как панкреонекроз, тяжелая черепно-мозговая травма, тяжелая внебольничная пневмония, бактериальный эндокардит и др.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЭН	– белково-энергетическая недостаточность
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЛ	– интерлейкин
ИМТ	– индекс массы тела
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
СРБ	– с-реактивный белок
ФНО	– фактор некроза опухоли
APACHE II	– acute physiology and chronic health evaluation
ESPEN	– european society for clinical nutrition and metabolism
MI	– maastricht Index
mNUTRIC	– modified nutrition risk in the critically ill
NRS-2002	– nutritional risk screening-2002
NRI	– nutritional risk index
PNI	– prognostic nutritional index
SOFA	– sequential organ failure assessment

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев. – Изд-во: ЭЛБИ-СП, 2020. – 320 с. – ISBN 978-5-93979-1.
2. Белково-энергетический дефицит у больных циррозом печени: современные аспекты диагностики и лечения / И.Б. Хлынов, И.Н. Лейдерман, М.В. Чикунова и др. – Монография, 2-издание. – г. Санкт-Петербург, 2013. – 68 с. – ISBN 978-5-89895-442-0.
3. Белялов, Ф.И. Использование шкал прогноза в клинической медицине / Ф.И. Белялов // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №12. – С. 23–27.
4. Луфт, В.М. Руководство по клиническому питанию / В.М. Луфт, В.С. Афончиков, А.В. Дмитриев. – Изд-во: Арт-Экспресс, 2023. – 556 с. – ISBN 987-5-4391-0833-6.
5. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / А.В. Гречко, Е.А. Евдокимова, О.Н. Котенко и др. // Клиническое питание и метаболизм. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 56–91.
6. Объективные методы оценки тяжести состояния пациентов в отделении реанимации онкохирургического профиля. Исследования и практика в медицине / Ф.А. Пчелинцева, М.В. Петрова, И.С. Шмыр и др. // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7, № 2. – С. 116–128.
7. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research / D.R. Brenner, D. Sherer, K. Muir [et al.] // Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. – 2014. – Vol. 23, № 9. – P. 1729–1751.
8. APACHE II: a severity of disease classification system / W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner [et al.] // Critical care medicine. – 1985. – Vol. 13, № 10. – P. 818–829.

9. Artinian, V. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients / V. Artinian // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 4. – P. 960–967.
10. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review [Formula: see text] / C.C.H. Lew, R. Yandell, R.J.L. Fraser [et al.] // *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. – 2017. – Vol. 41, № 5. – P. 744–758.
11. Cadwell, J.B. Prognostic nutritional index (PNI), independent of frailty is associated with six-month postoperative mortality / J.B. Cadwell, A.M. Afonso, A. Shahrokni // *Journal of geriatric oncology*. – 2020. – Vol. 11, № 5. – P. 880–884.
12. Cinel, I. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer / I. Cinel, S.M. Opal // *Critical care medicine*. – 2009. – Vol. 37, № 1. – P. 291–304.
13. Clinical indications for plasma protein assays: transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition / A. Myron Johnson, G. Merlini, J. Sheldon [et al.] // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2007. – Vol. 45, № 3. – P. 419–426.
14. Clinical significance of nutritional risk screening for older adult patients with COVID-19 / G. Liu, S. Zhang, Z. Mao [et al.] // *European journal of clinical nutrition*. – 2020. – Vol. 74, № 6. – P. 876–883.
15. Comparison of the Performance of APACHE II, SOFA, and mNUTRIC Scoring Systems in Critically Ill Patients: A 2-year Cross-sectional Study / S. Kumar, S.C. Gattani, A.H. Baheti [et al.] // *Indian J Crit Care Med*. – 2020. Vol. 11, № 24. – P. 1057–1061.
16. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition) / J.V. White, P. Guenter, G. Jensen [et al.] // *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. – 2012. – Vol. 36, № 3. – P. 275–283.

17. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. summary of a National Institutes of Health workshop / V.G. De Gruttola, P. Clax, D.L. Downing [et al.] // *Controlled clinical trials*. – 2001. – Vol. 22, № 5. – P. 485–502.
18. Dellière, S. Is transthyretin a good marker of nutritional status? / S. Dellière, L. Cynober // *Clinical nutrition*. – 2017. Vol. 36, № 2. – P. 364–370.
19. Early Trophic Enteral Nutrition Is Associated With Improved Outcomes in Mechanically Ventilated Patients With Septic Shock: A Retrospective Review / J.J. Patel, M. Kozeniecki, A. Beisboer [et al.] // *Journal of intensive care medicine*. – 2016. – Vol. 31, № 7. – P. 471–477.
20. Effect of short-term intralipid infusion on the immune response during low-dose endotoxemia in humans / R. Krogh-Madsen, P. Plomgaard, T. Akerstrom [et al.] // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. – 2008. – Vol. 294, № 2. – P. E371–E379.
21. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients / L. Tappy, J.M. Schwarz, P. Schneiter [et al.] // *Critical care medicine*. – 1998. – Vol. 26, № 5. – P. 860–867.
22. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit / P. Singer, A.R. Blaser, M.M. Berger [et al.] // *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 48–79.
23. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 / J. Kondrup, S.P. Allison, M. Elia [et al.] // *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. – 2003. – Vol. 22, № 4. – P. 415–421.
24. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients / J. Arends, P. Bachmann, N. Barthelemy [et al.] // *Clinical nutrition*. – 2017. – Vol. 36, № 1. – P. 11–48.
25. Fageria N. To Study Role of Serial Serum Albumin Estimation as Prognostic Marker in Critically Ill Patients / N. Fageria, D. Sharma // *The Journal of the Association of Physicians of India*. – 2022. – Vol. 70, № 4. – P. 11–12.
26. Gabay, C. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation /

- C. Gabay, I. Kushner // *The New England journal of medicine*. – 1999. – Vol. 340, № 6. P. 448–454.
27. Gotsman, I. Low serum albumin: A significant predictor of reduced survival in patients with chronic heart failure / I. Gotsman, A. Shauer, D.R. Zwas // *Clinical cardiology*. – 2019. – Vol. 42, № 3. – P. 365–372.
28. Gounden, V. Hypoalbuminemia / V. Gounden, R. Vashisht, I. Jialal // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2021.
29. Hotchkiss, R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I. Karl // *The New England journal of medicine*. – 2003. – Vol. 348, № 2. – P. 138–150.
30. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool / D.K. Heyland, R. Dhaliwal, X. Jiang [et al.] // *Critical care (London, England)*. – 2011. – Vol. 15, № 6. – P. 268.
31. International Federation of Clinical Chemistry. Laboratory assessment of protein-energy status / A. Shenkin, G. Cederblad, M. Elia [et al.] // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. – 1996. – Vol. 253, № 1–2. – P. 5–59.
32. Jensen, G.L. Malnutrition and inflammation-"burning down the house": inflammation as an adaptive physiologic response versus self-destruction? / G.L. Jensen // *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. – 2015. – Vol. 39, № 1. – P. 56–62.
33. Kahraman, S. Prognostic nutritional index predicts mortality in infective endocarditis / S. Kahraman, H.Z. Ağuş, A.K. Kalkan // *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. 392–402.
34. Kalaiselvan, M.S. Use of Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) Score to Assess Nutritional Risk in Mechanically Ventilated Patients: A Prospective Observational Study / M.S. Kalaiselvan, M.K. Renuka, A.S. Arunkumar // *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol. 21, № 5. – P. 253–256.

35. Kanda, M. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer / M. Kanda, T. Fujii, Y. Koderu // *The British journal of surgery*. – 2011. – Vol. 98, № 2. – P. 268–274.
36. Keller, U. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition / U. Keller // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 6 – P. 775.
37. Kendall, H. Serum Albumin Trend Is a Predictor of Mortality in ICU Patients With Sepsis / H. Kendall, E. Abreu, AL. Cheng // *Biological research for nursing*. – 2019. – Vol. 21, № 3. – P. 237–244.
38. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer / F. Feng, G. Zheng, Q. Wang [et al.] // *BMC gastroenterology*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 148–148.
39. Machado Dos Reis, A. NUTRIC Score: Isolated and Combined Use With the NRS-2002 to Predict Hospital Mortality in Critically Ill Patients / A. Machado Dos Reis, J. Marchetti, A. Forte Dos Santos // *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. – 2020. – Vol. 44, № 7. – P. 1250–1256.
40. Malnutrition-inflammation score is a useful tool in peritoneal dialysis patients / B. Afşar, S. Sezer, F.N. Ozdemir [et al.] // *Peritoneal dialysis international*. – 2006. – Vol. 26. – P. 705–711.
41. McCowen, K.C. Stress-induced hyperglycemia / K.C. McCowen, A. Malhotra, B.R. Bistrian // *Critical care clinics*. – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 107–124.
42. mNUTRIC tool is capable to predict nutritional needs and mortality early in patients suffering from severe pneumonia / S. Acehan, M. Gulen, C. Isikber [et al.] // *Clinical nutrition ESPEN*. – 2021. – Vol. 45, – P. 184–191.
43. Mohri, T. Impact of prognostic nutritional index on long-term outcomes in patients with breast cancer / T. Mohri, Y. Mohri, T. Shigemori // *World journal of surgical oncology*. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 170–170.
44. Nutrition Risk Screening in Intensive Care Units: Agreement Between NUTRIC and NRS-2002 Tools / M.K. Coruja, Y. Cobalchini, C. Wentzel [et al.] // *Nutrition in Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 567–571.
45. Nutritional risk screening (NRS-2002) is a strong and modifiable predictor risk

- score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial / L. Hersberger, L. Bargetzi, A. Bargetzi [et al.] // *Clinical nutrition*. – 2020. – Vol. 39, № 9. – P. 2720–2729.
46. Nichols, D.C. Prealbumin Is Associated With In-Hospital Mortality in Critically Ill Patients / D.C. Nichols, A.H. Flannery, B.R. Magnuson // *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 572–577.
47. Nutritional Risk Screening 2002 Cut-Off to Identify High-Risk Is a Good Predictor of ICU Mortality in Critically Ill Patients / L.M.R. de A. Maciel, O.S. Franzosi, D.S.L. Nunes [et al.] // *Nutrition in Clinical Practice*. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 137–141.
48. Onodera, T. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients / T. Onodera, N. Goseki, G. Kosaki // *Nihon Geka Gakkai zasshi*. – 1984. Vol. 85, № 9. – P. 1001–1005.
49. Patel, C. Can Nutritional Assessment Tools Predict Response to Nutritional Therapy? / C. Patel, E. Omer, S.J. Diamond // *Current gastroenterology reports*. – 2016. – Vol. 18, № 4. – P. 15–15.
50. Plank, L.D. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma / L.D. Plank, G.L. Hill // *World journal of surgery*. – 2000. – Vol. 24, № 6. – P. 630–638.
51. Predictive Values of Preoperative Prognostic Nutritional Index and Systemic Immune-Inflammation Index for Long-Term Survival in High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients: A Single-Centre Retrospective Study / H. Bi, Z. Shang, C Jia [et al.] // *Cancer Manag Res*. – 2020. – Vol. 12. – P. 9471–9483.
52. Preiser, J-C. Metabolic response to the stress of critical illness / J-C. Preiser, C. Ichai, J-C. Orban // *British journal of anaesthesia*. – 2014. – Vol. 113, № 6. – P. 945–954.
53. Preoperative nutritional risk assessment in predicting postoperative outcome in patients undergoing major surgery / M.A. Kuzu, H. Terzioğlu, V. Genç [et al.] //

- World journal of surgery. – 2006. – Vol. 30, № 3. – P. 378–390.
54. Prognostic implications of prealbumin level on admission in patients with acute heart failure referred to a cardiac intensive care unit / M. Akashi, Y. Minami, S. Haruki [et al.] // Journal of cardiology. – 2019. – Vol. 73, № 2. – P. 114–119.
 55. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients With Acute Heart Failure / YL. Cheng, SH. Sung, HM. Cheng [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2017. – Vol. 6.
 56. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery / G.P. Buzby, J.L. Matthews, C.L. Hobbs [et al.] // American journal of surgery. – 1980. – Vol. 139, № 1. – P. 160–167.
 57. Quigley, D.A. Predicting prognosis and therapeutic response from interactions between lymphocytes and tumor cells / D.A. Quigley, V. Kristensen // Molecular oncology. – 2015. – Vol. 9, № 10. – P. 2054–2062.
 58. Rahman, A. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the «modified NUTRIC» nutritional risk assessment tool / A. Rahman, R.M. Hasan, R. Agarwala // Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). – 2016. – Vol. 35, № 1. – P. 158–162.
 59. Simpson, I.A. Hormonal regulation of mammalian glucose transport / I.A. Simpson, S.W. Cushman // Annual review of biochemistry. – 1986. – Vol. 55. – P. 1059–1089.
 60. Sugawara, E. Properties of AdeABC and AdeIJK efflux systems of Acinetobacter baumannii compared with those of the AcrAB-TolC system of Escherichia coli / E. Sugawara, H. Nikaido // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2014. – Vol. 58, № 12. – P. 7250–7.
 61. The Effectiveness of Scoring Systems in the Prediction of Diagnosis-Based Mortality /S. Karagoz, Y.T. Seker, Z. Cukurova [et al.] // Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. –2019. – Vol. 23, № 5. – P. 418–424.
 62. The efficacy of nutritional and inflammatory markers in length of hospital stay

- and mortality prediction in severely malnourished patients / O. Ekinçi, B.T. Bebitoğlu, S.Ö. Tekeli [et al.] // Nobel Medicus. – 2013. – Vol. 2, № 9. – P. 79–85.
63. The Prognostic Nutritional Index is associated with mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China / R. Wang, M. He, W. Yin [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis. –2020. – Vol. 34, № 10. – P. 1–8.
64. The value of objective measurements to select patients who are malnourished / P.C. de Jong, R.I. Wesdorp, A. Volovics [et al.] // Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). – 1985. – Vol. 4, № 2. – P. 61–66.
65. Tokunaga, R. Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection / R. Tokunaga, Y. Sakamoto, S. Nakagawa // Diseases of the colon and rectum. – 2015. – Vol. 58, № 11. – P. 1048–1057.
66. Utilizing multiple methods to classify malnutrition among elderly patients admitted to the medical and surgical intensive care units (ICU) / P.M. Sheean, S.J. Peterson, Y. Chen [et al.] // Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). – 2013. – Vol. 32, № 5. – P. 752–757.
67. Validation of the modified NUTRIC score on critically ill Jordanian patients: A retrospective study / M.K. Alramly, M.S. Abdalrahim, A. Khalil [et al.] // Nutrition and health. – 2020. – Vol. 26, № 3. – P. 225–229.
68. Vincent, J.L. 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 // Intensive care medicine. – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707–710.
69. Weimann, A. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery / A. Weimann, M. Braga, F. Carli // Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). – 2021. – Vol. 40, № 7. – P. 4745–4761.
70. Zhang, JM. Cytokines, inflammation, and pain / JM. Zhang, J. An // International anesthesiology clinics. – 2007. – Vol. 45, № 2. – P. 27–37.

71. Zhang, Z. C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review / Z. Zhang, H. Hi // *Anaesthesia and intensive care*. – 2011. – Vol. 39, № 5. – P. 854–861.
72. Zinellu, A. Serum Prealbumin Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Zinellu, A.A. Mangoni // *Frontiers in medicine*. – 2021. – Vol. 8.