

Examination of prognostic markers in patients with shock who died on intensive therapy

Gellért-Gedeon Deák¹, Judit Kovács¹, Tibor Mezei^{1,2}

¹George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology, Târgu Mureș, ²George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology, Târgu Mureș, Department of Pathology, Târgu Mureș County Clinical Emergency Hospital, Department of Pathology

Abstract • The prognosis of critically ill patients treated in intensive care units (ICUs) largely depends on the timely recognition and management of acute organ dysfunction. Sepsis, septic shock, and multi-organ failure remain among the leading causes of death. Laboratory-derived parameters are gaining attention as prognostic markers, as they are closely linked to the risk of sepsis and ICU mortality. This study aimed to examine the onset and progression of multi-organ failure in adult patients who died in ICUs, with particular emphasis on the prognostic role of inflammatory biomarkers. We also sought to assess the contribution of laboratory parameters and derived indices in predicting disease progression and mortality risk, and how these vary across different underlying disease groups. We conducted a retrospective study using data from patients who died in the ICUs of the Târgu Mureș County Emergency Clinical Hospital and the Emergency Institute for Cardiovascular Diseases and Transplantation. Data from 53 adult patients were analysed. Laboratory parameters were collected at three time points: hospital admission, ICU admission, and the day of death. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 10.4.1 software. The mean age of the 53 patients (35 men, 18 women) was 59.7 ± 16.02 years. Patients spent an average of 7.79 ± 6.75 days in hospital, including 4.78 ± 4.46 days in intensive care. At the last sampling before death, creatinine, GPT, GOT, LDH, and CRP levels were significantly higher, while haemoglobin was significantly lower compared with hospital admission values ($p < 0.05$). NLR peaked at ICU admission ($p < 0.05$) and decreased before death. The albumin/ALP ratio showed a strong positive correlation with the number of ICU days ($p < 0.05$, $r^2 = 0.79$). In patients who died in intensive care, inflammatory and organ function markers showed significant changes during disease progression, reflecting the worsening of multi-organ failure. NLR may serve as an indicator of disease progression, whereas creatinine, CK, and LDH levels may reflect the severity of the terminal stage.

Keywords • intensive care, multi-organ failure, shock, prognostic markers

DOI: 10.2478/orvtudert-2024-0010

Bulletin of Medical Sciences 2024, 97(2): 97–111

Introduction

Intensive care units (ICUs) play a crucial role in the treatment of critically ill patients, as many cases require rapid and aggressive interventions to restore vital functions and

stabilise acute conditions. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) is one of the most common conditions in the critically ill and is also the leading cause of death. MODS is defined as the acute, potentially reversible dysfunction of two or more organ systems triggered by diverse clinical factors. Homeostasis can only be maintained through intensive care interventions [1, 2].

The body responds sensitively to both external and internal stressors. To localise and eliminate harmful stimuli, it may overreact through defensive mechanisms, leading to Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). This involves the release of acute-phase reactants.

Corresponding author

Deák Gellért-Gedeon
525200 Covasna
Brazilor Street, no. 4/5/C/10
Covasna County, Romania
gellertgedeon@gmail.com

While protective in intent, a dysregulated cytokine storm can trigger a massive inflammatory cascade that may result in reversible or irreversible damage, or even death.

Potential triggers include infection, trauma, surgery, acute inflammation, ischaemia, and malignancy. If infection is confirmed, the condition is classified as sepsis [1, 3, 4].

Among organ dysfunctions in critically ill patients, pulmonary and pancreatic involvement are of particular concern. Either can occur independently and worsen the patient's overall condition, but together they significantly worsen the prognosis. According to statistics, approximately one-third of patients with Severe Acute Pancreatitis (SAP) develop Acute Lung Injury (ALI) or, in severe cases, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Literature suggests that around 10% of patients with coexisting SAP and ALI die [5, 6].

Acute pancreatitis is often underdiagnosed in MODS patients because typical symptoms may be absent, increasing the likelihood of poor outcomes [7].

Several scoring systems are available to assess critically ill patients, including the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [8], Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP), and modified Marshall and Glasgow scores. These are considered the “gold standard” for predicting acute pancreatitis severity on admission; however, they can be resource-intensive and difficult to evaluate [9].

Sepsis diagnosis commonly involves biomarkers such as interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP ≥ 5 mg/dL), procalcitonin (PCT ≥ 0.5 ng/mL), and mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM ≥ 1.50 nmol/L). However, their use is often limited by cost and availability [10, 11]. Therefore, there is a growing interest in developing inexpensive, widely accessible, and accurate biomarkers [8–10].

In the early stages of sepsis, neutrophils play a cen-

tral role as the body's first immune response to pathogens[10]. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) is an early indicator of the balance between innate (neutrophil) and adaptive (lymphocyte) immune responses [11]. Retrospective analyses have shown that a high NLR (>20.25) is associated with increased short-term mortality risk in sepsis [12]. Thus, NLR can serve as a predictor of mortality in sepsis and septic shock in ICU patients [13–15]. Furthermore, NLR and the Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) are useful in the early diagnosis of sepsis [10, 16].

The aim of this study was to evaluate the prognostic value of final laboratory results in patients who died in a state of shock in the ICU, to analyse the extent of parameter variation across different primary diagnosis groups, and to assess their utility in predicting disease progression and mortality.

Materials and Methods

We conducted a retrospective study on adult patients (aged ≥ 18 years) admitted between 1 January 2022 and 1 November 2024 to the ICUs of the Mureş County Clinical Emergency Hospital [Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Târgu Mureş (SCJM)] and the Mureş Emergency Institute for Cardiovascular Diseases and Transplantation [Institutul de Urgenţă pentru Boli Cardiovasculare şi Transplant (IUBCvT)]. We included in our study patients who died after prolonged intensive care treatment during the above-mentioned period and who subsequently underwent autopsy

A total of 67 patients met the inclusion criteria. Fourteen of our patients were under 18, so we excluded them from the study. We pursued our study with the remaining 53 cases. All subjects in our sample were in shock prior to death, as confirmed by clinical diagnoses, general condition, and laboratory parameters.

For each subject, we recorded demographic data, diagnoses, and comorbidities. Laboratory results were retrieved from the hospital's electronic database at three defined time points: hospital admission (Time 1), ICU admission (Time 2), and the last day of life (Time 3) (Figure 1).

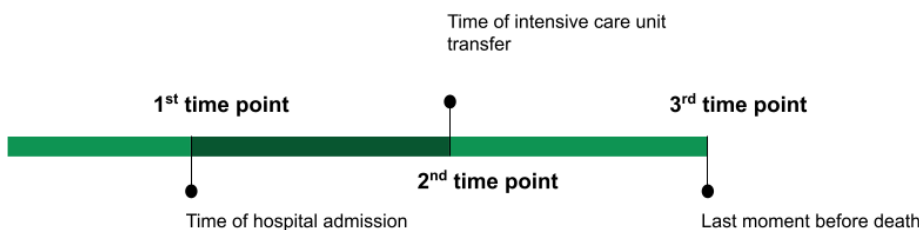


Figure 1. The three time points at which the studied parameters were recorded

Special attention was given to the presence and identification of infections (blood cultures, urine cultures, tracheal aspirates, and other relevant samples), inflammatory markers [CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR)], immune cell counts (white blood cell, neutrophil, and lymphocyte counts), and indicators of organ dysfunction [bilirubin, albumin, globulin, glutamic oxaloacetic aminotransferase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), gamma-glutamyl transferase (GGT), creatine kinase (CK), serum creatinine, glomerular filtration rate (GFR), blood glucose, lactate dehydrogenase (LDH), and alkaline phosphatase (ALP)].

In addition, we compared these widely used values with some derived parameters that may be useful in predicting disease progression, determining mortality risk, and assessing the severity of MODS organ dysfunction:

- **Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR):** normal range 0.78–3.53 [17]
- **Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR):** normal range 36.63–149.13 (men), 43.36–172.68 (women) [18]
- **Systemic Immune-Inflammation Index (SII)**
- **Albumin/ALP ratio**
- **CRP/Albumin Ratio (CAR):** normal range 0.05–1.08
- **Prognostic Nutritional Index (PNI):** normal value ≥ 50
- **Albumin/Globulin Ratio (AGR):** normal range 1–2

These indices, while described in the literature, lack universally established cut-off values and may be influenced by internal and external factors. To further assess severity, we applied the internationally recognised SOFA score to classify coagulation, liver, and renal dysfunction, thereby examining how our markers change in the presence of cumulative organ involvement.

Patients were stratified into four groups based on their primary diagnosis:

1. **Cardiovascular** (e.g., myocardial infarction, ischaemic heart disease, pulmonary embolism, cerebrovascular insult)
2. **Cardiovascular and Respiratory** (e.g., pneumonia)
3. **Gastrointestinal** (e.g., peptic ulcer, gastrointestinal bleeding, cirrhosis, intestinal infarction)
4. **Tumour pathology**

For each groups, we discussed separately the changes in inflammatory parameters, their correlations with the time elapsed between individual time points, and the unique correlations characteristic of each group.

Statistical analyses were performed using GraphPad

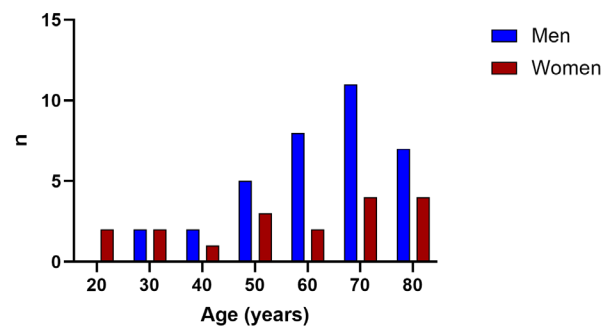


Figure 2. Distribution of patients by age group and sex

Prism 10.4.1. Mann-Whitney and unpaired t-tests were used for group comparisons, and linear regression assessed relationships between parameters and hospital/ICU length of stay. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The study included 53 patients (35 men, 18 women), with a mean age of 59.7 ± 16.02 years (range: 18–79). **Figure 2** illustrates the distribution of our patients by gender and age. Of these, 42 patients were treated at the ICU of the SCJM and 11 at the IUBCvT, reflecting the predominance of cardiovascular pathology in the latter.

The mean hospital stay was 7.79 ± 6.75 days (range: 1–28), of which 4.78 ± 4.46 days (range: 1–18) were spent in intensive care. Blood parameters were monitored throughout, capturing disease progression (**Table 1**).

Comparing results across the three time points, we found that immediately before death, creatinine, GPT, GOT, LDH, and CRP levels were significantly elevated (highest values), while haemoglobin was significantly reduced (lowest), which compared with admission values were significantly different ($p < 0.05$). NLR peaked at ICU admission compared with values at hospital admission ($p < 0.05$), then declined towards the end of life, though without statistical significance.

The minimum CAR value is observed at the time of hospital admission and reaches its maximum value at time point 3, but this observation is statistically insignificant. In contrast, the highest values of PNI and AGR are measured at time point 1, showing a gradual decrease as the terminal stage of the disease gets closer and approach the significance threshold.

Table 1. Comparison of parameters recorded at different time points, with a p-value of <0.05 considered significant (see Figure 1)

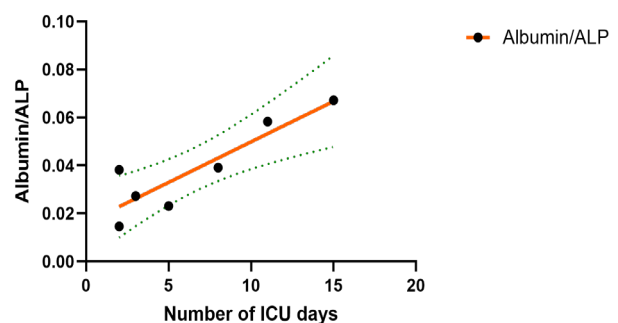
Parameter	Admission (Time point 1)	Intensive Care Unit (Time p. 2)	Pre-mortem (Time p. 3)	P-value 1-2	P-value 1-3	P-value 2-3
Hb (g/dL)	11.85 ± 2.96	10.82 ± 3.01	9.86 ± 2.71	0.0002	0.0001	0.0001
Total Bilirubin (mg/dL)	1.93 ± 3.44	1.86 ± 2.86	1.95 ± 2.73	0.9076	0.2374	0.9033
Direct Bilirubin (mg/dL)	1.7 ± 2.93	1.65 ± 2.53	1.92 ± 2.58	0.2769	0.1042	0.6848
Amylase (U/L)	143.69 ± 281.27	176.38 ± 172.37	126.26 ± 144.73	0.5781	0.5195	0.2061
Potassium (mmol/L)	4.42 ± 1.03	4.65 ± 0.99	4.66 ± 1.14	0.1190	0.2621	0.9931
Creatinine (mg/dL)	1.94 ± 1.54	2.26 ± 1.48	2.53 ± 1.8	0.0095	0.0007	0.0119
GPT (U/L)	123.28 ± 374.91	429.80 ± 1053.6	459.03 ± 996.21	0.0050	0.0003	0.1574
GOT (U/L)	182.5 ± 341.48	729.46 ± 2266.6	1187.81 ± 2708.8	0.0022	0.0001	0.0202
GGT (U/L)	128.63 ± 152.19	109.75 ± 109.3	128.14 ± 159	0.5703	0.4887	0.3225
CK (U/L)	863.39 ± 2663	1841.21 ± 5100.7	2533.62 ± 5703.1	0.0887	0.0008	0.8417
LDH (U/L)	538.23 ± 451.22	1332.67 ± 2071.5	2079.13 ± 4511.7	0.0202	0.0002	0.1974
CRP (mg/dL)	80.48 ± 112.14	83.15 ± 96.07	121.77 ± 126.44	0.0027	0.0329	0.4307
PCT (ng/mL)	11.95 ± 18.88	24.43 ± 33.13	15.19 ± 19.5	0.9999	0.25	0.9999
ALP	103.16 ± 57.08	152.17 ± 232.23	115.55 ± 112.64	0.2166	0.8906	0.7680
NLR	14.23 ± 23.59	20.48 ± 28.99	19.58 ± 38.54	0.0128	0.0956	0.3925
PLR	271.83 ± 229.75	326.99 ± 391.55	252.51 ± 264.33	0.4036	0.4621	0.1432
SII (x10 ³ /μL)	3322.01 ± 4341.9	5386.96 ± 8375.3	3658.61 ± 7310	0.1066	0.8365	0.0803
Albumin/ALP	0.039 ± 0.012	0.037 ± 0.019	0.035 ± 0.023	0.7926	0.4291	0.6355
CAR	10.53 ± 24.22	35.94 ± 44.09	56.66 ± 63.09	0.1250	0.25	0.4316
PNI	42.4 ± 8.55	34.39 ± 7.57	31.29 ± 7.6	0.0984	0.1313	0.0612
AGR	1.8 ± 0.46	1.29 ± 0.36	1.15 ± 0.36	0.1493	0.1455	0.0642

SOFA score-based assessment of pre-mortem samples is shown in **Table 2**. We found a strong positive correlation between the Albumin/ALP ratio measured at ICU admission and subsequent ICU length of stay when at least two parameters were abnormal ($p < 0.05$, $r^2 = 0.79$) (**Figure 3**). A weaker, near-significant correlation was observed between SII at ICU admission and ICU stay ($p = 0.0553$, $r^2 = 0.2$).

Table 2. The extent of organ dysfunction according to the SOFA score

Dysfunctions	0	1	2	3	4
Coagulation (Platelets *10 ³ /μL)	≥150 60%	100-149 12%	50-99 10%	20-49 13%	<20 6%
Liver (Bilirubin mg/dL)	<1,2 56%	1,2-1,9 10%	2-5,9 23%	6-11,9 6%	≥12 2%
Kidney (Creatinine mg/dL)	<1.2 25%	1.2-1.9 23%	2-3.4 27%	3.5-4.9 12%	≥5 13%

Nearly all patients had multiple diagnoses and comorbidities at the time of hospital admission. These conditions mutually aggravated one another and ultimately progressed to multi-organ failure and death. Considerable

**Figure 3.** Correlation between the albumin/ALP ratio at time point 2 and ICU stay, with linear regression curve

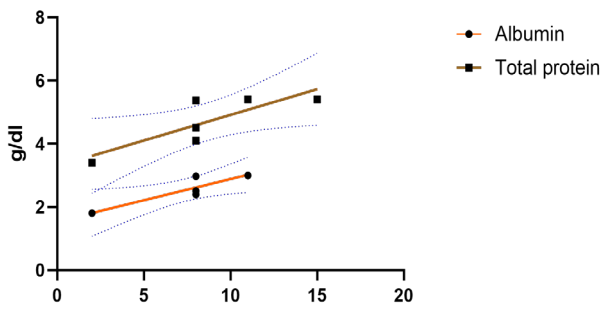


Figure 4. Correlation between albumin and total protein at time point 2 and ICU stay in the Cardiovascular and Respiratory group, with linear regression curve

overlap was observed between the various organ systems. However, based on the primary pathological diagnosis—the most severe in each case—we classified our patients into four main groups: Cardiovascular group (n=24), Cardiovascular and Respiratory group (n=10), Gastrointestinal group (n=9), and Tumour Pathology group (n=10).

- **Cardiovascular group:** CAR at admission showed a strong negative correlation with the days of hospital stay ($p < 0.05$, $r^2=0.95$), while the Albumin/ALP ratio at ICU admission strongly correlated with the days spent at ICU ($p < 0.05$, $r^2=0.81$).
- **Cardiovascular and Respiratory group:** a statistically significant positive correlation was observed between ICU stay and Albumin ($p < 0.05$, $r^2=0.81$) as well as total protein ($p < 0.05$, $r^2=0.68$) measured at Time point 2. LDH measured at the same time point approached significance (Figure 4).
- **Gastrointestinal group:** the SII calculated at Time

point 1 showed a significant positive correlation with days of hospital stay ($p < 0.05$, $r^2=0.51$). Hemoglobin and NLR measured at moment 2 ($p < 0.05$, $r^2=0.69$) were also strongly correlated with ICU stay (Figure 5).

- **Tumour Pathology group:** Total protein at admission (Time point 1) showed strong positive correlation with hospital stay ($p < 0.05$, $r^2 = 0.93$). ICU stay correlated strongly with globulin ($p < 0.05$, $r^2 = 0.8$), GGT ($p < 0.05$, $r^2 = 0.94$), ALP ($p < 0.05$, $r^2 = 0.73$), and CAR ($p < 0.05$, $r^2 = 0.99$) values, and showed strong negative correlation with AGR ($p < 0.05$, $r^2 = 0.86$) (Figure 6).

Discussion

The term “shock” denotes a complex, life-threatening clinical condition arising from acute circulatory failure, characterized by impaired oxygen and nutrient delivery. If not treated promptly, hypoxia, tissue hypoperfusion, and subsequent cellular dysfunction can lead to multi-organ failure and death [19]. Shock frequently triggers a systemic inflammatory response that progresses to multi-organ failure. Another major cause of SIRS and MODS is sepsis, whose recognition and treatment are of critical importance, though diagnosis often remains difficult in clinical practice. The SIRS criteria, introduced in 1991, are still used routinely. It is now known, however, that several non-infectious conditions, such as acute coronary syndrome, acute pancreatitis, and pulmonary embolism, can also present with SIRS [20, 21]. The quick SOFA score, introduced for the early detection of sepsis, is valued for its simplicity and high specificity, but its low

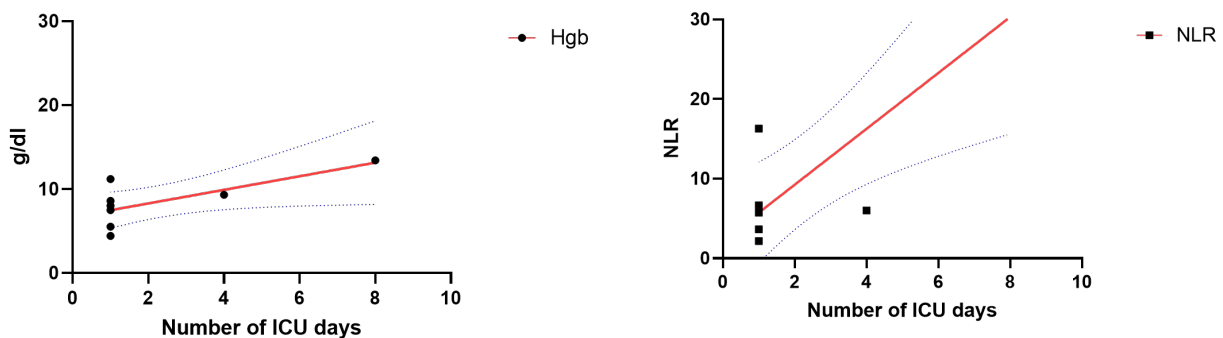


Figure 5. Correlation between hemoglobin and NLR at time point 2 and ICU stay in the Gastrointestinal group, with linear regression curve

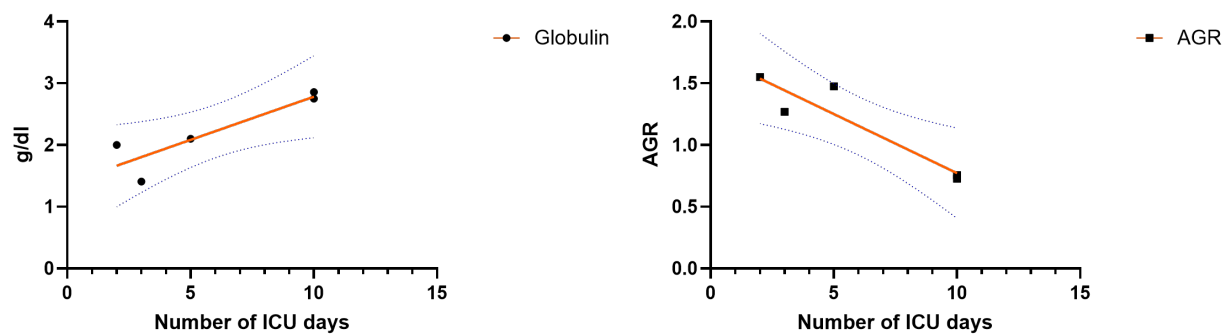


Figure 6. Correlation between globulin and AGR at time point 2 and ICU stay in the Tumor Pathology group, with linear regression curve

sensitivity in identifying sepsis and predicting hospital mortality limits its clinical utility [22, 23].

In this study, we examined the progression of multi-organ failure, length of hospital stay, and the prognostic value of inflammatory parameters across different disease groups. Distinct biomarkers proved informative in the different study groups. In general, a shorter hospital and ICU stay indicated a more aggressive disease course, as death occurred sooner after admission.

Our analysis revealed significant changes between admission and the pre-mortem period, with the latter characterized by lower hemoglobin and higher creatinine, GPT, GOT, CK, LDH, and CRP levels. These findings reflect the anemia typical of multi-organ failure and shock, renal and hepatic dysfunction, and heightened inflammatory activity. Baseline values were already abnormal and worsened over time during hospital admission.

NLR emerged as a reliable biomarker for detecting clinical deterioration, as its mean value was significantly higher at Time point 2 compared to Time point 1. However, mean values at Time point 3 did not differ substantially from either of the earlier time points, likely due to both immune system exhaustion and the effects of intensive anti-inflammatory therapy (Table 1).

The biomarkers analyzed did not differ significantly between groups, preventing us from drawing conclusions about clinical status based on inflammatory parameters alone. Moreover, cumulative marker expression cannot be validated without corresponding clinical symptoms and specific parameters. No single biomarker correlated with hospital or ICU stay across the entire cohort.

Within the Cardiovascular group, CAR measured at Time point 1 showed a strong negative correlation with hospital stay, indicating that elevated CRP (reflecting inflammatory burden) and/or reduced albumin predicts poor prognosis. Notably, neither CRP nor albumin alone showed significant correlations, suggesting that their combined effect is more predictive. At Time point 2, the Albumin/ALP ratio was a strong positive prognostic factor, though again neither parameter was significant on its own.

In the Cardiovascular and Respiratory group, both albumin and total protein correlated positively with days of ICU stay, consistent with worsening organ dysfunction.

In the Gastrointestinal group, SII measured at Time point 1 predicted the expected onset of death, and the same can be said for NLR and hemoglobin values at Time point 2. Based on this, it appears that the severity of inflammatory processes correlates positively with the number of days survived. However, this correlation is probably due to the fact that in cases where more intense inflammation was suspected, interventions like anti-inflammatory and organ support therapy were earlier initiated, and the exhaustion of the overactive immune system may appear as well.

In the Tumor Pathology group, several parameters had prognostic value at different time points. Total protein at Time point 1, reflecting nutritional status, positively correlated with hospital stay, while globulin, GGT, ALP, and CAR at Time point 2 correlated positively, and AGR negatively, with ICU stay. Advanced tumors inherently predispose patients to immunosuppression, which is

reflected by reduced globulin levels and an elevated AGR ratio. Accordingly, less severe immunosuppression was associated with longer survival time.

The main limitation of this study is the relatively small sample size, which may affect the generalizability of our findings. Larger cohorts are needed to confirm these associations.

Conclusion

In summary, based on current evidence, none of the biomarkers examined can independently and reliably predict prognosis in terminally ill patients with multi-organ failure.

However, certain biomarkers demonstrated prognostic value within specific diagnostic groups and may be useful for clinical assessment. Because these markers are inexpensive and derived from routine laboratory tests, they can serve as practical tools for daily monitoring in intensive care.

- **Cardiovascular pathology:** CAR and Albumin/ALP
- **Cardiovascular and Respiratory:** albumin and total protein
- **Gastrointestinal pathology:** SII, NLR, haemoglobin
- **Tumour pathology:** total protein, globulin, GGT, ALP, CAR, AGR

These markers appear more informative than PCT and CRP, which are traditionally used in sepsis diagnosis.

We recommend incorporating these markers into ICU protocols to improve prognostic accuracy and guide clinical decision-making.

List of abbreviations

- AGR - Albumin-to-Globulin Ratio
- ALI - Acute lung injury
- ALP - Alkaline phosphatase
- APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
- ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome
- BISAP - Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis
- CAR - CRP-to-albumin ratio
- CRP - C-reactive protein
- ESR - Erythrocyte sedimentation rate
- GFR - Glomerular filtration rate
- GGT - Gamma-glutamyl transferase
- GOT - Glutamate oxaloacetate aminotransferase

- GPT - Glutamate pyruvate aminotransferase
- ICU - Intensive Care Unit
- IL6 - Interleukin-6
- IUBCVT - Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant (Emergency Institute for Cardiovascular Diseases and Transplantation)
- LDH - Lactate dehydrogenase
- MODS - Multiple Organ Dysfunction Syndrome
- MR-proADM - Mid-regional pro-adrenomedullin
- NLR - Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio
- PCT - Procalcitonin
- PLR - Platelet-to-Lymphocyte Ratio
- PNI - Prognostic Nutritional Index
- SAP - Severe acute pancreatitis
- SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II
- SCJM - Târgu Mureș County Emergency Clinical Hospital (Târgu Mureș County Emergency Clinical Hospital)
- SII - Systemic Immune-Inflammation Index
- SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome
- SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

References

1. Vincent J-L, Taccone F, Schmit X. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. *Contrib Nephrol.* 2007;156: 64–74.
2. Gourd NM, Nikitas N. Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *J Intensive Care Med.* 2020;35: 1564–1575.
3. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
4. Borges A, Bento L. Organ crosstalk and dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care.* 2024;14: 147.
5. Liu Q, Zhu X, Guo S. From pancreas to lungs: The role of immune cells in severe acute pancreatitis and acute lung injury. *Immun Inflamm Dis.* 2024;12: e1351.
6. Shah J, Rana SS. Acute respiratory distress syndrome in acute pancreatitis. *Indian Journal of Gastroenterology.* 2020;39: 123–132.
7. Kovacs J, Gurzu S, Jung J, Szederjesi J, Copotoiu S-M, Copotoiu R, et al. Clinico-pathological particularities of the shock-related pancreatitis. *Pathol Oncol Res.* 2012;18: 977–981.
8. Wu H, Cao T, Ji T, Luo Y, Huang J, Ma K. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis and risk of death for adult sepsis patients: a meta-analysis. *Front Immunol.* 2024;15: 1336456.
9. Jain V, Nath P, Satpathy SK, Panda B, Patro S. Comparing Prognostic Scores and Inflammatory Markers in Predicting the Severity and Mortality of Acute Pancreatitis. *Cureus.* 2023;15: e39515.
10. Hou S-K, Lin H-A, Chen S-C, Lin C-F, Lin S-F. Monocyte Distribution Width, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Improves Early Prediction for

- Sepsis at the Emergency. *J Pers Med*. 2021;11. doi:10.3390/jpm11080732
11. Spoto S, Lupoi DM, Valeriani E, Fogolari M, Locorriere L, Beretta Anguissola G, et al. Diagnostic Accuracy and Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Septic Patients outside the Intensive Care Unit. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57. doi:10.3390/medicina57080811
 12. Ye W, Chen X, Huang Y, Li Y, Xu Y, Liang Z, et al. The association between neutrophil-to-lymphocyte count ratio and mortality in septic patients: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *J Thorac Dis*. 2020;12: 1843–1855.
 13. Ru S, Luo Y. The association and prognostic value of systemic inflammatory response index with short and long-term mortality in patients with sepsis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102: e33967.
 14. Sarı R, Karakurt Z, Ay M, Çelik ME, Yalaz Tekan Ü, Çiyiltepe F, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of treatment response and mortality in septic shock patients in the intensive care unit. *Turk J Med Sci*. 2019;49: 1336–1349.
 15. Gezer NS, Bengi G, Baran A, Erkmén PE, Topalak ÖS, Altay C, et al. Comparison of radiological scoring systems, clinical scores, neutrophil-lymphocyte ratio and serum C-reactive protein level for severity and mortality in acute pancreatitis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66: 762–770.
 16. Balakrishnan V, Yang A, Jeanmonod D, Courie H, Thompson S, Peterson V, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Sepsis in Adult Patients Meeting Two or More Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria. *West J Emerg Med*. 2024;25: 690–696.
 17. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10: 12.
 18. Ma W, Cui C, Feng S, Li G, Han G, Liu J, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Newly Diagnosed Moyamoya Disease: A Cross-Sectional Study. *Front Neurol*. 2021;12: 631454.
 19. Blumlein D, Griffiths I. Shock: aetiology, pathophysiology and management. *Br J Nurs*. 2022;31: 422–428.
 20. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101: 1644–1655.
 21. Huang Y-H, Chen C-J, Shao S-C, Li C-H, Hsiao C-H, Niu K-Y, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracies of Monocyte Distribution Width, Procalcitonin, and C-Reactive Protein for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2023;51: e106–e114.
 22. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43: 304–377.
 23. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochwerf B, Seely AJE, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168: 266–275.

Intenzív terápián elhalálozott sokkos állapotú páciensek prognosztikai jelentőségű markereinek vizsgálata

Deák Gellért-Gedeon¹, Kovács Judit¹, Mezei Tibor^{1,2}

¹Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, ²Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Patológia Tanszék, Marosvásárhelyi Megyei Klinikai Sürgősségi Kórház, Patológia Osztály

Összefoglaló • Az intenzív terápiás osztályokon (Intensive Care Unit, ICU) kezelt kritikus állapotú betegek prognóza jelentős módon függ az akut szervi diszfunkciók felismerésétől és azok kezelésétől. A szepszis, szeptikus sokk és a többszervi elégtelenség vezető halálokok közé tartoznak. A laborparaméterekből származtatott értékek egyre nagyobb figyelmet kapnak prognosztikai markerként, mivel kapcsolatba hozhatók a szepszis és az ICU halálozás kockázatával. Vizsgálatunk célja egyrészt a többszervi elégtelenség kialakulásának és lefolyásának vizsgálata intenzív terápiás osztályokon elhunyt felnőtt betegek körében, különös tekintettel a gyulladásos biomarkerek prognosztikai szerepére, másrészt meghatározni, hogy az egyes laborparaméterek és származtatott indexek milyen mértékben járulhatnak hozzá a kórlefolyás és mortalitási kockázat előrejelzéséhez, valamint ezek hogyan különböznek a különböző alapbetegségű csoportok között. Retrospektív vizsgálatot végeztünk a Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Klinikai Kórház és a Marosvásárhelyi Szív- és Érendszeri Betegségek és Transzplantációs Sürgősségi Intézet ICU-ján elhunyt betegek adatait elemezve. 53 felnőtt beteg adatait dolgoztuk fel. A laborparamétereket három időpontban rögzítettük: kórházi felvételkor, ICU-ra kerüléskor, és az elhalálozás napján. A statisztikai elemzés GraphPad Prism 10.4.1 szoftverrel történt. A vizsgálatba bevont 53 beteg (35 férfi, 18 nő) átlagéletkora $59,7 \pm 16,02$ év volt. A betegek átlagosan $7,79 \pm 6,75$ napot töltöttek kórházban, ebből $4,78 \pm 4,46$ napot intenzív osztályon. A halál előtti utolsó mintavétel során a kreatinin, GPT, GOT, CK, LDH, CRP szintek szignifikánsan magasabbak, míg a hemoglobin szignifikánsan alacsonyabb volt a kórházi felvételkor mért értékekhez képest ($p < 0,05$). Az NLR csúcspontját az intenzív osztályra való áthelyezéskor érte el ($p < 0,05$), majd a halál előtt csökkent. Az Albumin/ALP arány erős pozitív kapcsolatot mutatott az ICU-n töltött napok számával ($p < 0,05$, $r^2 = 0,79$). Az intenzív osztályon kezelt és elhunyt betegek esetében a gyulladásos és szervfunkciós markerek jelentős változást mutattak a betegség előrehaladtával, amely jól tükrözi a többszervi elégtelenség és a kritikus állapot súlyosbodását. Az NLR a betegség progresszióját jelezheti, míg a kreatinin, CK és LDH értékek a terminális állapot súlyosságát mutathatják.

Kulcsszavak • intenzív terápia, sokszervi elégtelenség, sokk, prognosztikai markerek

DOI: 10.2478/orvtudert-2024-0010

Orvostudományi Értesítő 2024, 97(2): 97–111

Bevezető

Az intenzív terápiás osztályok (ICU, *Intensive Care Unit*) fontos szerepet töltenek be a kritikus állapotú betegek kezelésében, mivel számos esetben szükség van a gyors, agresszív beavatkozásra az életfunkciók normalizálása és az akut állapot stabilizálása érdekében. A kritikus állapotú betegek körében a többszervi elégtelenség (MODS, *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*) az egyik leggyakrabban előforduló tünetegyüttes, mely egyben a halálozás vezető oka is. A jelenlegi definíció szerint a MODS nem más, mint két vagy több szervrendszer akut, potenciálisan

reverzibilis működési zavara, amit több különböző klinikailag eltérő tényező vált ki és a homeosztázis csak intenzív terápiás beavatkozások segítségével tartható fent [1,2].

Szervezetünk érzékenyen reagál az őt ért külső és belső hatásokra. A káros hatás lokalizációja és megszüntetése érdekében olykor túlzott védekező mechanizmusokkal reagál, ami szisztémás gyulladásos válasz szindrómát (SIRS, *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) eredményez. Ezen reakció magába foglalja az akut fázis reagensek felszabadulását és bár a cél a védekezés, a diszregulált citokinvihar masszív gyulladásos kaszkádot okozhat, mely reverzibilis vagy irreverzibilis, akár végzetes elváltozásokat vagy halált eredményezhet. Kiváltó okok lehetnek

például: fertőzés, trauma, műtéti beavatkozás, akut gyulladás, ischaemia, rosszindulatú daganat. Amennyiben a kiváltó okok között igazolhatóan fertőzés is jelen van, akkor már szepszisként határozzuk meg [1,3,4].

A kritikus állapotú betegek szervi érintettségei közül kiemelt helyet foglalnak el a tüdő és hasnyálmirigy funkciózavarai, melyek külön-külön is előfordulhatnak és rontják a betegek általános állapotát, együttes jelenlétük azonban kölcsönösen rontja a betegek prognózisát. Statisztikai adatok szerint a súlyos akut pancreatitisben (SAP, *Severe Acute Pancreatitis*) szenvedő betegek körülbelül egyharmadánál jelentkezik akut tüdőkárosodás (ALI, *Acute Lung Injury*) vagy súlyos esetben ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) formájában. Az irodalmi adatok szerint a súlyos akut pancreatitisben és akut tüdőkárosodásban egyidőben szenvedő betegek mintegy 10%-a meghal [5,6].

Sok esetben az akut pancreatitis aluldiagnosztizált a többszervi elégtelenségben szenvedő betegek esetén, mivel nem jelentkeznek a pancreatitisre jellemző típusos tünetek, ami magával hordozza a kedvezőtlen kórlefolyás előfordulásának növekedett esélyét [7].

Számos pontozási rendszer áll rendelkezésre a kritikus állapotú betegek állapotának felmérésére, mint például SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), [8] APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), az SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score II*), BISAP (*Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*), módosított Marshall és Glasgow skálák, melyek „gold standard”-nak számítanak az akut pancreatitisben szenvedő betegek felvételtől súlyosságának előrejelzésére, azonban ezek sokszor költségesek és nehezen értékelhetők [9]. Az interleukin-6 (IL-6), C-reaktív protein (CRP ≥ 5 mg/dL), procalcitonin (PCT $\geq 0,5$ ng/mL) és MR-proADM (*mid-regional pro-adrenomedullin* $\geq 1,50$ nmol/L) használatosak a szepszis diagnózisában azonban ezek használata limitált és nem széles körben elérhetőek [10,11]. Mindezek fényében új erőfeszítések történnek olyan új diagnosztikai technikák és biomarkerek kutatására, amelyek olcsók, könnyen hozzáférhetőek és pontos prognosztikus értékkel bírnak [8–10].

A szepszis korai szakaszában a fehérvérsejtek, főleg a neutrofilek aktivációja és elszaporodása a szervezet első immunválasza a kórokozókkal szemben [10]. A kóros állapotok során a neutrofil-limfocita arány (NLR, *Neutrophil-to-lymphocyte ratio*) korán kifejezi a kapcsolatot a veleszületett (neutrofil) és adaptív sejt immunválasz (limfocita) között [11]. Egy retrospektív analízis azt

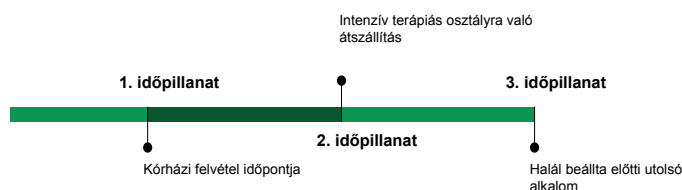
találta, hogy a magas NLR ($>20,25$) kapcsolatba hozható a szepszis rövid távú halálozási kockázatával [12], így az NLR előre jelezheti a halálozást az ICU-n szepszisben és septicus sokkban szenvedő betegeknél [13–15], illetve a NLR és a trombocita-limfocita arány (PLR, *Neutrophil-to-lymphocyte ratio*) hasznosak a szepszis korai diagnózisában [10,16].

Kutatásunk célja megvizsgálni, hogy az ICU-n elhalálozott sokkos állapotú páciensek utolsó laboreredményei mennyire voltak meghatározóak az elhalálozás előrejelzésében, illetve milyen mértékű eltérések figyelhetők meg az egyes paraméterek esetén a különböző alapdiagnózisú alcsoportok között.

Anyag és módszer

Retrospektív vizsgálatot végeztünk a Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Klinikai Kórház [Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș (SCJM)] és a marosvásárhelyi Szív- és Érrendszeri Betegségek és Transzplantációs Sürgősségi Intézet [Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant (IUBCVT)] intenzív terápiás osztályain kezelt 2022. január 1 és 2024 november 1. között beutalt felnőtt (18 év feletti) páciensek körében, akik a fent említett időszakban hosszabb intenzív terápiás kezelés után haláloztak el, és akik esetében ezt követően boncolást végeztek. Ezen időszak alatt 67 esetben érkeztek betegek az intenzív terápiás osztályokhoz. Pácienseink közül 14 kiskorú volt, így őket utólag kizártuk a kutatásból. A továbbiakban a megmaradt 53 esettel folytattuk tanulmányunkat. Ezen mintánk minden alanya elhalálozás előtt sokkos állapotban volt, melyet a klinikai diagnózisok, általános állapot és laborparaméterek támasztottak alá.

Figyelemmel követtük pácienseink nemét, életkorát, diagnózisait, társbetegségeit. Ezt követően a klinika számítógépes adatbázisából három különböző időpillanatnak megfelelően rögzítettük pácienseink adatait: kórházi felvétel időpontjában (1 időpont); az ICU-ra való áthelyezés (2. időpont) és életük utolsó napján (3. időpont), lásd **1. ábra**. Kiemelt fontossággal kezeltük az esetleges fertőzések jelenlétét és elkülönítését (hemokultúra, urokultúra, trachea aspirátum tenyésztés és egyéb fertőzés), a gyulladásos markerek [CRP, PCT, vörösvértest-szültyedés (VSH)] szintjét, az immunrendszer aktivitását (fehérvérsejt-, neutrofil-, limfocitaszám) és a különböző szervi diszfunkciókat jelző paraméterek [bilirubin,



1. ábra. A három időpont, amikor a vizsgált paraméterek rögzítése történt

albumin, globulin, glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz (GOT), glutamát-piruvát-aminotranszferáz (GPT), gamma-glutamil transzferáz (GGT), kreatin-kináz (CK), szérumban kreatinin, glomeruláris filtrációs ráta (GFR), vércukorszint, laktát dehidrogenáz (LDH), alkalikus foszfatáz (ALP)] kóros emelkedését. Továbbá ezen széles körben alkalmazott értékeket összevetettük néhány származtatott paraméterrel, amelyek hasznosak lehetnek a kórlefordulás előrejelzésében, mortalitási rizikó megállapításában, valamint a MODS szervi diszfunkciók mértékének meghatározására. Ezen arányok a következők voltak: NLR (normál érték: 0,78 - 3,53[17]), PLR (normál érték férfiaknál: 36,63–149,13; nőknél: 43,36–172,68 [18]), szisztémás immun-gyulladás index, (SII, *Systemic Immune-Inflammation Index*), albumin/ALP, CAR (CRP/albumin arány; normál érték: 0.05–1.08), Prognosztikai táplálkozási index (PNI, *Prognostic Nutritional Index*; normál érték: ≥ 50), AGR (albumin/globulin arány; normál érték: 1-2). Különböző kutatások leírják az egészséges populációkban megfigyelhető indexek átlagértékeit, azonban normál tartományuk nem egyértelműen tisztázott, valamint különböző külső és belső tényezők egyaránt befolyásolhatják. Emellett a nemzetközileg alkalmazott SOFA-score alapján csoportosítottuk súlyosság szerint a koaguláció, máj és vese funkciózavarait, miáltal vizsgáltuk, hogy markereink miképpen változnak az egyes szervi érintettségek halmozott jelenlétében.

Ezt követően beteganyagunkat a fő patológiai diagnózisok alapján négy különböző csoportra osztottuk, melyek a következők: Kardiovaszkuláris- (pl. akut myocardialis infarktus, ischaemiás szívbetegség, pulmonalis embólia, cerebrovascularis insulatus), Kardiovaszkuláris- és Respiratorikus- (pl. tüdőgyulladás), Gasztrointesztinális- (pl. fekélybetegségek, tápcsatornai vérzések, cirrhosis, emésztőszervi infarktus), valamint Tumorpatológia. Az így kialakított csoportok esetében külön tárgyaltuk a gyulladásos paraméterek változását, ezek kapcsolatát az egyes időpillanatok között eltelt idővel és a csoportokra jellemző egyedi összefüggéseket.

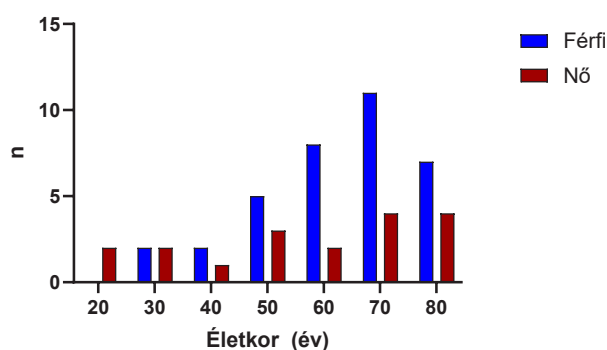
Adatainkat GraphPad Prism 10.4.1 statisztikai program segítségével elemeztük ki. A csoportokra jellemző értékek egymás közötti összehasonlítására Mann-Whitney és páratlan t-tesztet alkalmaztunk, az egyes paraméterek és az eltelt napok száma közötti összefüggéseket lineáris regresszió

segítségével határoztuk meg. Szignifikánsnak tekintettük a $p < 0,05$ értéket.

Eredmények

A kutatásunkba bevont 53 beteg ($n=35$ férfi és $n=18$ nő) átlagos életkora $59,7 \pm 16,02$ év, mely értékek 18 és 79 között váltakoztak. Az **2. ábra** szemlélteti betegeink nemek és életkor szerinti eloszlását. Páciensek az elhalálozás előtt 42 esetben a SCJM, 11 esetben pedig a IuBCvT intenzív terápiás osztályán részesültek kezelésben. Ez részben utal az alapbetegség típusára is, ugyanis IuBCvT-n kezelt páciensek mindegyikénél kardiovaszkuláris megbetegedés állt a háttérben.

Az átlagos kórházi napok száma $7,79 \pm 6,75$ nap volt (minimum 1, maximum 28), ebből átlagosan $4,78 \pm 4,46$ napot (minimum 1, maximum 18) töltöttek az ICU-n. Ezen időszak alatt vérből kimutatott paramétereik állandó monitorozás alatt voltak, amelyek jól tükrözik állapotuk változásait (**1. táblázat**). Összehasonlítva vizsgálatunk három fő időpontját kijelenthető, hogy a halál előtti utolsó mintavétel eredményeiben a szérumban kreatinin szint, GPT, GOT, LDH, CRP egyaránt a legnagyobb értéket érte el, valamint ennek megfelelően a hemoglobinszint a leg-



2. ábra. A vizsgált betegek életkorcsoportok szerinti megoszlása, nemek szerint

1. táblázat. A különböző időpontokban rögzített paraméterek egymással való összehasonlítása, szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket vettük (lásd 1. ábra)

Paraméterek	Felvétel (1. időpont)	Intenzív terápiás osztály (2. időpont)	Halál előtti (3. időpont)	P érték 1.–2.	P érték 1.–3.	P érték 2.–3.
HgB (g/dl)	11,85±2,96	10,82±3,01	9,86±2,71	0,0002	0,0001	0,0001
Teljes bilirubin (mg/dl)	1,93±3,44	1,86±2,86	1,95±2,73	0,9076	0,2374	0,9033
Direkt bilirubin (mg/dl)	1,7±2,93	1,65±2,53	1,92±2,58	0,2769	0,1042	0,6848
Amiláz (U/l)	143,69±281,27	176,38±172,37	126,26±144,73	0,5781	0,5195	0,2061
Kálium (mmol/l)	4,42±1,03	4,65±0,99	4,66±1,14	0,1190	0,2621	0,9931
Kreatinin (mg/dl)	1,94±1,54	2,26±1,48	2,53±1,8	0,0095	0,0007	0,0119
GPT (U/L)	123,28±374,91	429,80±1053,6	459,03±996,21	0,0050	0,0003	0,1574
GOT (U/L)	182,5±341,48	729,46±2266,6	1187,81±2708,8	0,0022	0,0001	0,0202
GGT (U/L)	128,63±152,19	109,75±109,3	128,14±159	0,5703	0,4887	0,3225
CK (U/L)	863,39±2663	1841,21±5100,7	2533,62±5703,1	0,0887	0,0008	0,8417
LDH (U/L)	538,23±451,22	1332,67±2071,5	2079,13±4511,7	0,0202	0,0002	0,1974
CRP (mg/dL)	80,48±112,14	83,15±96,07	121,77±126,44	0,0027	0,0329	0,4307
PCT (ng/mL)	11,95±18,88	24,43±33,13	15,19±19,5	0,9999	0,25	0,9999
ALP	103,16±57,08	152,17±232,23	115,55±112,64	0,2166	0,8906	0,7680
NLR	14,23±23,59	20,48±28,99	19,58±38,54	0,0128	0,0956	0,3925
PLR	271,83±229,75	326,99±391,55	252,51±264,33	0,4036	0,4621	0,1432
SII ($\times 103/\mu\text{L}$)	3322,01±4341,9	5386,96±8375,3	3658,61±7310	0,1066	0,8365	0,0803
Albumin/ALP	0,039±0,012	0,037±0,019	0,035±0,023	0,7926	0,4291	0,6355
CAR	10,53±24,22	35,94±44,09	56,66±63,09	0,1250	0,25	0,4316
PNI	42,4±8,55	34,39±7,57	31,29±7,6	0,0984	0,1313	0,0612
AGR	1,8±0,46	1,29±0,36	1,15±0,36	0,1493	0,1455	0,0642

alacsonyabb volt, amelyek szignifikánsan különböznek a kórházi felvétel alkalmával mért értékektől ($p < 0,05$). Az NLR érték maximum értékét az ICU-ra való átszállítás napján érte el, ami szignifikánsan eltér a kórházi felvétel során mért értéktől ($p < 0,05$). A halál pillanatához közeledve ezen érték csökkenést mutatott, azonban ez nem volt statisztikailag releváns. A CAR minimuma a kórházi felvétel pillanatában figyelhető meg és a 3. időpillanat-

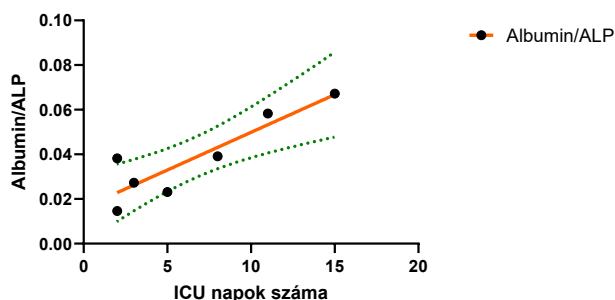
2. táblázat. Szervi diszfunkciók mértéke a SOFA-score szerint

Diszfunkciók	0	1	2	3	4
Koaguláció (Trombocita $\times 103/\mu\text{L}$)	≥ 150 60%	100-149 12%	50-99 10%	20-49 13%	< 20 6%
Máj (Bilirubin mg/dl)	$< 1,2$ 56%	1,2-1,9 10%	2-5,9 23%	6-11,9 6%	≥ 12 2%
Vese (Kreatinin mg/dl)	$< 1,2$ 25%	1,2-1,9 23%	2-3,4 27%	3,5-4,9 12%	≥ 5 13%

ban éri el maximum értékét, azonban ezen megfigyelés statisztikailag nem szignifikáns. Ezzel szemben a PNI és AGR legnagyobb értékei az 1. időpillanatban mérhetőek, melyek fokozatos csökkenést mutatnak a terminális állapot közeledtével és közelítik a szignifikancia határát.

Az ICU-on gyakorta használt SOFA-score alapján értékeltük pácienseink általunk vizsgált paramétereit a halál előtti utolsó időpontban és súlyossági szint alapján csoportosítottuk a **2. táblázat**ban. Megfigyeltük, hogy azon esetekben, ahol legalább két paraméter eltért a normál tartománytól, erős pozitív kapcsolat van az ICU-ra való szállításkor mért Albumin/ALP érték és az ezt követően ICU-n töltött napok száma között ($p < 0,05$, $r^2 = 0,79$), **3. ábra**. Hasonlóan, közel szignifikáns, pozitív kapcsolat mutatható ki ugyanerre a pillanatra jellemző SII és ICU-n töltött napok száma között ($p = 0,0553$), azonban ezen esetben a kapcsolat jóval gyengébb ($r^2 = 0,2$).

Pácienseink nagy része, szinte kivétel nélkül több kóris-mével és komorbiditással is rendelkezett a kórházi felvétel

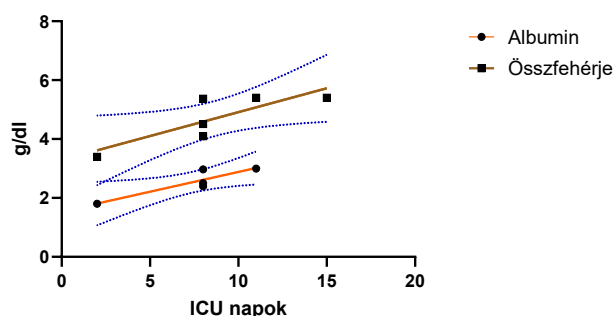


3. ábra. A 2. időpillanatban mért albumin/ALP arány és az ICU-n töltött napok száma közötti összefüggés, lineáris regressziós görbe

időpontjában, melyek egymást súlyosbították, végül többszervi elégtelenségen át halálig súlyosbodott. Ezen diagnózisok nagy átfedést mutattak az egyes szervrendszerek között, ugyanakkor fő patológiai diagnózisuk alapján, mely mind közül a legsúlyosabb volt, négy fő csoportba soroltuk betegeinket: Kardiovaszkuláris- (n=24), Kardiovaszkuláris- és Respiratorikus- (n=10), Gasztrointesztinális- (n=9), illetve Tumorpatológia (n=10).

A Kardiovaszkuláris csoport esetében erős negatív kapcsolatot találtunk az 1. pillanatban mért CAR és a kórházi ápolásban töltött napok között ($p<0,05$, $r^2=0,95$), illetve erős pozitív kapcsolatot a 2. pillanatban jellemző Albumin/ALP arány és az intenzív terápián töltött napok között ($p<0,05$, $r^2=0,81$). Szintén közelítették a szignifikancia szintet az ALP, amiláz és PLR is.

A Kardiovaszkuláris és Respiratorikus csoport esetében statisztikailag szignifikáns pozitív kapcsolatot találtunk az ICU-n töltött napok száma és a 2. pillanatban mért albumin ($p<0,05$, $r^2=0,81$), valamint összfehérje ($p<0,05$, $r^2=0,68$) között. Ugyanebben a pillanatban mért LDH közelítette a szignifikancia határát (4. ábra).



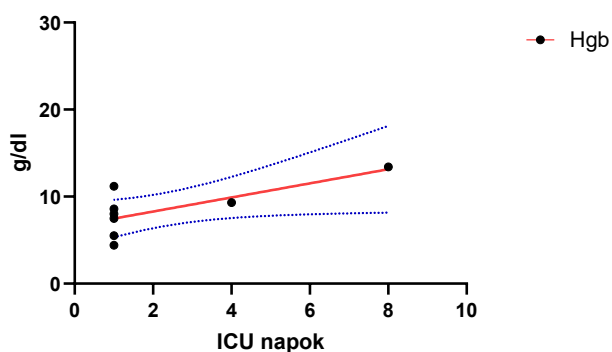
4. ábra. A 2. időpillanatban mért albumin és összfehérje, valamint az ICU-n töltött napok száma közötti összefüggés a Kardiovaszkuláris és Respiratorikus csoport esetében, lineáris regressziós görbe

Gasztrointesztinális csoport esetében: az 1. pillanatban számolt SII jelentős pozitív kapcsolatot mutat a kórházi napok számával ($p<0,05$, $r^2=0,51$); 2. pillanatban mért hemoglobinszint és az NLR érték ($p<0,05$, $r^2=0,69$) jelentős pozitív kapcsolatban áll az ICU-n töltött napok számával (5. ábra).

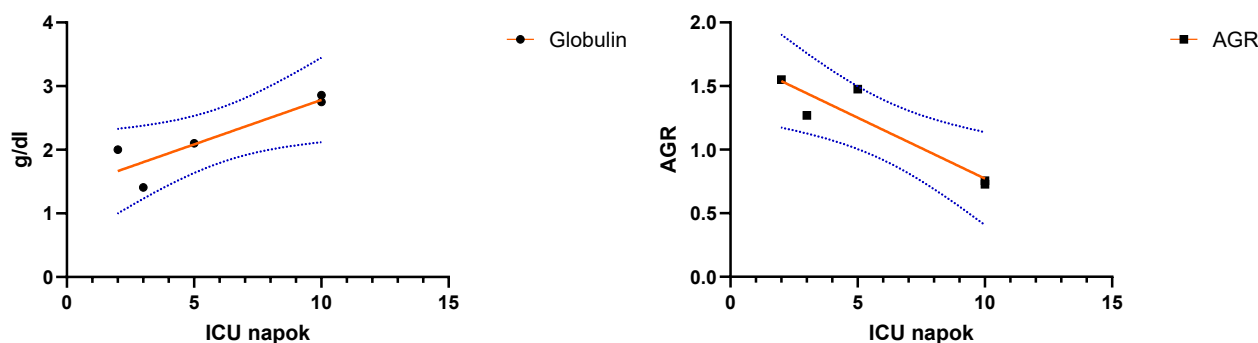
A Tumorpatológiás csoport esetében az összfehérje szintje (1. pillanatban) mutat erős pozitív kapcsolatot a kórházban töltött napok számával ($p<0,05$, $r^2=0,93$), míg az ICU-n töltött napok száma erős pozitív kapcsolatban áll a globulin ($p<0,05$, $r^2=0,8$), GGT ($p<0,05$, $r^2=0,94$), ALP ($p<0,05$, $r^2=0,73$), CAR ($p<0,05$, $r^2=0,99$) értékekkel, valamint erős negatív kapcsolatban áll az AGR értékével ($p<0,05$, $r^2=0,86$), lásd 6. ábra.

Megbeszélés

A „sokk” kifejezés egy akut keringési elégtelenségből eredő komplex, életveszélyes klinikai állapotot jelöl,



5. ábra. A 2. időpillanatban mért hemoglobinszint és NLR, valamint az ICU-n töltött napok száma közötti összefüggés a Gasztrointesztinális csoport esetében, lineáris regressziós görbe



6. ábra. A 2. időpillanatban mért globulin és AGR, valamint az ICU-n töltött napok száma közötti összefüggés a Tumorpatológiás csoport esetében, lineáris regressziós görbe

melyre jellemző az oxigén- és tápanyagellátás zavara. Amennyiben ezt nem kezelik megfelelő módon időben, a hypoxia, szöveti hipoperfúzió és a kialakuló sejtfunkciózavar többszervi elégtelenséghez, akár halálhoz is vezethet [19]. A sokkos állapot gyakran általános gyulladásos válaszreakciót vált ki és többszervi elégtelenséget eredményez. A SIRS és MODS másik gyakori oka a szepszis, mely felismerésének és kezelésének fontossága széles körben elismert. Ennek ellenére a diagnózis felállítása a mai napig sokszor nagy nehézséget okoz a klinikusok számára. A SIRS kritériumait először 1991-ben vezették be és azóta is alkalmazzák a mindennapi gyakorlatban. Ma már tudjuk, hogy különböző nem fertőző állapotok, mint például akut coronaria szindróma, akut hasnyálmirigy gyulladás, tüdőembólia is járhat SIRS-el [20,21]. A szepszis korai diagnosztikájának felállítására bevezették a quick SOFA-pontszámot egyszerű és nagy specificitása miatt, azonban gyenge szenzitivitást mutat a szepszis azonosításában és a kórházi halálozás előrejelzésében, ami akadályozza a kezelés hatékony irányítását [22,23].

Jelen kutatásunkban különböző alapbetegségek csoportjaiban követtük a többszervi elégtelenség kialakulását, a kórházban töltött napok számát a gyulladásos paraméterek függvényében, valamint ezek prognosztikus értékét. Az egyes csoportok esetén eltérő biomarkerek bizonyultak eredményesnek. Esetünkben minél kisebb volt a kórházban, valamint az ICU-n töltött napok száma, a kórlefordulás annál agresszívabbnak tekinthető, mivel a halálozás a kórházi felvételhez képest korábban következett be.

Elemzésünk alapján a halál előtti- és a felvételi pillanat között jelentős különbség mutatható ki, amikor is az előbbire alacsonyabb hemoglobinszint, illetve magasabb kreatinin, GPT, GOT, CK, LDH és CRP szintek jellemzők. Ezen tapasztalatok hűen tükrözik az többszervi elégtelenségre és sokkos állapotra jellemző vérszegénysé-

ségi állapotot, a vese és máj funkcionális zavarait, illetve a gyulladásos folyamatok mértékének fokozódását. Már a kezdeti értékek is eltérnek a normális tartománytól, azonban ezek a kórházi tartózkodás során csak tovább romlanak.

Az NLR jó biomarkerek bizonyul az állapotromlás megállapítására, ugyanis a 2. pillanatban ezen paraméter átlagos értéke szignifikánsan nagyobb az 1. pillanathoz képest, azonban a 3. pillanatban ezen arány átlaga nem különbözik egyértelműen a másik két időpillanat egyikéhez képesen sem, ami az immár túlhasznolt immunrendszer kimerülésének és az agresszív gyulladáscsökkentő terápia hatásának is egyaránt betudható (1. táblázat).

Az általunk vizsgált biomarkerek nem mutattak eltérést az egyes csoportok között, ezáltal nem tudunk következtetni csupán a gyulladásos paraméterek alapján a betegek kór állapotára, sőt ezek halmozott jelenléte sem igazolható a klinikai tünetek és specifikus paraméterek nélkül. Továbbá nem találtunk egyetlen olyan paramétert sem, ami a teljes mintánk esetében összefüggést mutatna a kórházban vagy ICU-n töltött napok számával.

A kardiovaszkuláris csoport esetében azonban az 1. pillanatban mért CAR erős negatív kapcsolatot mutatott a kórházban töltött napok számával, jelezve hogy a CRP növekedése (ami a gyulladásos folyamatok mértékét jelzi) és/vagy az albumin szintjének csökkenése rossz prognózist jelez előre. Fontos megjegyezni, hogy önmagában sem a CRP növekedése, sem az albumin csökkenése nem mutatott szignifikáns összefüggést, így úgy tűnik ezek együttes kifejezése erősebb, mint külön-külön. A 2. pillanatban az Albumin/ALP arány bizonyult erős pozitív prognosztikus tényezőnek. Az albumin és ALP itt sem voltak külön-külön lényeges prognosztikus faktorok.

A Kardiovaszkuláris és Respiratorikus csoportnál az albumin, valamint összfehérje is erős pozitív összefüggést

mutatott az ICU-n töltött napok számával, ami megegyezik a szervi funkciók elégtelenségének fokozódásával.

A Gasztrointesztinális csoport esetében az 1. pillanatban mért SII jelzi előre a halál várható beálltát, valamint a 2. pillanatban ugyanez az NLR és hemoglobin értékről mondható el. Ez alapján úgy tűnik, hogy a gyulladásos folyamatok erőssége pozitívan korrelál a hátralevő napok számával. Azonban ezen összefüggés valószínűleg annak tulajdonítható, hogy azokban az esetekben, ahol intenzívebb gyulladást feltételeztek gyorsabban léptek közbe, a gyulladáscsökkentő és szervi támogató terápiát hamarabb indították el, valamint megjelenhet a túlfokozott immunrendszer egyfajta kifáradási mechanizmusa is.

A Tumorpatológias csoport esetében már több paraméter is rendelkezik prognosztikus értékkel a különböző időpillanatokban. A tápláltsági szintet jelző összfehérje szint (1. pillanatban) pozitívan korrelált a kórházi napok számával, míg az ICU-n töltött napok számával a 2. pillanatban jellemző globulin, GGT, ALP és CAR mutat erős pozitív, illetve az AGR erős negatív kapcsolatot. Az előrehaladott tumor önmagában is egy immunuszuprimált állapotot feltételez a páciens számára, minek megfelelően csökken a vérben található globulin fehérjék száma, ami a AGR arány növekedéséhez vezet. Ennek megfelelően azon esetekben ahol az immunuszupresszió kevésbé volt erőteljes a páciensek átlagosan több napon át maradtak életben.

Mindazonáltal kutatásunk határai közé tartozik a limitált betegszám, ami egy kiterjesztett, nagyobb betegszám esetén változásokat eredményezhet.

Következtetés

Összességében elmondható, hogy jelen ismereteink szerint az általunk vizsgált biomarkerek közül nincs olyan marker, ami egyértelműen, önmagában előrejelezné a terminális, többszervi elégtelenségben szenvedő páciensek prognózisát. Ezzel szemben léteznek prognosztikus markerek, melyek jól elkülönített csoportok esetén erős összefüggéseket mutatnak és alkalmazhatóak állapotfelmérésre a klinikai gyakorlatban. Olcsó, rutin laborvizsgálatok által könnyen hozzáférhető paraméterek lévén oszlopos elemei lehetnek a kóros állapotok mindennapi utánkövetésének. Kardiovaszkuláris patológia esetén a CAR és Albumin/ALP; Kardiovaszkuláris és Respiratorikus patológia együttes fennállása esetén az albumin és összfehérje; a Gasztrointesztinális rendszer betegségei esetén az SII, NLR és hemoglobin-szint;

Tumoros patológia esetén pedig az összfehérje, globulin, GGT, ALP, CAR és AGR rendelkeznek kórjelző értékkel. Az említett paraméterek jobb összefüggést mutatnak a beteg valós aktuális állapotával és prognózisával, mint a szepszis diagnózisának felállítására használt PCT és CRP.

A továbbiakban javasoljuk az intenzív terápián olyan protokollok beiktatását, amelyek mérik és számolják ezen markereket, a betegség prognózisának pontosabb átlátása érdekében.

Rövidítések jegyzéke

- AGR - albumin-to-globulin ratio
- ALI - Acute lung injury
- ALP - Alkalikus foszfátáz
- APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
- ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome
- BISAP - Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis
- CAR - CRP-to-albumin ratio
- CRP - C-reaktív protein
- GFR - Glomeruláris filtrációs ráta
- GGT - Gamma-glutamil transzferáz
- GOT - Glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz
- GPT - Glutamát-piruvát-aminotranszferáz
- ICU - Intensive Care Unit
- IL6 - Interleukin-6
- IuBCvT - Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant
- LDH - Laktát dehidrogenáz
- MODS - Multiple Organ Dysfunction Syndrome
- MR-proADM - Mid-regional pro-adrenomedullin
- NLR - Neutrophil-to-lymphocyte ratio
- PCT - Procalcitonin
- PLR - Neutrophil-to-lymphocyte ratio
- PNI - Prognostic nutritional index
- SAP - Severe acute pancreatitis
- SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II
- SCJM - Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș
- SII - Systemic Immune-Inflammation Index
- SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome
- SOFA - Sequential Organ Failure Assessment
- VSH - Vörösvértest-süllyedés

Irodalom

(Lásd az angol nyelvű cikk végén.)