

Laktāta statisko un dinamisko raksturlielumu prognostiskā nozīme smagas pneimonijas gadījumos

Dārta Ose¹, Arvīds Bērziņš², Andris Kļučņiks³, Oļegs Sabeļņikovs^{4,5}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija
darta.ose@gmail.com

² Mayo General Hospital, Īrija

³ Oxford University Hospitals NHS Trust, Lielbritānija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Anestezioloģijas un reanimatoloģijas katedra, Latvija

⁵ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Pēdējo dekāžu laikā pasaulē aktualizēta laktāta līmeņa prognostiskā nozīme intensīvās terapijas nodaļā (ITN) stacionētiem pacientiem ar dažādas etioloģijas šoku. Pastāv uzskats, ka laktāta līmeni serumā varētu lietot kā agrīnu mirstības riska marķieri, taču šobrīd nav skaidrs, vai prognostiski nozīmīgāki ir laktāta statistiskie vai dinamiskie raksturlielumi.

Hipotēze. Laktāta statistiskie un dinamiskie raksturlielumi ir būtisks prognostisks marķieris pacientiem ar sepsi un / vai septisku šoku, kura cēlonis ir smaga pneimonija.

Darba mērķis. Izvērtēt laktāta statisko un dinamisko raksturlielumu prognostisko nozīmi.

Materiāls un metodes. Tika veikts retrospektīvs pētījums, kurā apkopoti dati no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas un Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas par pacientiem, kuri stacionēti ITN ar smagu pneimoniju un kuriem noteikts un reģistrēts laktāta līmenis pirmajās 24 stundās.

Rezultāti. Pētījumā iekļauti dati par 73 smagas pneimonijas slimniekiem ar sepsi un / vai septisku šoku. Pētījumā novērota statistiski ticama atšķirība starp laktāta sākuma līmeni (LAC_1) izdzīvojušo pacientu (2,7 [1,9–3,2] mmol/l; $p < 0,001$) un mirušo pacientu (4,9 [4,3–7,5] mmol/l; $p < 0,001$) grupā, kā arī vidējam svērtajam laktātam (LAC_{TW}) attiecīgi 2,31 [2,00–2,50] mmol/l un 4,45 [3,69–5,60] mmol/l ($p < 0,001$). Laktāta absolūtajām (ΔLAC_{abs} , $p = 0,065$) un procentuālajām izmaiņām ($\Delta LAC_{\%}$, $p = 0,14$) pirmajās 24 stundās netika atrasta nozīmīga korelācija ar mirstību.

Raksturlielumiem LAC_1 , LAC_2 , LAC_3 , LAC_4 , LAC_{TW} pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas ITN ir augsta spēja stratificēt pacientus atkarībā no klīniskā iznākuma: LAC_1 – 0,96, LAC_2 – 0,98, LAC_3 – 0,97, LAC_4 – 0,92, LAC_{TW} – 0,99 (*Area under the Receiver Operating Characteristic Curve* – AUC). Pārējo prognostisko marķieru stratificēšanas spēja: C-reaktīvais olbaltums – 0,59, prokalцитonīns – 0,98, APACHE II skala (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) – 0,98, CURB-65 pneimonijas smaguma noteikšanas skala – 0,63. Vidējais laktāta līmeņa pazemināšanās ātrums izdzīvojušo pacientu grupā bija 0,25 mmol/l/h, mirušo pacientu grupā – 0,64 mmol/l/h.

Secinājumi. Apkopojot datus par pacientiem ar smagu sadzīvē iegūtu pneimoniju, iegūts, ka laktāta līmenim pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas ITN ir nozīmīga prognostiskā vērtība. Dati parāda, ka visiem statistiskajiem laktāta mērījumiem un vidējam svērtajam laktātam ir līdzīga prognostiskā spēja kā APACHE II skalai un prokalцитonīnam, bet labāka nekā C-reaktīvajam olbaltumam un

CURB-65 pneimonijas smaguma noteikšanas skalai. Laktāta absolūtajām ($\Delta LAC_{abs.}$) un procentuālajām izmaiņām ($\Delta LAC_{\%}$) netika atrasta nozīmīga korelācija ar mirstību. Netika iegūti pārliecinoši rezultāti par to, ka laktāta līmeņa pazemināšanās ātrumam un mērījumu dinamikai būtu saistība ar iznākumu intensīvās terapijas nodaļā. Agrīna laktāta līmeņa noteikšana vēl pirms stacionēšanas ITN varētu palīdzēt stratificēt slimniekus ar smagu pneimoniju, kuriem ir augsts mirstības risks.

Atslēgvārdi: laktāta sākuma līmenis, laktāta dinamiskie raksturlielumi, intensīvās terapijas nodaļa, smaga pneimonija, mirstība.

Ievads

Pēc 2010. gadā apkopotajiem datiem par kopējo mirstību un nāves cēloņiem visā pasaulē apakšējo elpceļu infekcijas slimības ir nāves cēlonis 2,8 miljonus gadījumu no 52,8 miljoniem (Lozano, 2012). Vairāki avoti norāda, ka 20–36% pneimonijas slimnieku nepieciešama stacionēšana intensīvās terapijas nodaļā (ITN) un no tiem mirstības risks ir > 70% (Wiemken, 2012; Gutierrez, 2005; Peake, 2014; Moine, 1994).

Kritiski slimiem pacientiem ar dažādas etioloģijas šoku augsts laktāta sākuma līmenis tiek asociēts ar augstāku mirstības risku (Gunnerson, 2006; Mikkelsen, 2009; Suistomaa, 2000). Laktāts ir anaerobās glikolīzes galaprodukts, un pacientiem šoka gadījumā tas visbiežāk paaugstinās tieši aužu išēmijas un nepietiekamas skābekļa pievades dēļ. Par fizioloģiski normālu laktāta līmeni asinīs uzskata < 2 mmol/l (Berry, 1967). Klīniski nozīmīga aužu hipoperfūzija tiek definēta, ja laktāta līmenis ir ≥ 4 mmol/l (Smith, 2001; Moine, 1994). Vienā no jaunākajiem pētījumiem norādīts, ka laktāta sākuma līmenis ≥ 4 mmol/l ir saistīts ar augstu mirstības risku pacientiem traumas gadījumā (Odom, 2014).

Vienā no pirmajiem pētījumiem par laktāta sākuma līmeņa prognostisko nozīmi kritiski slimiem pacientiem ar dažādas etioloģijas šoku laktāta līmenis > 3,83 mmol/l ir saistīts ar 67% mirstību, savukārt < 3,83 mmol/l – tikai ar 25% mirstību (Cady, 1973). Vairākos literatūras avotos tiek uzsvērtas laktāta sākuma līmeņa nozīmība, turklāt mērot to jau prehospitalajā periodā, jo laktāta sākuma līmeņa paaugstināšanās asinīs vērojama vēl pirms būtiskām vitālo rādītāju pārmaiņām (Cohen, 1983; Shapiro, 2005; Suistomaa, 2000). Turklāt tā agrīna noteikšana palīdz gūt plašāku stāvokļa novērtējumu un sniedz iespēju agrīni uzsākt adekvātu terapiju, kas savukārt samazina intrahospitalo mirstību (Jansen, 2010).

To, ka laktāta līmenis serumā ir svarīgs sepses smaguma indikators, norāda arī 2012. gadā izstrādātās sepses vadlīnijas: pirmo trīs stundu laikā pēc stacionēšanas pacientam jānosaka laktāta līmenis asinīs un pēc iespējas ātrāk jāpanāk tā normalizēšana (Dellinger, 2013).

Šobrīd nav skaidrs, kāds laktāta sākuma līmenis liecina par īpaši augstu mirstības risku pacientiem ar smagu pneimoniju un kā tā dinamika pirmajā diennaktī saistāma ar prognozi ITN. Nav apzināts neviens pētījums par laktāta līmeņa dinamikas prognostisko nozīmi tieši smagas pneimonijas slimniekiem ar sepsi un / vai septisku šoku pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas ITN. Labākai laktāta prognostiskās nozīmes izvērtēšanai tas tika salīdzināts ar tādiem marķieriem kā prokalcitonīns, C-reaktīvais olbaltums, CURB-65 pneimonijas smaguma noteikšanas skala, APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) skala.

Darba mērķis

Izvērtēt laktāta statisko un dinamisko rādītāju prognostisko nozīmi, mērķa sasniegšanai izvirzot trīs uzdevumus:

- 1) savstarpēji salīdzināt laktāta statiskos un dinamiskos raksturlielumus;
- 2) salīdzināt laktāta prognostisko nozīmi ar tādiem riska marķieriem kā prokalcitonīns (PCT), C-reaktīvais olbaltums (CRO), CURB-65 pneimonijas smaguma noteikšanas skala, APACHE II skala;
- 3) izvērtēt, vai laktāta līmeņa pazemināšanās ātrumu un mērījumu dinamiku pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas ITN var saistīt ar klīnisko iznākumu.

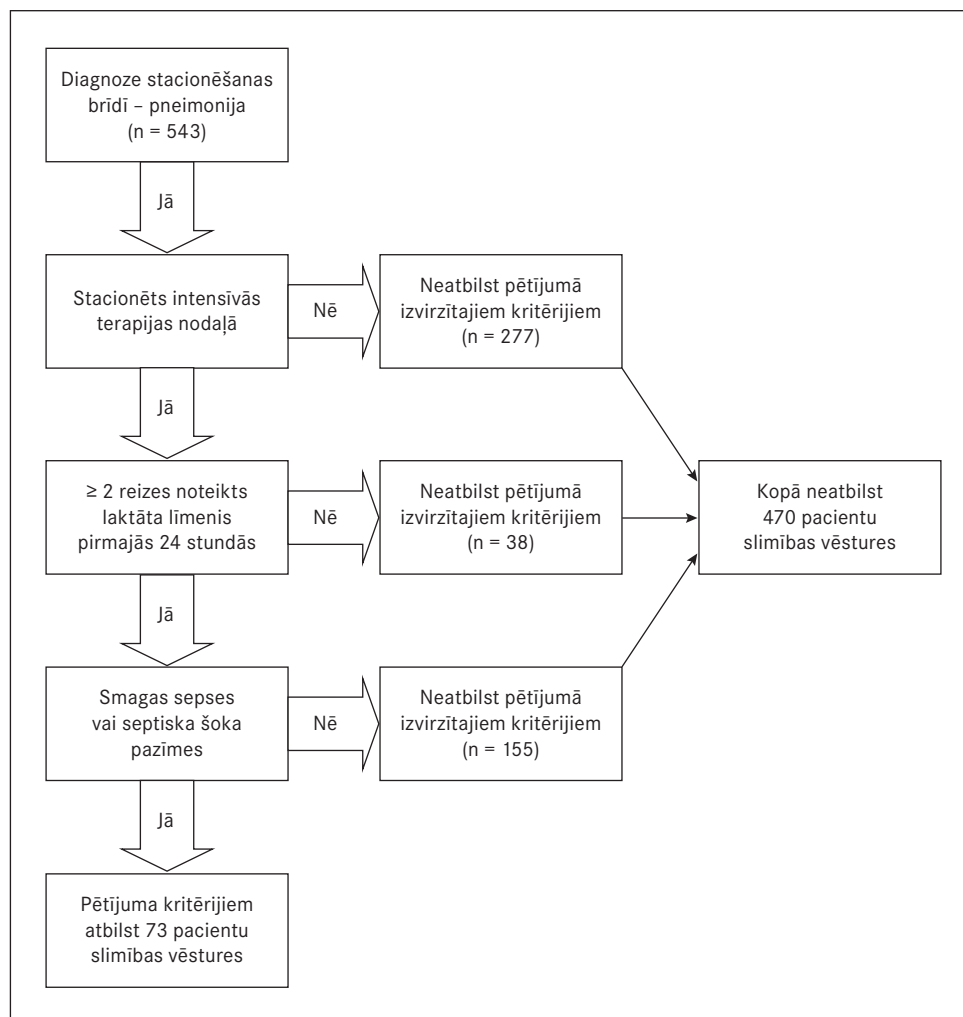
Metodes un pētījuma dizains

Tika veikts retrospektīvs pētījums, analizējot pacientu medicīniskās kartes no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas un Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas arhīva materiāliem par pacientiem, kuri tika stacionēti intensīvās terapijas nodaļā. Pētījuma veikšana saskaņota ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteju. Apkopoti dati par laika periodu no 2012. gada janvāra līdz 2014. gada maijam par pacientiem, kuri atbilst pētījumā izvirzītajiem kritērijiem (sk. 1. att.).

Datu analīzei izmantota *MS Excel*, *SPSS* programma. Statistiskās izmaiņas starp pētāmajām grupām un variabliem parametriem tika analizētas ar Kolmogorova–Smirnova testu, Manna–Vitnija U testu un t testu. Par statistiski nozīmīgiem atzīti rezultāti, kur $p < 0,05$. Savukārt ar AUC-ROC (*Area under the Receiver Operating Characteristic Curve*) līknēm tika mērīta dažādu prognostisko marķieru jutības un specifiskuma precizitāte neatkarīgi no definētā sliekšņa. Pētāmās grupas datu apstrādei, kas atbilst normālsadalījumam, tika lietotas parametriskās statistiskās analīzes metodes, bet datiem, kas neatbilst normālsadalījumam, – neparametriskās statistiskās metodes.

1. attēls. Pacientu atlases shēma

Patients selection scheme



Atlasītie pacienti tika sadalīti divās grupās atkarībā no izrakstīšanas iemesla no ITN. Ja izrakstīšanas iemesls bija stāvokļa uzlabošanās, tad pacients tika iekļauts izdzīvojušo grupā, savukārt nāves gadījumā iekļauts mirušo grupā. Starp grupām salīdzinātas laktāta līmeņa izmaiņas pirmajās 24 stundās. Salīdzināta prognostiskā nozīme ar citiem smagas pneimonijas un šoka prognostiskajiem marķieriem (PCT, CRO) un skalām (CURB-65, APACHE II).

Smagas pneimonijas diagnoze noteikta pēc *SIRS* kritērijiem, kas izmantojami sepses diagnostikā (Members of the American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee, 1992). Septisks šoks jeb refraktāra hipotensija tika definēta, vadoties pēc Austrālijas un Jaunzēlandes autoru kolektīva pētījuma par septiska šoka ārstēšanu: ja sistoliskais asinsspiediens bija < 90 (mm Hg) vai vidējais arteriālais asinsspiediens < 65 (mm Hg), tad tas tika klasificēts kā septisks šoks (Peake, 2014).

Lai varētu pilnvērtīgi analizēt laktāta līmeņa dinamiku, analizēti gan statistiskie (divi līdz četri laktāta līmeņa mērījumi pirmajās 24 stundās), gan vairāki dinamiskie raksturlielumi – vidējais svērtais laktāts 24 stundu periodā (LAC_{TW}), laktāta absolūtās izmaiņas ($\Delta LAC_{abs.}$), laktāta procentuālās izmaiņas pirmajā diennaktī ($\Delta LAC_{\%}$). Vidējo svērto laktātu visbiežāk lieto, aprēķinot relatīvo lielumu vidējo vērtību, kad visas statistiskās objekta vienības nav vienādi lielas, ko šajā gadījumā var attiecināt uz atšķirīgiem laika intervāliem starp laktāta mērījumiem. Vidējais svērtais laktāts iegūts, saskaitot katra pacienta vidējo laktāta līmeņa mērījuma rezultātu attiecīgajā laika brīdī un šo summu dalot ar kopējo laika intervālu. Kā vēl viens dinamiskais rādītājs rēķināts absolūtās laktāta vērtības izmaiņas 24 stundu periodā ($\Delta LAC_{abs.}$), kur no pēdējā laktāta mērījuma rezultāta atņemts pirmais. Pēdējais dinamiskais rādītājs ir procentuālās laktāta izmaiņas ($\Delta LAC_{\%}$), kur tas dalīts ar sākuma laktāta līmeņa vērtību.

Lai precīzāk izvērtētu pacientu stāvokļa smagumu, tika lietota CURB-65 skala un APACHE II skala. Blakusslimības kā mirstības risku ietekmējošs faktors arī citos līdzīgos pētījumos tika izvērtētas, izmantojot prognozes un riska skalu APACHE II, turklāt skala atzīta par visobjektīvāko tieši pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju (Loke, 2010; Neil, 1996; Knaus, 1985; Richards, 2011).

Rezultāti

Pētījuma populācijas raksturojums. Tika analizētas 73 ITN pacientu medicīniskās kartes. Pacienti intensīvās terapijas nodaļā bija stacionēti relatīvas hipovolēmijas un respiratoras mazspējas dēļ.

Vidējais pacientu vecums bija 63,2 (\pm 16,6) gadi. Pētījumā bija iekļauts 41 vīrietis un 32 sievietes. No pētāmās grupas 34 (48,6%) pacienti nomira ITN, to skaitā 14 (41,2%) sievietes un 20 (58,8%) vīrieši. Šo pacientu vidējais vecums bija 69,7 (\pm 16,6) gadi, jaunākajam pacientam bija 28 gadi, vecākajam – 93 gadi.

Savukārt pārējie 39 pacienti, stāvoklim uzlabojoties, bija izrakstīti no ITN. Analizējamo grupu raksturlielumi atspoguļoti tabulā (sk. 1. tab.).

Septisks šoks tika konstatēts 35,9% izdzīvojušo pacientu un 64,7% mirušo pacientu. Septiņiem mirušajiem pacientiem tika fiksēta hroniska blakusslimība: diviem pacientiem – hroniska obstruktīva plaušu slimība, vienam – hroniska sirds mazspēja, vienam – hroniska sirds mazspēja un imūnsupresija, diviem – imūnsupresija un vienam – hroniska nieru mazspēja. Izdzīvojušo pacientu grupā diviem pacientiem bija hroniska obstruktīva plaušu slimība, vienam – hroniska sirds mazspēja un vienam – imūnsupresija.

Analizējot pavadīto dienu skaitu intensīvās terapijas nodaļā, konstatēts, ka izdzīvojušie pacienti pavadīja astoņas [5–14] dienas, mirušie – piecas [2–10] dienas ($p < 0,006$), Manna–Vitnija U tests.

Laktāta līmeņa analīze veikta, izmantojot Manna–Vitnija U testu. Rezultāti sadalīti statistiskajos un dinamiskajos raksturlielos abās pacientu grupās (sk. 2. tab.).

1. tabula. Mirušo un izdzīvojušo pacientu raksturojums
Characterisation of non-survivor and survivor groups

Raksturlielums	Pacientu grupa		p vērtība	Izmantotais tests
	Izdzīvojušie (n = 39)	Mirušie (n = 34)		
Demogrāfiskie raksturlielumi				
Vecums, gadi	57,5 (± 14,4)	69,7 (± 16,6)	0,001	t tests
Sieviešu skaits, n (%)	18 (46,2)	4 (41,2)	0,69	Hi kvadrāta tests
Slimnieku stāvokļa smaguma raksturlielumi				
Septisks šoks, pacientu skaits, n (%)	14 (35,9)	22 (64,7)	0,001	Hi kvadrāta tests
APACHE II skala	14 [12-16]	25 [21-30]	0,001	Manna-Vitnija U tests
CURB-65 pneimonijas smaguma noteikšanas skala	3 [2-4]	3 [3-4]	0,34	Manna-Vitnija U tests
Leikocītu skaits, 10 ⁹ /l	13 [10-15]	3,5 [2-4]	0,001	Manna-Vitnija U tests
CRO, mg/l	230 [104-347]	268 [170-450]	0,14	Manna-Vitnija U tests
PCT, ng/ml	9,0 [5,7-14,0]	91,0 [62-159]	0,001	Manna-Vitnija U tests
MAP, mm Hg	71,7 [69,7-82]	65 [54,7-53]	0,001	Manna-Vitnija U tests
PaO ₂ / FiO ₂	151 [151-114]	103 [76-127]	0,001	Manna-Vitnija U tests
ITN pavadīto dienu skaits, n	8 [5-14]	5 [2-10]	0,006	Manna-Vitnija U tests

CRO – C-reaktīvais olbaltums, FiO₂ – ieelpotā skābekļa frakcija, daudzums, MAP – vidējais arteriālais asinsspiediens (*mean arterial pressure*), PaO₂/FiO₂ – indekss, kas raksturo attiecību starp skābekļa līmeni arteriālajās asinīs un ieelpojamo skābekļa daudzumu, PCT – prokalcitonīns.

2. tabula. Izdzīvojušo un mirušo pacientu grupu statistiskie un dinamiskie laktāta koncentrācijas raksturlielumi serumā

Static and dynamic serum lactate concentration levels in survivor and non-survivor groups

Laktāta koncentrācijas raksturlielumi	Izdzīvojušie pacienti	Mirušie pacienti	p vērtība
Statistiskie raksturlielumi			
LAC _{max} , mmol/l	3 [2-3]	6 [5-8]	0,001
LAC _{min} , mmol/l	2 [2-2]	4 [3-5]	0,001
LAC ₁ , mmol/l	2,7 [1,9-3,2]	4,9 [4,3-7,5]	0,001
LAC ₂ , mmol/l	2,0 [1,7-2,4]	4,0 [4,0-6,0]	0,001
LAC ₃ , mmol/l	2,0 [1,9-2,0]	4,0 [2,9-5,6]	0,001
LAC ₄ , mmol/l	2,0 [2,0-2,0]	3,3 [2,3-4,8]	0,048
Dinamiskie raksturlielumi			
LAC _{1W} , mmol/l	2,31 [2,00-2,50]	4,45 [3,69-5,60]	0,001
Δ LAC _{abs} , mmol/l	-2 [-3--1]	-3 [-5-0]	0,065
Δ LAC _% , mmol/l	-54,6 [-100,0--37,5]	-43,4 [-100,0-2,0]	0,14
Laktāta mērījumu dinamika			
LAC ₁ -LAC ₂ , h	6 [5-9]	4 [3-7]	0,007
LAC ₂ -LAC ₃ , h	7 [6-11]	7 [5-8]	0,073
LAC ₃ -LAC ₄ , h	10 [8-10]	7 [3-8]	0,167

Δ LAC_{abs} – laktāta absolūtās izmaiņas, Δ LAC % – laktāta procentuālās izmaiņas, LAC₁ – laktāta sākuma līmenis, LAC₂ – laktāta līmeņa otrais mērījums, LAC₃ – laktāta līmeņa trešais mērījums, LAC₄ – laktāta līmeņa ceturtais mērījums, LAC_{1W} – vidējais svērtais laktāts.

Statiskie laktāta raksturlielumi. Pirmais laktāta līmeņa mērījums (LAC_1) serumā bija veikts pirmajā stacionēšanas stundā ITN. Novērota statistiski nozīmīga atšķirība starp izdzīvojušajiem un mirušajiem pacientiem gan pirmajā, gan visos nākamajos – otrajā, trešajā un ceturtajā – mērījumos.

Vislielākā atšķirība laktāta mediānu vērtībās izdzīvojušajiem un mirušajiem pacientiem bija novērojama pirmajā mērījumā, un laika gaitā atšķirībai bija tendence mazināties (attieciņi 2,2-2,0-2,0-1,3 mmol/l). Maksimālā un minimālā laktāta līmeņa mediānas vērtība izdzīvojušajiem pacientiem bija zemāka nekā mirušo pacientu grupā. Pacientiem, kuriem LAC_1 bija 3,0-4,0 mmol/l, mirstības risks bija 42,1%, savukārt, ja LAC_1 bija > 4,0 mmol/l, mirstības risks bija 89,7% (sk. 3. tab.).

3. tabula. Mirstības risks atkarībā no laktāta sākuma līmeņa (LAC_1)

Mortality risk according to first serum lactate measurement (LAC_1)

LAC_1 , mmol/l	1-2	2-3	3-4	> 4
Mirstības risks, %	0	0	42,1	89,7

Mirušo pacientu grupā 26 (76%) pacientiem LAC_1 bija $\geq 4,5$ mmol/l, un šie pacienti ITN pavadīja vidēji 3,8 dienas. Turklāt pirmās dienas laikā nomira septiņi pacienti, pirmo trīs dienu laikā – 13 pacienti un pirmās nedēļas laikā – 22 pacienti. Bet, ja LAC_1 bija < 4,5 mmol/l, tad vidējais stacionārā pavadīto dienu skaits mirušo pacientu grupā bija 19,25 dienas. Savukārt, ja LAC_1 bija > 8 mmol/l, kas tika reģistrēts 6 mirušajiem pacientiem, tad vidējais ITN pavadītais dienu skaits bija samazinājies līdz 2,16 dienām.

Vidējais laktāta līmeņa pazemināšanās ātrums izdzīvojušo pacientu grupā bija 0,25 mmol/l/h, mirušo pacientu grupā – 0,64 mmol/l/h.

Laktāta mērījumu dinamika. Laktāta mērījumu dinamika pirmajās 24 stundās ITN grafiski attēlota 4. tabulā. Mirušo pacientu grupā otrais laktāta mērījums ir veikts ātrāk nekā izdzīvojušajiem pacientiem: pēc četrām [3-7] stundām mirušo pacientu grupā un pēc sešām [5-9] stundām izdzīvojušo grupā ($p = 0,007$). Laika intervāls stundās (h) starp otro un trešo (LAC_{2-3}), kā arī trešo un ceturto mērījumu (LAC_{3-4}) mirušo un izdzīvojušo pacientu grupās ir līdzīgs (mirušo pacientu grupā LAC_{2-3} 7 [5-8] stundas un izdzīvojušo grupā 7 [6-11] stundas, $p = 0,07$; LAC_{3-4} 7 [3-8] stundas mirušo pacientu grupā un 10 [8-10] stundas izdzīvojušo grupā, $p = 0,16$).

4. tabula. Mērījumu dinamika pirmajās 24 stundās

Measurement dynamics in first 24 h

Pacientu grupa	Stunda																							
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.
Izdzīvojušie	x	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-
Mirušie	x	-	-	x	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-

Dinamiskie laktāta raksturlielumi. Vidējā svērtā laktāta (LAC_{TW}) mediāna bija augstāka mirušo pacientu grupā – 4,5 [3,7-5,6] mmol/l, izdzīvojušo pacientu grupā – 2,3 [2,0-2,5] mmol/l ($p < 0,001$). Bet laktāta koncentrācijas absolūtās un procentuālas izmaiņas bija līdzīgas abās grupās, tām netika atrasta nozīmīga prognostiska vērtība (ΔLAC_{abs} $p = 0,065$; $\Delta LAC_{\%}$ $p = 0,14$) (sk. 2. tab.). Vidējais laktāta līmeņa pazemināšanās ātrums izdzīvojušo pacientu grupā bija 0,25 mmol/l/h, mirušo pacientu grupā – 0,64 mmol/l/h. Mirušo grupā LAC_{TW} līmenis 2,5-3,0 mmol/l pirmajās 24 stundās bija diviem pacientiem, izdzīvojušo pacientu grupā – astoņiem. Ja LAC_{TW} bija > 3,0 mmol/l, mirstības risks bija 32 pacientiem mirušo grupā un nevienam no izdzīvojušo pacientu grupas.

Laktāta raksturlielumu diskriminatīvā spēja attiecībā uz izdzīvošanas prognozi Intensīvās terapijas nodaļā. Lai izvērtētu laktāta raksturlielumu spēju prognostiski stratificēt mirušos ITN pacientus ar smagu pneimoniju no izdzīvojušajiem pirmajās 24 stundās, tika modelētas AUC-ROC līknes un salīdzināti laukumi zem līknes (AUC) laktāta koncentrācijas raksturlielumiem (sk. 5. tab.).

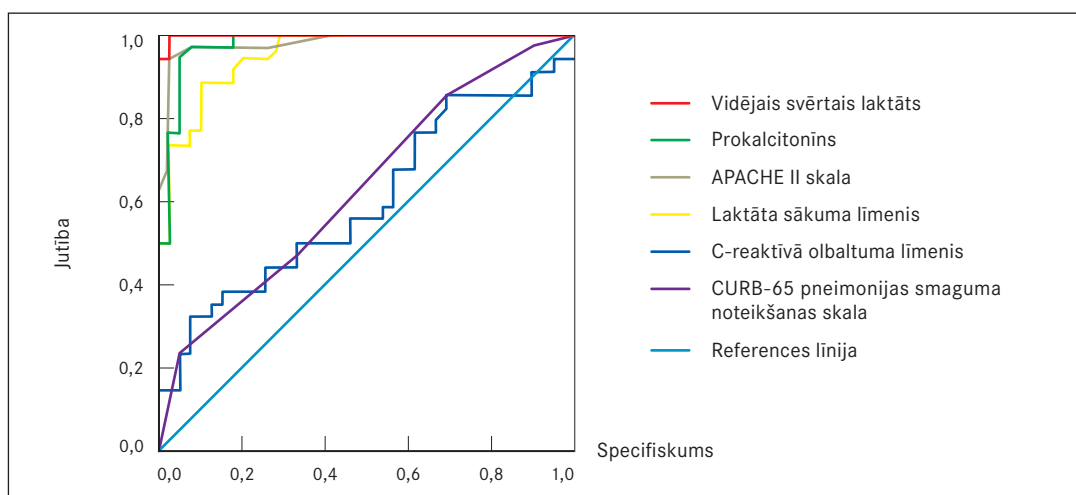
5. tabula. Laktāta raksturlielumu diskriminatīvā spēja
Serum lactate level discriminatory ability

Laktāta raksturlielumi	LAC _{TW}	Δ LAC _{abs.}	Δ LAC _%	LAC ₁	LAC ₂	LAC ₃	LAC ₄	LAC _{max}	LAC _{min}
AUC-ROC līkne	0,99	0,38	0,59	0,96	0,98	0,97	0,92	0,98	0,91

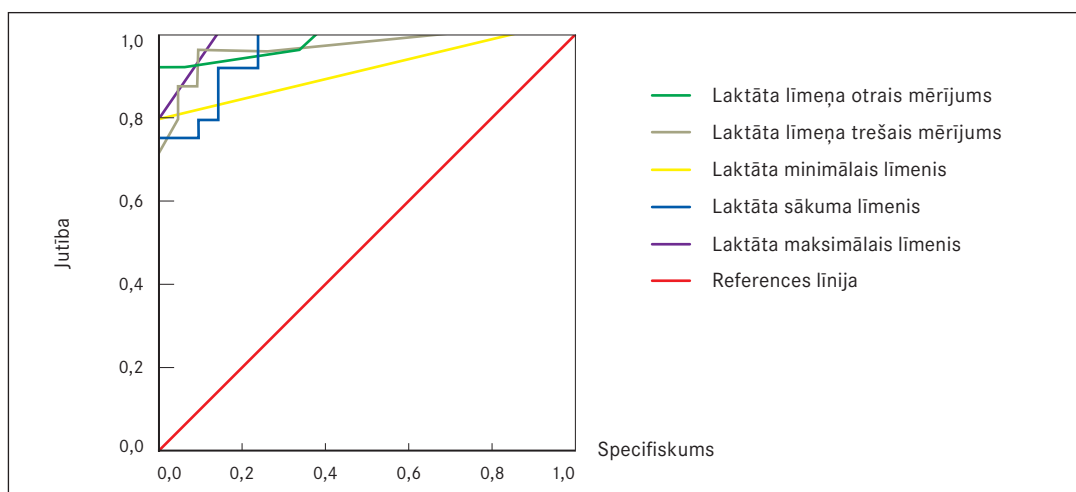
Δ LAC_{abs.} - laktāta absolūtās izmaiņas, Δ LAC_% - laktāta procentuālās izmaiņas, LAC₁ - laktāta sākuma līmenis, LAC₂ - laktāta līmeņa otrais mērījums, LAC₃ - laktāta līmeņa trešais mērījums, LAC₄ - laktāta līmeņa ceturtais mērījums, LAC_{TW} - vidējais svērtais laktāts.

Prognostisko marķieru salīdzinājums. Pēc piecu dažādu prognostisku faktoru jutības un specifiskuma noteikšanas pētāmajā populācijā pētījuma rezultāti liecina, ka neprecīzi marķieri ir CRO (0,60), CURB-65 (0,63), taču būtiski precīzāki ir PCT (0,98), APACHE II (0,98), LAC₁ (0,96) un LAC_{TW24} (0,99) (sk. 2. att.). Otrajā līknē (sk. 3. att.) atspoguļota laktāta prognostiskā nozīme atkarībā no tā noteikšanas brīža pirmajās 24 stundās. Visiem mirušajiem pacientiem pirmajās 24 stundās mērītais PCT līmenis bija ≥ 20 ng/ml, CRO ≥ 20 mg/l, LAC₁ $\geq 3,1$ mmol/l.

2. attēls. Laktāta sākuma līmeņa un vidējā svērtā laktāta salīdzinājums ar citiem prognostiskajiem marķieriem
First serum lactate and LAC_{TW} comparison with other prognostic factors



3. attēls. Laktāta statisko raksturlielumu jutības un specifiskuma salīdzinājums
Static serum lactate comparison of sensitivity and specificity



Diskusija

Pētījumā tika retrospektīvi analizēti 73 pacienti ar smagu pneimoniju, kuriem pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas ITN 2–4 reizes tika noteikts laktāta līmenis asinīs. Mērķis bija izpētīt, vai laktāta līmenis ir būtisks prognostisks mirstības indikators pirmajās 24 stundās pacientiem ar smagu pneimoniju.

Pētījumā sepse definēta kā verificēts vai sagaidāms infekcijas perēklis ar ≥ 2 SIRS kritērijiem, ko izmanto sepses diagnostikā (Dellinger, 2013; Members of the American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee, 1992). Pieņemts uzskatīt, ka septiska šoka gadījumā laktāta līmeņa paaugstināšanās procesam ir multifaktoriāla etioloģija, tomēr ir pierādīts, ka laktāta līmenis kritiski “smagiem” pacientiem ar septisku šoku ir labs marķieris agrīnai un efektīvai terapijas uzsākšanai (Rivers, 2001). Tāpēc ir svarīgi noteikt laktāta līmeni maksimāli ātri. Varētu apsvērt rutīnas praksē noteikt laktāta līmeni venozajās asinīs pirms stacionēšanas ITN. Tas paātrinātu agrīnas un efektīvas terapijas uzsākšanu pacientiem ar smagu pneimoniju.

Tika uzskatāmi parādīts, ka LAC_1 ir būtisks prognostisks marķieris, kas atbilst citu pētījumu datiem (Mikkelsen, 2009). Šajā pētījumā konstatēts, ka notiek būtiska mirstības riska paaugstināšanās, ja pacientiem ar smagu pneimoniju $LAC_1 > 4$ mmol/l. To varētu izmantot kā maksimāli ātras un patoģenētiski efektīvas terapijas ordinēšanas indikatoru pacientiem ar smagu pneimoniju.

Vislabākā spēja atšķirt potenciāli neizdzīvojušos pacientus tika novērota LAC_{max} , tomēr laktāta maksimālais līmenis pirmajās 24 stundās ne vienmēr ir laktāta sākuma līmenis, kas ierobežo tā nozīmi prognozei jau stacionēšanas brīdī. Ja LAC_1 bija > 3 mmol/l, tad pētāmajā populācijā tas tika asociēts ar augstāku mirstības risku. Vislabākā prognoze tika novērota, ja LAC_1 bija 2–4 mmol/l. No visiem šiem pacientiem, kas stacionēti ITN, labvēlīgāka prognoze ir saistīta ar zemāku laktāta sākuma līmeni. Ja laktāta līmenis bija > 4 mmol/l, tad pacientam ne vienmēr bija ieguvums no stacionēšanas ITN.

Neatkarīgi no laktāta mērīšanas brīža pirmajās 24 stundās tas ir labs prognostisks marķieris. Salīdzinot ar citiem parametriem, LAC_1 ir līdzīgs PCT un APACHE II skalai. APACHE II skalai nepieciešami samērā daudzi raksturlielumi, PCT kvantitatīvā noteikšana ir ilgāka un dārgāka, tādēļ praktiski laktāta līmeņa noteikšanu ir vieglāk izmantot.

Jāatzīmē, ka 6 (8,2%) pacientiem pirmais laktāta līmeņa mērījums tika veikts vēl pirms stacionēšanas ITN, četriem no viņiem APACHE II skalas risks bija vairāk nekā 25 punkti un visiem četriem bija kāda hroniska slimība. Tas liecina, ka lielākā daļa šo pacientu bija smagāk slimi tieši hronisko slimību dēļ.

Laktāta homeostāzes dinamiskie rādītāji, kas ietver ne tikai laktāta līmeni, bet arī kopējo tendenci laikā, iespējams, varētu būt nozīmīgāki prognostiskie kritēriji. Šajā pētījumā tika iegūti dati, ka vidējais svērtais laktāts ir prognostiski nozīmīgāks, salīdzinot ar laktāta absolūtajām izmaiņām ($\Delta LAC_{abs.}$) un procentuālajām izmaiņām ($\Delta LAC_{\%}$). Tomēr, tā kā pētījums bija retrospektīvs, nebija iespējams noteikt vienādu laika intervālu starp laktāta līmeņa mērījumiem katram pacientam, kas varētu ietekmēt datu objektivitāti. Laktāta koncentrācijas absolūtās un procentuālas izmaiņas bija līdzīgas abās grupās, un tas liecina, ka iznākums vairāk ir atkarīgs no stāvokļa smaguma, nevis infūziju terapijas efektivitātes.

Varētu domāt, ka tiem pacientiem, kas bija mirušo grupā, jau pašā sākumā bija smagāks veselības stāvoklis un tādēļ bija arī augstāks sākuma laktāta līmenis, kā arī ar adekvātu terapiju labs rezultāts bija grūtāk sasniedzams. Būtiski, ka Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas un Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas praksē smagas pneimonijas slimnieku ārstēšanā nelieto Hartmaņa šķīdumu, kas nesamazina nākamo laktāta līmeņa mērījumu objektivitāti. Tā kā šajā pētījumā pacientu saņemtā terapija sīkāk netika analizēta, nav iespējams pilnvērtīgi novērtēt katra pacienta ārstēšanā izmantotās terapijas efektivitāti.

Laktāta līmeņa vidējais pazemināšanās ātrums lielāks bija mirušo pacientu grupā, kas varētu norādīt uz intensīvāku infūziju terapiju. Jāņem vērā, ka šajā pacientu grupā LAC_1 bija augstāks nekā izdzīvojušo grupā un arī ar lielāku pazemināšanās ātrumu nevienam neizdevās normalizēt laktāta

līmeni asinīs (< 2 mmol/l). Ņemot vērā laktāta absolūtās vērtības, kas parāda, cik ātri notiek laktāta līmeņa pazemināšanās, jādomā, ka pacienti abās grupās varētu būt ārstēti līdzīgi un augstāka mirstība bija tiem, kas bija smagāk slimi.

Pneimonijas izraisītājs netika analizēts, jo aptuveni pusei pacientu tas netika identificēts, un tas līdzinās citu pētījumu datiem (Peake, 2014). Pētījumā tika akcentēti metabolie faktori neatkarīgi no slimības ierosinātāja, kuru parasti arī nav iespējams noteikt pirmās diennakts laikā. Galvenokārt tika analizēti pacienti ar sadzīvē iegūtu pneimoniju, tādēļ pētījuma datus nevar attiecināt uz citas etioloģijas pneimoniju, piemēram, intrahospitāli iegūtu pneimoniju un aspirācijas pneimoniju.

Pētījumā nebija iespējams visiem pacientiem izvērtēt tādas prehospitali saņemtos medikamentus kā, piemēram, metformīns, epinefrīns un dažādi toksiskie aģenti, kas varētu ietekmēt laktāta līmeni asinīs. Lai gan arī hroniskas sirds mazspējas slimniekiem var būt paaugstināts laktāta līmenis, šie pacienti tika iekļauti pētījumā. Iekļauti divi pacienti ar hronisku sirds mazspēju, kas kopējo tendenci būtiski neietekmē.

CURB65 skalai netika atrasta statistiski ticama korelācija ar pacientu mirstību, ko varētu skaidrot ar to, ka vidējais pacientu vecums ir mazāks par 65 gadiem, vidējā elpošanas frekvence bieži nesaasniez 30 reizes minūtē, kā arī vairāku pacientu nebija apziņas traucējumi (< 8 balles pēc Glāzgovas komas skalas). Analizējot CURB65 skalas nozīmi, lai pēc iespējas ātrāk izvērtētu pneimonijas smagumu, diskutabla ir laboratoriskā izmeklējuma veikšana, lai noteiktu tikai vienu laboratorisko rādītāju – urīnvielas līmeni asinīs. Autore ierosina skalā iekļaut arī citus laboratoriskos mērījumus, kas ir potenciāli nozīmīgi pneimonijas smaguma izvērtēšanai, – leikocītu skaitu un laktāta līmeni.

Mirušo grupā APACHE II skalas mediāna bija 25 [21–30] punkti, kas norāda uz īpaši augstu risku (Peake, 2014).

Lielāka prognostiskā nozīme pacientiem ar smagu pneimoniju ir tieši leikopēnijai, kas pētīts jau agrāk (Gillet, 2002).

CRO korelācijas trūkums ar pacientu mirstību atbilst citu pētījumu datiem. Savukārt PCT ir labs prognostisks marķieris (Heper, 2006).

Pētījums nespēj definēt konkrētu laktāta līmeņa robežvērtību, lai izvērtētu, kuri pacienti ir stacionējami ITN. Šī robeža varētu būt zemāka, nekā pierasts definēt, ja laktāta sākuma līmenis ir > 2 mmol/l. Nav iespējams noteikt minimālo LAC₁ vērtību, ar kuru būtu nepieciešama pacienta stacionēšana ITN, jo, iespējams, bija pacienti ārpus pētījuma grupas, kas ar laktāta sākuma līmeni < 4 mmol/l sākotnēji tika stacionēti pulmonoloģijas nodaļā.

Nākotnē būtu lietderīgi veikt prospektīvu analītisku pētījumu, kas labāk ļautu izvērtēt visus iespējamus laktāta līmeni ietekmējošos faktorus katrā konkrētajā gadījumā.

Secinājumi

1. Laktāta līmenim pirmajās 24 stundās ir nozīmīga prognostiskā vērtība.
2. Laktāta sākuma līmenis, kas > 3 mmol/l, ir saistīts ar mirstības pieaugumu pacientiem ar smagu sadzīvē iegūtu pneimoniju.
3. Laktāta absolūtajām un procentuālajām izmaiņām netika atrasta nozīmīga korelācija ar mirstību.
4. Visiem statistiskajiem laktāta mērījumiem un vidējam svērtajam laktātam ir līdzīga prognostiskā spēja kā APACHE II skalai un prokalcitonīna līmeņa noteikšanai, bet labāka nekā C-reaktīvā olbaltuma līmeņa noteikšanai un CURB-65 pneimonijas smaguma noteikšanas skalai.
5. Netika iegūti pārlicinoši rezultāti par to, ka laktāta līmeņa pazemināšanās ātrumam un mērījumu dinamikai būtu saistība ar iznākumu intensīvās terapijas nodaļā.
6. Agrīna laktāta līmeņa noteikšana vēl pirms stacionēšanas intensīvās terapijas nodaļā varētu palīdzēt stratificēt smagas pneimonijas slimniekus ar augstu mirstības risku.



Static and Dynamic Lactate Prognostic Significance in Severe Pneumonia

Abstract

There are many discussions that one of the mortality risk makers for patients admitted to intensive care unit (ICU) with different aetiology shock is blood lactate level and its changes within the first 24 hours. It is believed that serum lactate could be used as an early marker of mortality risk determination, but until now it is not clear whether static lactate or dynamic lactate levels are statistically more significant. Up to date there have not been research papers about serum lactate prognostic significance in patients with severe community acquired pneumonia within the first 24 hours after admission to ICU.

The aims of the study were:

- 1) to compare statistical and dynamic data of lactate levels;
- 2) to compare the data with other markers and scoring systems such as PCT (procalcitonin), CRP (C-reactive protein), CURB-65 (pneumonia severity score), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II);
- 3) to investigate whether lactate levels in the speed and dynamics measurements within the first 24 hours after ICU hospitalisation are associated with clinical outcome.

Retrospective observational study in which data were collected on all patients admitted to ICU with pneumonia and sepsis and/or septic shock in East Clinical University Hospital and Pauls Stradins Clinical University Hospital with primary diagnosis of severe community acquired pneumonia. Relationship between lactate values that were collected within a 24-hour period after admission in ICU and ICU mortality were compared.

In this study data from 73 patients with severe CAP and sepsis and/or septic shock were analysed. Statistically significant difference was observed between the first lactate level (LAC_1) in survivors (2.7 [1.9-3.2] (mmol/l) and non-survivors 4.9 [4.3-7.5] (mmol/l); $p < 0.001$) and, time weighted lactate (LAC_{TW}) in survivors 2.3 [2.0-2.5] (mmol/l) and in non-survivors 4.5 [3.7-5.6] (mmol/l). No statistically significant correlations between other dynamic lactate levels within the first 24 hours were detected, ΔLAC_{abs} ($p = 0.065$) and $\Delta LAC_{\%}$ ($p = 0.14$) and mortality. Lactate level measurements within the first 24 hours after hospitalisation in ICU have a high ability to stratify non-survivor patients: LAC_1 (0.96), LAC_2 (0.98), LAC_3 (0.97), LAC_4 (0.92), LAC_{TW} (0.99) (AUC). In comparison with other prognostic markers, sensitivity and specificity following results were obtained: CRO (0.59), PCT (0.98), APACHE II (0.98), CURB-65 (0.63). Average time of decreasing of lactate level was 0.25 (mmol/l/h) in survivors and 0.64 (mmol/l/h) in non-survivors.

Summarising the data on patients with severe pneumonia and sepsis and/or septic shock admission lactate and LAC_{TW} levels within the first 24 hours have a significant independent predictive value. Data proves that patients with severe pneumonia lactate have similar prognostic ability as APACHE II and PCT, and significantly better prognostic ability than CRP and CURB-65. Absolute lactate ($LAC_{\Delta_{abs}}$) and the percentage change in lactate ($LAC_{\Delta_{\%}}$) were not found significant correlation with mortality. There were no conclusive results that lactate levels in the measurement of speed and dynamics correlate with the outcome of the intensive care unit.

Blood lactate level measurements in emergency department would be helpful for risk stratification.

Keywords: dynamic lactate, admission lactate, intensive care unit, severe pneumonia, mortality.

Literatūra

1. Bernardin G., Pradier C., Tiger F., et al. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short term survival in human septic shock. *Intensive Care Medicine*, 1996; 22: 17-25.
2. Berry M. N. The liver and lactic acidosis. *Proc. Royal Society of Medicine*, 1967; 60: 1260-1262.
3. Bersten A. D., Soni N. *Oh's intensive care manual*. 6th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann Elsevier, 2009. – Pp. 145-147.
4. Broder G., Weil M. H. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science*, 1964; 143: 1457-1459.
5. Cady L. D., Weil M. W., Afifi A. A., et al. Quantitation of severity of critical illness with special reference to blood lactate. *Critical Care Medicine*, 1973; 1: 75-80.
6. Chang C.T., Chen Y. C., Fang J. T., Huang C. C. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *Journal of Nephrology*, 2002; 15: 398-402.
7. Cohen R. D., Woods, H. F. Lactic acidosis revisite. *Diabetes*, 1983; 32: 181-191.
8. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine*, 2013; 41: 580-595.
9. Fall P. J., Szerlip H. M. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2005; 20: 255-271.
10. Gillet Y., Bertrand I., Vanhems P., et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*, 2002; 359: 753-759.
11. Gunnerson K. J., Saul M., He S., et al. Lactate versus nonlactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 2006; 10 (1): R22
12. Gutierrez F., Masia M., Rodriguez J. C., et al. M. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clinical Microbiology and Infectology*, 2005; 11: 788-800.
13. Gutierrez G., Wulf M. E. Lactic acidosis in sepsis: another commentary. *Critical Care Medicine*, 2005; 33: 2420-2422.
14. Heper Y., Akal E. H., Mistik R., et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2006; 25: 481-491.
15. Jansen T. C., Bommel J., Schoonderbeek J., et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010; 182: 752-761.
16. Jat K. N., Jhamb U., Gupta V. K. Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 2011; 15: 102-107.
17. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P., et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 1985; 13: 818-829.
18. Loke Y. K., Kwok C. S., Niruban A., Myint P. K. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 2010; 65: 884-890.
19. Lozano R., Naghavi N., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012; 380 (9859): 2095-2128.
20. Meisenberg G., Simmons W. *Principles of medical biochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006. – Pp. 382-383.
21. Members of the American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*, 1992; 20: 864-874.
22. Mikkelsen M. E., Miltiades A. N., Gaieski D. F., et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical Care Medicine*, 2009; 37: 1670-1677.
23. Moine P., Vercken J. B., Chevret S., et al. Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, prognosis factors. *Chest*, 1994; 105: 1487-1495.
24. Neil A. M., Martin I. R., Weir R., et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax*, 1996; 51: 1010-1016
25. Nichol A., Bailey M., Egi M., et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Critical Care*, 2011; 15: R242

26. Odom S. R. Lactate clearance as a predictor of mortality. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2014; 77: 183-184.
27. Peake L. S., Denaley A., Bailey M., et al. (ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group). Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *New England Journal of Medicine*, 2014; 371: 1496-1506.
28. Peake S. L., et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*, 2014; 371 (16): 1496-1506.
29. Qiu H. B., Huang Y. Z., Xie J. F., et al. Prospective research on the prognosis of septic shock based on the change of lactate concentration in arterial blood. *Chinese Journal Of Surgery*, 2009; 47 (9): 685-688.
30. Richards G., Levy H., Laterre P. F., et al. CURB-65, PSI, and APACHE II to assess mortality risk in patients with severe sepsis and community acquired pneumonia in PROWESS. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2011; 26 (1): 34-40.
31. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al. Early goal-directed therapy in treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 2001; 345: 1368-1377.
32. Shapiro N., Howell M. D., Talmor D., et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of Emergency Medicine*, 2005; 45 (5): 524-528.
33. Sligl W. I., Marrie J. T. Severe community-acquired pneumonia. *Critical Care Clinics*, 2013; 29: 563-601.
34. Smith I., Kumar P., Molly S., et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Medicine*, 2001; 27: 74-83.
35. Suistomaa M., Ruokonen E., Kari A., et al. Time-pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admissions. *Shock*, 2000; 14 (1): 8-12.
36. Wiemken L. T., Peyrani P., Ramirez J. A. Global changes in the epidemiology of community-acquired pneumonia. *Semin of Respiratory Critical Care Medicine*, 2012; 33: 213-219.