

Модификация интегральных систем оценки тяжести состояния при стрессовых желудочно-кишечных кровотечениях

В. Е. Лешкова, врач-ординатор

Отделение анестезиологии и реанимации №1 Республиканской клинической больницы им. Г. Г. Куватова, г. Уфа

Резюме

Цель нашего исследования — оценка информационной значимости интегральных систем оценки тяжести состояния для прогнозирования летального исхода у пациентов со стрессовыми желудочно-кишечными кровотечениями и повышение их прогностической ценности путем модификации с введением дополнительных параметров. Компьютерная база данных была использована для идентификации 100 пациентов, последовательно госпитализированных в Республиканскую клиническую больницу, Республика Башкортостан, Уфа в 2002-2007 гг. Несмотря на статистически значимые различия баллов APACHE II, SAPS II, MODS, LODS между умершими и выжившими пациентами, дискриминационная способность шкал была неприемлемо низкой ($AUC < 0,7$) в день операционного стресса, и была статистически значимо выше ($0,8 \leq AUC < 0,9$) в день желудочно-кишечного кровотечения. Включение в модель единственного признака — класса кровопотери при желудочно-кишечном кровотечении — привело к увеличению площади под кривой операционных характеристик, росту чувствительности модели и улучшению прогностической эффективности в отношении госпитальной смерти.

Ключевые слова: стрессовое желудочно-кишечное кровотечение, интегральные шкалы оценки тяжести состояния, прогностическая ценность.

Введение

Стрессовые повреждения желудочно-кишечного тракта осложняют послеоперационный период у пациентов после хирургических вмешательств, а также являются нередким компонентом синдрома мультиорганной дисфункции [1]. Клинически значимые кровотечения из острых эрозивно-язвенных поражений, хотя и встречаются нечасто [2], но в прогностическом плане являются крайне неблагоприятными: при развитии стрессовых желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ) летальность возрастает в 4 раза, достигая 50% [3].

Интегральные системы оценки тяжести состояния являются универсальным инструментом в вопросах стратификации и прогноза групп пациентов. В ряде исследований была продемонстрирована хорошая дискриминационная способность шкал APACHE II [4] и MODS [5] в отношении летального исхода у пациентов с ЖКК. Однако также показано, что шкалы прогнозируют смерть лучше на первоначальном наборе данных, и хуже, когда применяются на новой популяции пациентов [6]. В этой связи перспективным кажется метод индивидуальной подгонки (англ. «customizing») оригинальных

моделей под конкретные заболевания или клинические статусы путем модификации с введением дополнительных параметров [7, 8].

Целью нашего исследования была оценка информационной значимости интегральных систем оценки тяжести состояния APACHE II, SAPS II, MODS и LODS в прогнозировании смерти у пациентов со стрессовыми желудочно-кишечными кровотечениями и повышение их прогностической ценности путем модификации с введением дополнительных параметров.

Материал и методы

В исследование типа случай-контроль были последовательно включены пациенты после плановых и экстренных оперативных вмешательств с эндоскопически доказанными клинически значимыми ЖКК из «стрессовых язв». Компьютерная база данных была использована для идентификации 100 пациентов, госпитализированных в ОИТ в 2002-2007 гг. Были включены все пациенты, которым в первые 24 часа госпитализации были собраны физиологические и биохимические данные для вычисления баллов по формализованным системам оценки тяжести состояния.

ЖКК было определено при наличии одного из следующих признаков: (а) рвота кровью или сгустком крови или «кофейной гущей» или примесь крови по назогастральному зонду; (б) пассаж дегтеобразного стула или свежей крови. Клиническую значимость кровотечения определяли по критериям D. Cook [9]. Стигматы кровотечения определяли при эндоскопическом исследовании по классификации J. A. Forrest [10], в исследование были включены пациенты только со стигматами активного кровотечения или нестабильного гемостаза (класс Forrest 1-2). Были исключены пациенты с термической травмой, с кровотечениями из хронических язв, а также варикозных, опухолевых и других неязвенных поражений (синдромы Dieulafoy и Mallory-Weiss). Степень кровопотери определяли как класс кровопотери по критериям American College of Surgeons Committee on Trauma (ACSCT) (1997) [11]. День стресса был определен как день оперативного вмешательства для пациентов, госпитализированных в плановом порядке, и день госпитализации для пациентов с urgentной патологией.

Статистика

Для статистического анализа использовали компьютерную программу MedCalc (v 8.01; MedCalc Software, Belgium).

Нормальность распределения количественных признаков оценивали критерием Колмогорова-Смирнова. Непрерывные переменные сравнены с помощью t-теста Student (при нор-

мальном распределении) или u-теста Mann-Whitney (при другом распределении), категоризированные переменные сравнены χ^2 -тестом или ϕ -тестом Fisher. Относительную силу взаимосвязи между предикторами и летальным исходом определяли как отношение шансов (ОШ). Прогностическую ценность моделей оценивали путем калибровки и дискриминации. Калибровка отражала соотношение между прогнозируемыми и фактическими исходами, или насколько хорошо модель прогнозировала исходы по категориям риска. Использовали метод Hosmer-Lemeshow (1982) [12]. Дискриминацию (способность шкалы различать пациентов с целевым событием от пациентов без него) определяли с помощью кривых операционных характеристик (ROC, Receiver Operating Characteristics). Площадь под кривой операционных характеристик (AUC, Area Under Curve) являлась численным отражением дискриминационной ценности шкалы. Стандартизированное отношение смерти (SOC) вычисляли путем деления фактической летальности на летальность, прогнозируемую шкалой. Статистическая значимость была определена при двусторонней вероятности $p < 0,05$. Модификацию систем оценки тяжести состояния проводили на основе регрессионного анализа с использованием логит-преобразования.

Результаты

Средний возраст 100 пациентов был 55 лет (от 19 до 80 лет). Мужчин было 60, женщин 40 с соотношением 1,5:1. У 59 пациентов кровоте-

Таблица 1. Прогнозируемая летальность и стандартизированные отношения смерти для шкал APACHE II, SAPS II, MODS и LODS

Шкала	Фактическая летальность	Прогнозируемая летальность	SOC
APACHE II	0,56 (56/100)	0,23	2,4
SAPS II	0,56 (56/100)	0,17	3,3
MODS	0,56 (56/100)	0,11	5,1
LODS	0,56 (56/100)	0,36	1,6

Таблица 2. Классификационная матрица для классических и модифицированных шкал оценки тяжести состояния

Шкала	AUC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЭ, %
APACHE II	0,877	0,796-0,934	85,7	79,5	82,0
APACHE II K	0,906	0,831-0,955	91,1	84,1	88,0
SAPS II	0,851	0,766-0,914	66,1	93,2	78,0
SAPS II K	0,883	0,804-0,939	75,0	93,2	83,0
MODS	0,793	0,678-0,851	51,8	93,2	70,0
MODS K	0,815	0,724-0,885	71,4	84,1	77,0
LODS	0,800	0,708-0,873	71,4	77,3	74,0
LODS K	0,819	0,729-0,889	82,1	65,9	75,0

Примечание. ДИ — доверительный интервал; ПЭ — прогностическая эффективность.

чение развилось после экстренных оперативных вмешательств, 41 пациент перенес плановую операцию. Большинство пациентов (n=64) были оперированы на органах брюшной полости. Источниками кровотечения были острые язвы желудка (34,0%), эрозии пищевода (23,0%), эрозивный/геморрагический гастрит (13,0%), острые язвы двенадцатиперстной кишки (4,0%); сочетание источников кровотечения было в 26,0% сл. Госпитальная летальность среди пациентов со стрессовыми ЖКК составила 56,0% — в 8 раз больше чем средняя летальность среди пациентов ОИТ (6,9%). У пациентов, перенесших оперативное вмешательство для контроля над источником ЖКК, летальность была еще выше и достигала 80,0%. Атрибутивная летальность составила 2,0%, чаще пациенты умирали от мультиорганной дисфункции (n=48).

В нашем исследовании оценка по шкалам в группе умерших пациентов была достоверно выше как в день стресса, так и в день кровотечения. В группе умерших пациентов для всех шкал отмечался достоверный рост средних значений баллов от момента стресса к моменту кровотечения, тогда как у выживших пациентов средние значения баллов статистически значимо снижались (рис. 1). При использовании всех оценочных систем летальность типично повышалась вместе с увеличением количества баллов. Тренды распределения пациентов по категориям риска и соответствующее увеличение частот летальных исходов были статистически значимыми для всех шкал.

На момент стресса ни одна шкала не показала приемлемой способности различать выживших и умерших пациентов (AUC<0,7), лучшая дискриминационная способность была у шкал

LODS (AUC=0,664; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,563-0,755) и APACHE II (AUC=0,663; 95% ДИ 0,562-0,754) В день развития стрессового ЖКК способность шкал идентифицировать летальные исходы была лучше (0,8?AUC<0,9) с максимальными показателями для шкалы APACHE II (AUC=0,877; 95% ДИ 0,796 — 0,934). (рис. 2). Соотнесение прогнозируемой вероятности смерти по шкалам оценки тяжести состояния с фактическим распределением пациентов показало фактическую летальность больше прогнозируемой и итоговое СОС статистически значимо превышало 1,0 для всех шкал (табл. 1).

Нами была предпринята попытка улучшить способность шкал прогнозировать исходы заболевания путем введения специфических клинических характеристик, не включенных в данные шкалы. На основании анализа отношения шансов летального исхода, в качестве признака, вводимого в модели, был выбран класс кровопотери. Прогнозируемая летальность в новых моделях, обозначенных литерой «К», вычислена по формуле:

$$\text{Прогнозируемая летальность} = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}}),$$

в которой e — основание натуральных логарифмов 2,71..., а $\text{logit} = K + a * \text{СШ} + b * \text{КК}$, где K — константа, СШ — счет по шкале, КК — класс кровопотери, а a и b — соответствующие коэффициенты. Значения logit для модифицированных шкал выглядят следующим образом:

- для шкалы APACHE II «К»: $\text{logit} = -7,102 + 0,324 * \text{APACHE II} + 1,469 * \text{КК}$;
- для шкалы SAPS II «К»: $\text{logit} = -6,988 + 0,155 * \text{SAPS II} + 1,294 * \text{КК}$;
- для шкалы MODS «К»: $\text{logit} = -3,931 + 0,522 * \text{MODS} + 1,116 * \text{КК}$;

Рисунок 1. Соотношение баллов APACHE II, SAPS II, MODS и LODS среди выживших и умерших пациентов. Указаны средние значения баллов в день стресса (дс) и в день кровотечения (дк)

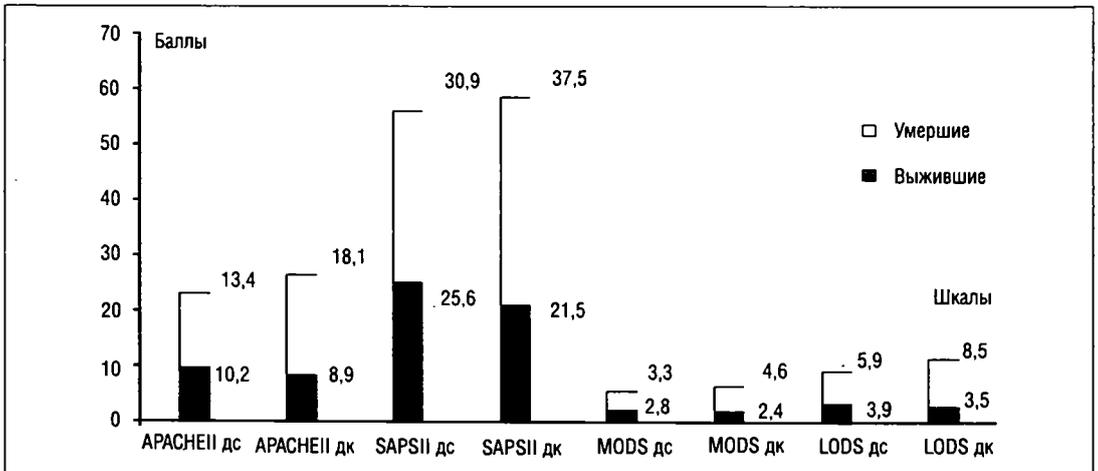
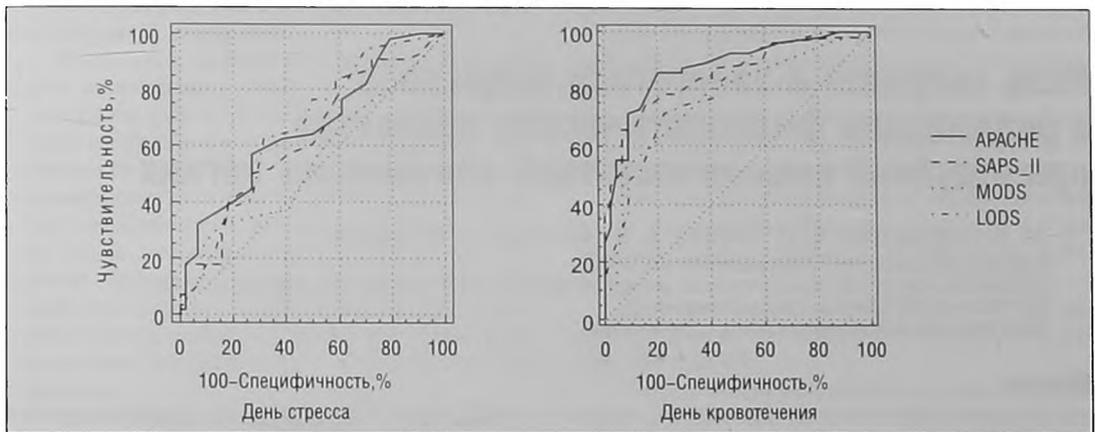


Рисунок 2. Кривые операционных характеристик для прогнозирования летальных исходов у пациентов со стрессовыми ЖКК на день стресса и день кровотечения по шкалам APACHE II, SAPS II, MODS и LODS



— для шкалы LODS «К»: $\text{logit} = -3,622 + 0,266 \cdot \text{LODS} + 1,101 \cdot \text{КК}$.

Модификация шкал с включением в модель класса кровопотери при стрессовом ЖКК привела к улучшению прогностической эффективности шкал оценки тяжести состояния в отношении госпитальной летальности (табл. 2). Калибровка модифицированных шкал в отношении госпитальной летальности, проведенная по методу Hosmer-Lemeshow (С-статистика), была приемлемой, достигнутый уровень значимости для всех шкал был больше/равен 0,10, что означало отсутствие статистически значимой разницы между прогнозируемыми и фактическими исходами.

Обсуждение

В нашем исследовании мы показали, что системы оценки тяжести состояния являются не идеальными для прогнозирования статуса выживания у пациентов со стрессовыми ЖКК. Полученные нами данные можно объяснить с одной стороны тем, что модели прогноза первоначально были разработаны и откалиброваны на американских и европейских базах данных пациентов с иным, чем в Российской Федерации, уровнем развития здравоохранения и лечебно-диагностической тактикой. С другой стороны, ЖКК в нашей популяции пациентов явилось следствием критического состояния, вызванного острой хирургической патологией, операционной травмой или сочетанием факторов, что привело к малой доле пациентов низкого риска смерти за счет пациентов высокого риска. Путь решения данной проблемы видится в модификации шкал для прогнозирования исходов у определенных популяций пациентов. Включение в модель единственного признака — класса кровопотери при ЖКК — привело к уве-

личению площади под кривой операционных характеристик, росту чувствительности модели и, в конечном итоге, — к улучшению прогностической эффективности моделей в отношении госпитальной летальности.

Литература

1. Maton, P. N. Review article: prevention of stress-related mucosal bleeding proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 45-52.
2. Daley R. J., Rebeck J. A., Welage L. S., Rogers F.B. Prevention of stress ulceration: Current trends in critical care. *Crit Care Med.* 2004; 32: 2008-14.
3. Cook D. J., Griffith L. E., Walter S. D. et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care.* 2001; 5(6): 368-75.
4. Gorard D. A., Newton M., Burnham W. R. APACHE_{II} scores and deaths after upper gastroint. endoscopy in hospital inpatients. *J of Clinical Gastroenterol.* 2000; 30(4): 392-6.
5. Khoshbaten A., Farzin H., Fattahi E., Entezarie M. Significant Upper GI — Bleeding In Critically Ill Patients. *The Intern J of Gastroenterol.* 2007; 5(2): 35-6.
6. Sirio A., Shepardson L. B., Rotondi A. J. et al. Community-Wide Assessment of Intensive Care Outcomes Using a Physiologically Based Prognostic Measure: Implications for Critical Care Delivery From Cleveland Health Quality Choice. *Chest.* 2009; 115(3): 793-801.
7. Соловьев И. Е. Модиф. система SAPS в оценке состояния больных с острой кишечной непроходимостью при раке толстой кишки. *Онкология* 2000; 2(3): 204-6.
8. Johnson C. D., Toh S.K.C., Campbell M.J. Combination of APACHE-II Score and an Obesity Score (APACHE-O) for the Prediction of Severe Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2004; 4(1)6 1-6.
9. Cook D. J., Fuller H. D., Guyatt G. H. et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994; 330: 377-81.
10. Forrest J. A., Finlayson N. D., Shearman D. J. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394-7.
11. American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support Course Manual.* — Chicago, American College of Surgeons. — 1997.
12. Lemeshow S., Hosmer D.W. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am. J. Epidemiol.* 1982; 115: 92-106.