

На правах рукописи

Лешкова Вероника Евгеньевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ОСТРЫХ СТРЕСС-
ИНДУЦИРОВАННЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У
БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

14.00.37 - анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург–2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Миронов Петр Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Куликов Александр Вениаминович

доктор медицинских наук

Лейдерман Илья Наумович

Ведущая организация. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится 21 мая 2009 г. в 10-00 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д. 208.102.01, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке при ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии: www.usma.ru.

Автореферат разослан 11 апреля 2009 г.

Ученый секретарь совета по защите

докторских диссертаций

д.м.н., профессор

Руднов В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Одними из наиболее тяжелых осложнений у пациентов ОИТ являются острые стресс-индуцированные желудочно-кишечные кровотечения. Острые изъязвления желудка и/или кишечника осложняют послеоперационный период у пациентов после обширных оперативных вмешательств, а также являются частым компонентом синдрома мультиорганной дисфункции при тяжелых послеоперационных осложнениях (В.А. Руднов, 2000; Б.Р. Гельфанд с соавт., 2004; D.A. Peura et al., 1985; P.N. Maton, 2005). Неспецифический характер возникающих изменений ЖКТ при этих состояниях проявляется в однотипности нарушений вне зависимости от вызвавшего их этиологического фактора и патологического процесса. Недостаток специфических клинических признаков, бурное течение и отсутствие разработанного эффективного клинического мониторинга способствуют запоздалой диагностике данного осложнения.

Летальность среди пациентов с острыми кровотечениями из верхних отделов ЖКТ колеблется от 1,9 до 51,4% (С.А. Ёров, 2007; А.М. Хайбуллин, 2008; D.J. Cook et al., 2001). Особенно высока летальность у пациентов с продолжающимся или рецидивирующим кровотечением (R.T. Yavorski et al., 1995; T.A. Rockall et al., 1996; A.Bourienne et al., 2000), поэтому актуальными задачами являются ранняя и достоверная верификация тяжести ЖКК и определение риска рецидива. Закономерное внимание к данной проблеме привело к созданию различных моделей прогноза течения и исходов острых желудочно-кишечных кровотечений, построенных с использованием многофакторного регрессионного анализа, наибольшее распространение получили системы прогнозирования, предложенные Т.А. Rockall et al. (1996) и О. Blatchford et al. (2000). Однако нет данных о возможностях прогнозирования течения и исходов острых стресс-индуцированных ЖКК с использованием данных шкал. Так же не определена значимость стандартных интегральных прогностических моделей, используемых в практике интенсивной терапии, у пациентов данного профиля.

Вместе с достижениями в производстве вычислительной техники и программировании наступила эра компьютеризации баз данных пациентов и разработки новых прогностических систем – искусственных нейронных сетей. Преимуществами данных систем являются точность и, главное, скорость

моделирования исходов заболеваний (J.E. Dayhoff et J.M. De Leo, 2001; P.J. Lisboa, 2002). На сегодняшний день ИНС за рубежом с успехом применяются практически во всех областях медицины: хирургии, онкологии, кардиологии, интенсивной терапии и многих других специальностях. Вместе с тем нет данных о применении нейросетевых методик для прогнозирования течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов в критических состояниях.

Изложенные моменты явились отправными для проведения настоящего исследования.

Цель работы

Разработка систем прогноза течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у больных в критических состояниях.

Задачи исследования

1. Определить взаимосвязь течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений со структурой и тяжестью мультиорганной дисфункции у пациента.
2. Оценить эффективность использования шкал оценки тяжести состояния для прогнозирования течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у больных в критических состояниях.
3. Разработать модели прогноза течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у больных в критических состояниях на основе логистической регрессии и искусственной нейронной сети.
4. Провести сравнительный анализ дискриминационной способности шкал оценки тяжести состояния и моделей на основе логистического регрессионного анализа и искусственных нейронных сетей при прогнозировании течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений.

Научная новизна

- Впервые оценена дискриминационная способность шкал APACHE II, SAPS II, LODS, MODS, Rockall и Blatchford для прогнозирования течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений.

- Впервые проведена сравнительная оценка дискриминационной способности генерических шкал оценки тяжести состояния (APACHE II, SAPS II, LODS, MODS) и специфических оценочных систем (Rockall и Blatchford) для прогнозирования течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений.
- Разработаны оригинальные системы на основе логистического регрессионного анализа и искусственной нейросети для прогнозирования течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у больных в критических состояниях.

Практическая значимость

- Выявлено, что оценка тяжести состояния по шкалам APACHE II, SAPS II, LODS, MODS может использоваться для прогнозирования летального исхода у больных в критических состояниях с острыми стресс-индуцированными желудочно-кишечными кровотечениями.
- Показано, что специфические шкалы Rockall и Blatchford не позволяют точно оценить прогноз при острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечениях у больных в критических состояниях.
- На основе логистического регрессионного анализа и искусственной нейросети разработаны модели, позволяющие прогнозировать течение и исходы острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у больных в критических состояниях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Мониторинг оценки тяжести состояния позволяет прогнозировать исход и течение острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у больных в критических состояниях.
2. Использование шкал Rockall и Blatchford у пациентов с острыми стресс-индуцированными желудочно-кишечными кровотечениями не дает возможность объективно оценить прогноз летального исхода, с этой целью целесообразно применение генерических шкал оценки тяжести состояния APACHE II, SAPS II, LODS и MODS.
3. Прогностическая ценность моделей на основе логистического регрессионного анализа и искусственной нейронной сети в отношении летального исхода у пациентов с острыми стресс-индуцированными

кровотечениями аналогична прогностической ценности шкал оценки тяжести состояния.

4. Прогноз вероятности осложненного течения острого стресс-индуцированного желудочно-кишечного кровотечения возможен с высокой достоверностью только при использовании моделирующих систем на основе логистического регрессионного анализа и искусственной нейронной сети.

Внедрение в практику

Разработанные методы прогнозирования течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечениях у пациентов в критических состояниях применяются в практике работы ОИТ Республиканской клинической больницы им. Г.Г.Куватова, г. Уфа.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на II съезде анестезиологов и реаниматологов Приволжского федерального округа (Уфа, 2005), III съезде анестезиологов и реаниматологов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2007), Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов с международным участием «Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации» (Москва, 2008), научно-практической межрегиональной конференции, посвященной 40-летию кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава (Тюмень, 2008), V конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2008), XXI Европейском конгрессе по хирургической инфекции (Белек/Анталия, 2008), XI съезде анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2008), XV международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Казань, 2008).

Публикация материалов

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций, указателя литературы и содержит 37 таблиц, 31 рисунок и 2 уравнения. Указатель литературы включает 40 отечественных и 197 зарубежных работ.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Протокол диагностики и лечения

Работа основана на результатах клинического исследования пациентов в критических состояниях с острыми стресс-индуцированными ЖКК, находившихся на лечении в Республиканской клинической больнице им. Г.Г. Куватова с января 2002 г. по май 2008 г.

Критерии включения: все пациенты, последовательно госпитализированные в ОИТ с острыми клинически значимыми стресс-индуцированными желудочно-кишечными кровотечениями при наличии органной дисфункции либо при оцененной тяжести состояния 15 и более баллов по шкале APACHE II.

Критерии исключения: возраст менее 18 или более 80 лет; кровотечение из хронических язв, варикозных, опухолевых и других неязвенных поражений; смерть в первые 48 часов от момента включения в исследование; прием непрямых антикоагулянтов или нестероидных противовоспалительных средств в предшествующие 7 дней до включения в исследование.

Конечные точки: госпитальная смерть после эпизода ЖКК, рецидив ЖКК, осложненное течение ЖКК.

ЖКК было определено при наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков: (а) рвота кровью/сгустком крови/«кофейной гущей»; (б) поступление крови/«кофейной гущи» по назогастральному зонду; (в) мелена. Клинически значимым кровотечением определено по критериям D.J. Cook et al. (1994). Идентификация источника проведена при эндоскопическом исследовании; стигматы кровотечения определены в соответствии с классификацией J.A. Forrest et al. (1974). В исследование включены пациенты с эндоскопическими признаками активного кровотечения и нестабильного гемостаза (Forrest 1a-2c). Степень кровопотери определена по критериям American College of Surgeons Committee on Trauma (ACSCT) (1997). День стресса определен как день оперативного вмешательства для пациентов, госпитализированных в плановом порядке, и день госпитализации для пациентов с ургентной патологией. Наличие нозокомиальной инфекции и

сепсиса определяли по критериям Control of Disease Committee (1988) и критериям American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (2003) соответственно. Органная дисфункция определена по критериям A. Baue et al. (2000) с изменениями (исключена метаболическая дисфункция). Для прогнозирования исходов и оценки тяжести состояния использованы следующие системы: APACHE II, SAPS II, LODS, MODS, Blatchford score, Rockall score. Данные для шкал Blatchford и Rockall зафиксированы в день первого эпизода ЖКК.

Протокол лечения не менялся в течение всего времени исследования. Все пациенты получали внутривенно высокие дозы противоязвенных средств (омепразол или фамотидин). Пациентам с активным кровотечением (Forrest 1) проводился эндоскопический инъекционный гемостаз путем обкалывания раствором адреналина 1:10000, разведенного 0,9% раствором натрия хлорида, зоны вокруг кровоточащего повреждения до достижения эффекта тампонады. Учитывая тяжесть состояния пациентов, при необходимости оперативного гемостаза ограничивались гастро(дуодено)томией с прошиванием кровоточащего сосуда. Всем пациентам проводилась адекватная нутритивная поддержка.

Методы статистической обработки материала

Нормальность распределения количественных признаков оценивали критерием Колмогорова-Смирнова. Выборочные параметры представлены как среднее±стандартное отклонение при нормальном распределении; либо медиана (25%-75% межквартильный разброс) при другом распределении; категоризованные переменные представлены как абсолютная и относительная частота. Размер анализируемой популяции представлен как n ; достигнутый уровень значимости представлен как p . Критическое значение двустороннего уровня значимости принимали равным 5%. Достоверность различий между параметрическими критериями оценивали с помощью t -теста Student, между непараметрическими критериями с помощью u -теста Mann-Whitney. Категоризованные переменные были сравнены с помощью χ^2 -теста или точного метода Fisher. Относительную силу взаимосвязи между предикторами и исходами болезни определяли как отношение шансов.

Прогнозируемая летальность вычислена с использованием формулы логистической регрессии, в которой вероятность смерти была эмпирической функцией конкретных моделей прогнозирования риска. Стандартизованное

отношение смерти являлось отношением летальности фактической к прогнозируемой.

Для создания прогностических моделей использовали два многофакторных моделирующих решения статистических метода – логистический регрессионный анализ и искусственную нейронную сеть. Параметры для создания прогностических моделей были выбраны на основе ранее опубликованных исследований и собственного клинического опыта. Далее с помощью однофакторного анализа выделены признаки, имеющие наибольшее влияние на прогноз развития каждого интересующего события (летальный исход, рецидив кровотечения, осложненное течение кровотечения). Значимость различий в зависимости от типа данных определялась с помощью уровней p и анализа отношения шансов. Для каждой конечной точки отбиралось 6-7 наиболее значимых параметров.

Стандартные многослойные персептроны были построены по принципу прямого распространения сигнала. ИНС были обучены и тестированы на всех случаях из базы данных. Параметры ИНС, такие как число входных вариант, крутизна сигмоиды, скорость обучения, число обучающих повторений, константы момента и число скрытых откликов, выбраны эмпирически. Обучение ИНС было остановлено, когда индекс площади под кривой операционных характеристик был максимальным. Входные варианты для модели ЛРА были аналогичны тем, что использованы для моделирования ИНС. Лучшие модели для прогнозирования включали по 5 входных вариант.

Прогностическую ценность моделей оценивали путем калибровки методом Hosmer-Lemeshow и дискриминации с помощью сравнения площадей под кривыми операционных характеристик. Калибровку признавали приемлемой при достигнутом уровне значимости $p \geq 0,10$. Дискриминацию признавали хорошей при $AUC \geq 0,80$ и превосходной при $AUC \geq 0,90$. Для статистического сравнения диагностических моделей были выбраны следующие операционные характеристики: (1) чувствительность, (2) специфичность, (3) положительная прогностическая ценность, (4) отрицательная прогностическая ценность, (5) прогностическая эффективность.

Для статистического анализа были использованы компьютерные программы NN PRO (Pro-356, Россия), Нейрональные сети (NNet, Россия), MedCalc (MedCalc Software, Belgium) и Excel (Microsoft Software, USA).

Общая характеристика клинического материала

В исследование были включены 100 пациентов с острыми стресс-индуцированными ЖКК в возрасте от 19 до 80 лет (средний возраст 55 ± 16 лет), соотношение мужчины/женщины 1,5:1. У 59 пациентов кровотечение развилось после экстренных оперативных вмешательств, 41 пациент перенес плановую операцию. Большинство пациентов ($n=64$) перенесли операции на органах брюшной полости (рис. 1).



Рис. 1. Этиологические причины экстренных оперативных вмешательств. Указаны абсолютные количества пациентов.

Частота клинически значимых острых стресс-индуцированных ЖКК в послеоперационном периоде среди пациентов РКБ им. Г.Г. Куватова за период исследования составила 0,19%. У пациентов после ургентных оперативных вмешательств частота была достоверно ($p=0,005$) выше по сравнению с пациентами после плановых операций (0,57% и 0,10% соответственно). Среди пациентов ОИТ клинически значимые стресс-индуцированные ЖКК встречались с частотой 0,97%.

У всех пациентов была выявлена органная дисфункция с поражением от 1 до 6 органов/систем, общее количество органных дисфункций составило 231 (рис. 2).

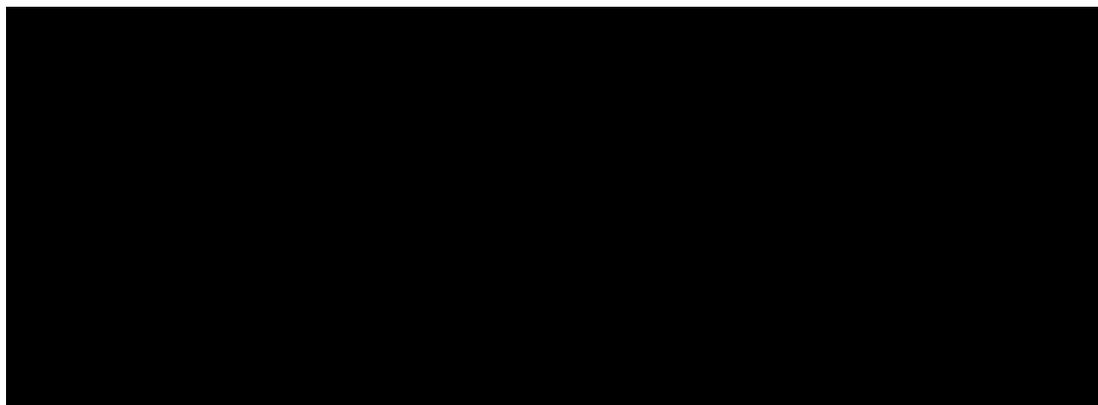


Рис. 2. Количественное соотношение частоты 231 органной дисфункции. Указаны абсолютные количества пациентов.

Изолированная органная дисфункция была у 38 пациентов, в остальных случаях - мультиорганная дисфункция. Среди мультиорганных дисфункций чаще встречалась дисфункция 2 и 4 органов/систем (25 и 18 пациентов соответственно), самой редкой была дисфункция 6 органов/систем (2 пациента).

Медиана времени от стрессового воздействия до первого эпизода ЖКК составила девять дней (25-75% МКР от 2 до 16). Наибольшее число пациентов (n=60) было со 2 классом кровопотери. Источником кровотечения чаще были острые язвы желудка (n=34), реже – эрозии пищевода (n=23), эрозивный/геморрагический гастрит (n=13) и острые язвы ДПК (n=4), в 26 случаях наблюдалось сочетание источников кровотечения (эрозии пищевода и желудка в 12 случаях, острые язвы желудка и эрозии пищевода в 14 случаях). К моменту эндоскопии большинство пациентов (n=76) имели повреждения с признаками нестабильного гемостаза (класс 2 по Forrest). От одного до трех эпизодов повторного кровотечения было диагностировано у 33 пациентов. При первичном ЖКК эндоскопическое лечение проведено 24 пациентам. Экстренные оперативные вмешательства были предприняты у 15 пациентов. Госпитальная летальность среди пациентов с острыми клинически значимыми стресс-индуцированными ЖКК составила 56,0% - в 8 раз больше чем средняя летальность среди пациентов ОИТ (6,9%). У пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу ЖКК, летальность была еще выше (80,0%). Большинство пациентов (n=48) погибло от мультиорганной дисфункции.

Прогнозирование летального исхода

Для оценки вероятности госпитальной смерти после эпизода ЖКК сформировано 2 группы пациентов: группа умерших в стационаре (n=56) и группа выживших (n=44). Между группами пациентов не было статистически значимых отличий в возрасте, половой принадлежности, количестве и тяжести хронических заболеваний. Не было выявлено статистически значимой разницы между группами пациентов при оценке таких специфических характеристик ЖКК, как источник кровотечения и активность кровотечения на момент эндоскопии. Время от стресса до кровотечения и от диагностики кровотечения до проведения эндоскопического исследования между группами не отличалось. Частота рецидивов кровотечения среди умерших пациентов была выше, но

данное различие не было статистически значимым ($p=0,361$). Единственным признаком, достоверно ассоциированным с высокой летальностью, был класс кровопотери при ЖКК ($p=0,025$).

Умершие пациенты на день ЖКК имели достоверно более высокую частоту развития синдрома мультиорганной дисфункции ($p<0,001$), дыхательной ($p=0,004$), сердечно-сосудистой ($p=0,001$), почечной ($p=0,001$), неврологической ($p<0,001$) дисфункций. Особенно неблагоприятным было сочетание сердечно-сосудистой и почечной дисфункций (летальность 91,7%) и сердечно-сосудистой, почечной и неврологической дисфункций (летальность 100%).

Была выявлена статистически значимая разница между умершими и выжившими пациентами по баллам шкал APACHE II, SAPS II и LODS как в день стресса, так и в день кровотечения. Баллы шкалы MODS статистически значимо отличались только в день кровотечения. Для всех шкал отмечался достоверный рост средних значений баллов у умерших пациентов от момента стресса к моменту кровотечения, тогда как у выживших пациентов средние значения баллов снижались (рис. 3).

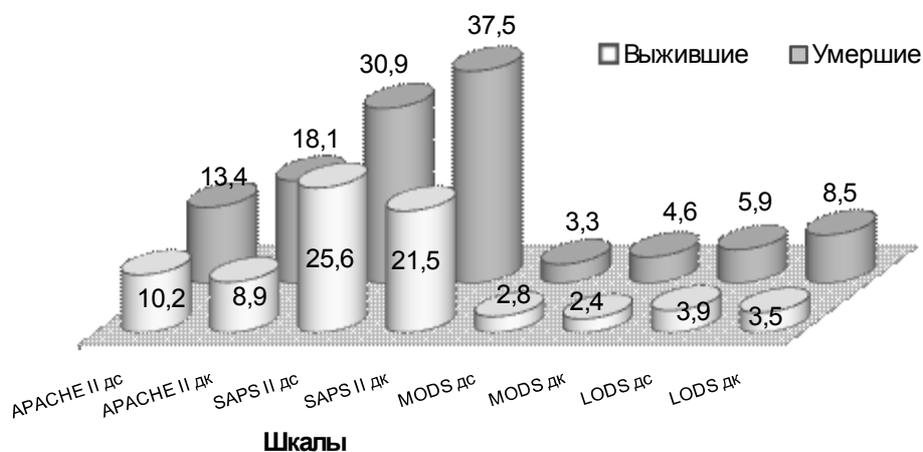


Рис. 3. Соотношение баллов APACHE II, SAPS II, MODS и LODS среди выживших и умерших пациентов. Указаны средние значения баллов в день стресса (дс) и в день кровотечения (дк).

Ни одна шкала не показала приемлемой способности различать выживших и умерших пациентов в момент стресса, лучшая дискриминационная способность была у шкал LODS ($AUC=0,664$) и APACHE II ($AUC=0,663$). При развитии ЖКК способность интегральных шкал идентифицировать летальные исходы была хорошей ($AUC \geq 0,8$ для всех шкал). Специфические шкалы прогнозирования течения и исходов ЖКТ (Blatchford и

Rockall) не продемонстрировали приемлемой способности дискриминировать летальные исходы в нашей популяции пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Классификационная матрица для шкал оценки тяжести состояния в день ЖКК

Шкала	Точка разделения баллов	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %
APACHE II	>12	0,877	85,7	79,6
SAPS II	>25	0,851	80,1	72,7
MODS	>2	0,824	85,7	61,4
LODS	>5	0,824	75,0	79,6
Rockall	>5	0,649	75,0	50,0
Blatchford	>9	0,690	58,9	75,0

При использовании всех оценочных систем летальность типично повышалась вместе с увеличением количества баллов. Соотнесение прогнозируемой вероятности смерти по интегральным шкалам с фактическим распределением пациентов показало фактическую летальность больше прогнозируемой (табл. 2).

Таблица 2

Прогнозируемая летальность и стандартизированные отношения смерти для шкал SAPS II, MODS, LODS, APACHE II и Rockall

Шкала	Фактическая летальность	Прогнозируемая летальность	СОС
SAPS II	0,56	0,17	3,3
MODS		0,11	5,1
LODS		0,36	1,6
APACHE II		0,23	2,4
Rockall		0,21	2,7

На основе методики однофакторного анализа для построения прогностических моделей на основе логистической регрессии и искусственной нейросети были отобраны клинические, лабораторные и эндоскопические параметры, имеющие наибольшее влияние на конечный прогноз летального исхода. Конечные модели включали 5 входных вариант: количество органов, вовлеченных в органную дисфункцию ($p=0,0001$), баллы по шкале комы Glasgow ($p=0,0001$), суточный диурез ($p=0,0014$), ЧСС ($p=0,018$), класс кровопотери ($p=0,025$). Дискриминационная способность в отношении летального исхода у пациентов с острым стресс-индуцированным ЖКК созданных на основе ЛРА и ИНС моделей была хорошей (табл. 3) и

статистически значимо не отличалась от дискриминационной способности шкал APACHE II, SAPS II, MODS и LODS.

Таблица 3

Классификационная матрица для моделей прогнозирования летального исхода на основе ЛРА и ИНС

Модель	AUC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЦ, %	ОПЦ, %
ЛРА	0,862	0,779-0,923	85,7	72,7	80,0	80,0
ИНС	0,909	0,834-0,957	82,1	86,4	88,5	79,2

Прогнозирование рецидива кровотечения

Среди 100 больных, включенных в исследование, рецидив ЖКК наблюдался у 33 пациентов (группа рецидива ЖКК), группу контроля составили 67 пациентов без эпизодов повторного кровотечения. Группы пациентов статистически значимо не отличались по демографическим характеристикам, количеству и тяжести сопутствующих заболеваний. Сроки развития острого ЖКК от момента стресса были примерно одинаковыми у пациентов с рецидивом кровотечения и без него. При анализе источников кровотечения не было выявлено достоверной разницы между группами, за исключением случаев эрозивного эзофагита, который был статистически значимо ассоциирован с меньшей частотой повторных кровотечений ($p < 0,001$). Активное кровотечение (класс 1 по Forrest) при первичном эндоскопическом исследовании достоверно чаще наблюдалось у пациентов группы рецидива ЖКК (39,4% против 16,4% в группе контроля).

Структура и частота встречаемости органной дисфункции принципиально не отличались между группами, кроме повышенной частоты сердечно-сосудистой дисфункции у пациентов с рецидивом ЖКК ($p = 0,01$). Между группами не было выявлено разницы в оценке тяжести состояния по использованным шкалам, и дискриминация была не более чем случай ($AUC \approx 0,5$). Не наблюдалось и значимого роста частот повторных кровотечений с ростом баллов шкал Blatchford и Rockall (рис. 4). При группировке пациентов по баллам шкалы Rockall фактическое число рецидивов кровотечения было больше прогнозируемого при низких и средних значениях баллов, при высоких значениях баллов шкала переоценивала риск повторного кровотечения, в целом калибровка шкалы была неудовлетворительной ($c^2 = 15,54$, $p = 0,016$) (рис. 5).

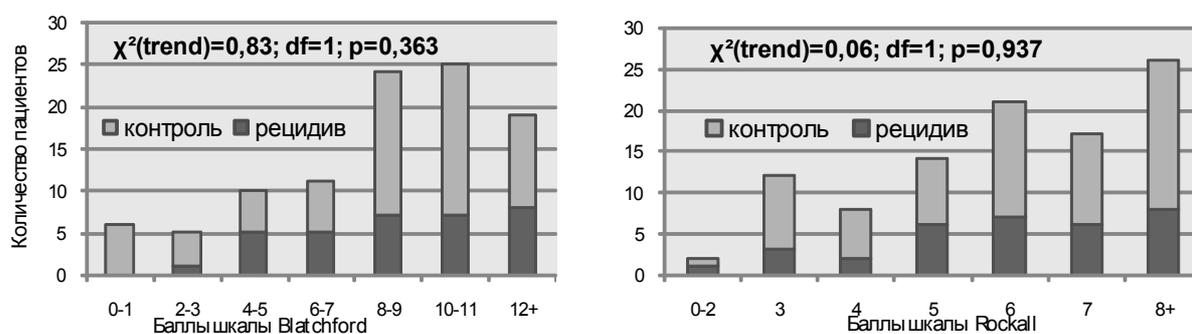


Рис. 4. Распределение баллов Blatchford и Rockall среди пациентов с рецидивом ЖКК.

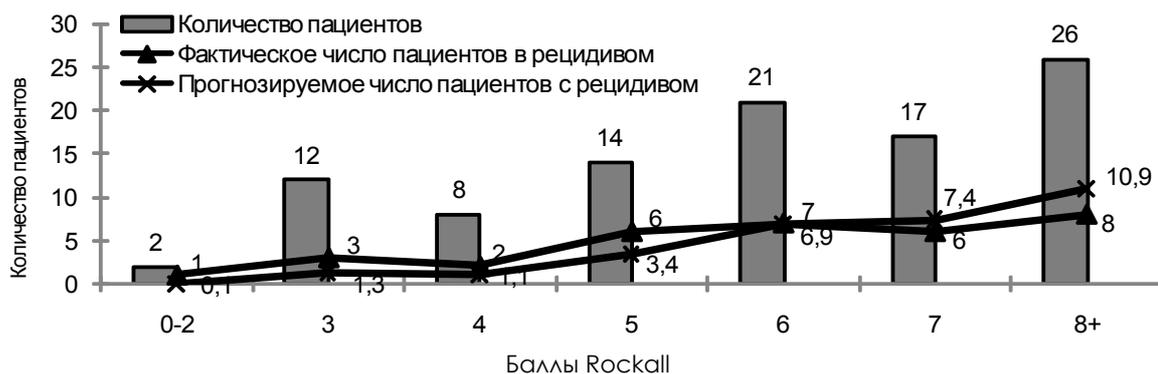


Рис. 5. Прогнозируемое по шкале Rockall и фактическое число пациентов с рецидивом ЖКК. Указаны абсолютные количества пациентов.

С помощью методики определения отношения шансов были отобраны параметры, имеющие наибольшее влияние на конечный прогноз развития повторного кровотечения (рис. 6), которые стали входными параметрами для моделей прогнозирования рецидива кровотечения, построенных с помощью методик ЛРА и ИНС.

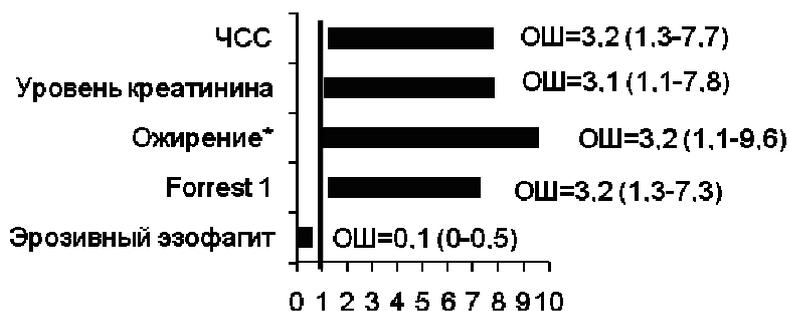


Рис. 6. Факторы риска рецидива ЖКК.

В скобках указаны 95% ДИ; для ЧСС и уровня креатинина отношение шансов подсчитано относительно точек разделения (>96 и >94 соответственно); *индекс массы тела ≥ 30 .

Обе полученные модели показали хорошую дискриминацию ($AUC \geq 0,8$) (рис. 7), которая была выше, чем у формализованных балльных систем и входных вариант.

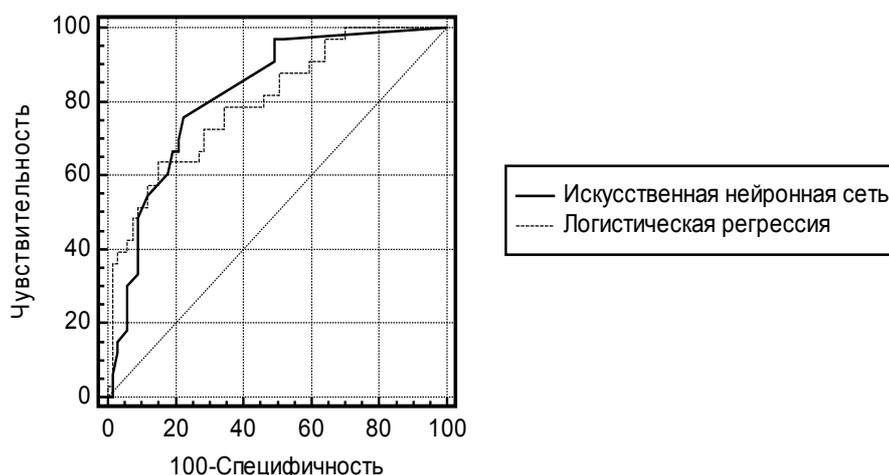


Рис. 7. Кривые операционных характеристик для моделей, построенных на основе логистической регрессии ($AUC=0,800\pm 0,051$) и ИНС ($AUC=0,819\pm 0,049$) для прогнозирования рецидива кровотечения. Указана стандартная ошибка.

Прогнозирование осложненного течения

Объединенный критерий осложненного течения ЖКК включал случаи повторного кровотечения ($n=33$), массивной геотрансфузии (переливание 4 и более единиц крови) ($n=26$), необходимости эндоскопического ($n=24$) и хирургического ($n=15$) гемостаза, госпитальной смерти ($n=56$). Пациенты, имевшие хотя бы один из критериев, были отнесены к группе осложненного течения ($n=72$), остальные 28 пациентов составили группу контроля. Не было выявлено статистически значимых отличий между группами пациентов по демографическим характеристикам, типу госпитализации, виду и тяжести сопутствующей патологии. Длительность лечения в условиях ОИТ была статистически значимо больше у пациентов с осложненным течением ЖКК ($p=0,006$), но общая длительность стационарного лечения значимо не различалась между группами пациентов; при анализе длительности госпитального лечения только для выживших пациентов также не было выявлено достоверной разницы. При сравнении групп пациентов не было статистически значимых различий при оценке таких характеристик, как время от стресса до кровотечения и источник кровотечения. Активное кровотечение на момент первого эндоскопического исследования (класс Forrest 1) значимо было ассоциировано с осложненным течением ЖКК.

На день кровотечения пациенты из группы осложненного течения ЖКК почти в 2 раза чаще имели мультиорганную дисфункцию, у них была достоверно выше частота сердечно-сосудистой, почечной, неврологической дисфункций (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика органной дисфункции у пациентов с осложненным течением ЖКК

Дисфункции	Осложнения	Контроль	Уровень р
Мультиорганная дисфункция, n	51 (70,8%)	11 (39,3%)	0,007
Дыхательная дисфункция, n	34 (47,2%)	8 (28,6%)	НД
Сердечно-сосудистая дисфункция, n	26 (36,1%)	3 (10,7%)	0,023
Почечная дисфункция, n	53 (73,6%)	13 (46,4%)	0,019
Неврологическая дисфункция, n	41 (56,9%)	2 (7,1%)	<0,001
Печеночная дисфункция, n	21 (29,2%)	13 (46,4%)	НД
Гематологическая дисфункция, n	12 (16,7%)	5 (17,9%)	НД

НД – недостоверное отличие.

Пациенты с осложненным течением стресс-индуцированного ЖКК имели достоверно большее количество баллов при оценке по шкалам APACHE II, SAPS II, MODS и LODS как в день стресса, так и в день кровотечения. Отмечалось увеличение количества баллов по шкалам в группе осложненного течения между днем стресса и днем кровотечения (для шкал APACHE II и LODS статистически значимое), в то время как счет в группе контроля не претерпевал значимых динамических изменений (табл. 5).

Таблица 5

Тяжесть состояния пациентов с осложненным течением ЖКК по шкалам оценки тяжести состояния

Шкала	Осложнения	Контроль	Уровень р
APACHE II дс	13,2±5,5	9,0±4,4	<0,001
APACHE II дк	16,0±7,3 ⁽¹⁾	9,1±4,7	<0,001
SAPS II дс	31,1±11,3	22,3±9,2	<0,001
SAPS II дк	33,9±14,0	21,5±8,2	<0,001
MODS дс	3,4±2,4	2,3±1,8	0,031
MODS дк	4,2±2,5	2,3±2,0	<0,001
LODS дс	5,8±3,9	2,9±2,3	<0,001
LODS дк	7,5±5,2 ⁽²⁾	3,1±2,5	<0,001

⁽¹⁾ p=0,009; ⁽²⁾ p=0,034 по сравнению с днем стресса
дс – день стресса; дк – день кровотечения.

Дискриминационная способность была примерно равной у всех шкал при прогнозировании осложненного течения ЖКК и была неприемлемо низкой, как в день стресса, так и в день кровотечения (AUC<0,8).

Шкала Blatchford распознала общее количество пациентов с осложненным течением ЖКК, но при группировке пациентов по баллам в

группах не было соответствия между фактическим и прогнозируемым количеством пациентов с осложненным течением ЖКК (недооценка числа осложнений при низких баллах и переоценка при высоких), калибровка шкалы была неудовлетворительной (табл.6).

Таблица 6

Критерий согласия Hosmer-Lemeshow по баллам шкалы Blatchford
(Н-статистика)

Баллы Blatchford	Количество пациентов	Осложненное течение ЖКК	Риски осложнений, %	Прогнозируемое число пациентов с осложненным течением
0-1	6	2	3,35	0,21
2-3	5	3	10,37	0,52
4-5	10	7	30,45	3,05
6-7	11	7	61,25	6,74
8-9	24	16	79,30	19,03
10-11	25	21	95,96	23,99
12+	19	16	98,08	18,63
Всего...	100	72		72,17
$\chi^2=68,3; p<0,001$				

Для прогнозирования осложненного течения ЖКК нами с помощью однофакторного анализа были определены 5 признаков из доступных для анализа демографических, клинических, лабораторных и эндоскопических данных (табл. 7). Для удобства анализа непрерывные величины среднее артериальное давление, баллы по шкале Glasgow и классы кровопотери были дихотомизированы.

Таблица 7

Факторы риска осложненного течения ЖКК

Признак	ОШ	95% ДИ
Среднее артериальное давление <70 мм рт.ст.	4,71	1,30-17,10
Потребность в искусственной вентиляции легких	9,52	1,23-74,00
Баллы по шкале Glasgow <15	17,20	3,79-78,00
Мультиорганная дисфункция	3,75	1,51-9,35
Класс кровопотери 3-4	6,91	1,52-31,52

Построенные с помощью методик ЛРА и ИНС модели продемонстрировали хорошую дискриминацию в отношении прогнозирования осложненного течения ЖКК, статистически значимо большую ($p<0,05$), чем при использовании традиционных шкал для оценки тяжести состояния и шкал прогнозирования течения и исходов ЖКК. Площадь под кривой операционных

характеристик у ИНС была больше ($AUC=0,877\pm 0,034$), чем у ЛРА ($AUC=0,833\pm 0,040$), но без статистически значимой разницы ($p=0,343$).

Выводы

1. Прогноз течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений может быть осуществлен на основе динамической оценки тяжести состояния, рост средних значений баллов по шкалам оценки тяжести состояния от момента стресса к моменту кровотечения ассоциирован с повышением риска летального исхода (для шкал APACHE II, SAPS II, LODS и MODS) и осложненного течения (для шкал APACHE II и LODS).

2. Шкалы Rockall и Blatchford имеют минимальную информационную значимость при составлении прогноза летального исхода у пациентов со стресс-индуцированными желудочно-кишечными кровотечениями ($AUC=0,649$ и $0,690$ соответственно), прогноз летального исхода с высокой достоверностью реализуется при использовании шкал APACHE II, SAPS II, LODS и MODS.

3. У пациентов в критических состояниях с острыми стресс-индуцированными желудочно-кишечными кровотечениями прогноз вероятности летального исхода возможен с высокой достоверностью при использовании как шкал оценки тяжести состояния, так и моделей на основе логистического регрессионного анализа и нейросетевого подхода.

4. Корректное прогнозирование осложненного течения острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у больных в критических состояниях может быть осуществлено только с помощью моделей, построенных на основе логистического регрессионного анализа и искусственной нейросети ($AUC\geq 0,8$), тогда как шкалы оценки тяжести состояния неприемлемы для прогнозирования осложненного течения и, в частности, рецидива кровотечения.

Практические рекомендации

1. Для прогнозирования течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у больных в критических состояниях не целесообразно использование специфических шкал Rockall и Blatchford.

2. Для прогноза летального исхода у пациентов с острыми стресс-индуцированными желудочно-кишечными кровотечениями можно использовать интегральные шкалы APACHE II, SAPS II, LODS, MODS или разработанные прогностические системы на основе логистического регрессионного анализа и искусственной нейронной сети.

3. Оптимальной точкой разделения для стратификации риска летального исхода при возникновении острых стрессовых желудочно-кишечных кровотечений у пациентов в критических состояниях следует считать величину 13 баллов для шкалы APACHE II, 25 баллов для шкалы SAPS II, 5 баллов для шкалы LODS и 3 балла для шкалы MODS.

4. Для прогноза осложненного течения и, в частности, рецидива стресс-индуцированного кровотечения у больных в критических состояниях предпочтительно применять разработанные прогностические модели на основе логистического регрессионного анализа и искусственной нейронной сети.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Профилактика острых язв желудка у больных сахарным диабетом, осложненным диабетической стопой и полиорганной недостаточностью / Ф.С. Галеев, В.Е. Лешкова, Л.В. Трофимова, К.Н. Золотухин // *Здравоохранение Башкортостана*. -2004. - №3. – С. 53-54.

2. Прогнозирование исходов стрессовых желудочно-кишечных кровотечений у пациентов хирургического профиля / М.А. Нартайлаков, В.Е. Лешкова, И.И. Лутфарахманов, П.И. Миронов // **Казанский медицинский журнал**. – 2008. – Т.89, №5. – С.656-658.

3. Лешкова, В.Е. Модификация интегральных систем оценки тяжести состояния при стрессовых желудочно-кишечных кровотечениях / В.Е. Лешкова // **Уральский медицинский журнал**. – 2008. -№7 (47). – С. 64-67.

4. Усовершенствование прогностических критериев при стрессовых желудочно-кишечных кровотечениях у пациентов хирургического профиля / М.А. Нартайлаков, В.Е. Лешкова, И.И. Лутфарахманов, П.И. Миронов // *Материалы научно-практической межрегиональной конференции, посвященной 40-летию кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава*. – *Медицинская наука и образование Урала*. - 2008. - №3. – С. 91-92.

5. Лешкова, В.Е. Оценка риска смерти при развитии стрессовых желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с тяжелым острым

панкреатитом / В.Е. Лешкова // Сборник тезисов XV международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Анналы хирургической гепатологии. – 2008. - №3. – С. 240.

6. Лешкова, В.Е. Прогнозирование кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях / В.Е. Лешкова, И.И. Лутфарахманов // Сборник научных трудов Всероссийского конгресса анестезиологов-реаниматологов «Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации». – Москва, 2008 - С. 60-61.

7. Лешкова, В.Е. Прогнозирование исходов стрессовых желудочно-кишечных кровотечений у больных хирургического профиля / В.Е. Лешкова // Тезисы докладов V Конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины», посвященной 250-летию Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова. - Вестник РАМН. – 2008. - №6. Приложение (электронная форма).

8. Лешкова, В.Е. Факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым сепсисом с острыми желудочно-кишечными кровотечениями / В.Е. Лешкова, И.И. Лутфарахманов // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции РАСХИ «Актуальные вопросы гнойно-септических заболеваний и осложнений в хирургии, травматологии и интенсивной терапии». - Инфекции в хирургии. - 2008. -Т.6, приложение 1.- С.41.

9. Лешкова, В.Е. Прогнозирование неблагоприятного исхода стрессовых желудочно-кишечных кровотечений у пациентов в критических состояниях / В.Е. Лешкова, И.И. Лутфарахманов // Материалы XI съезда Федерации анестезиологов-реаниматологов. – СПб., 2008. - С. 545.

Список сокращений

АД	- Артериальное давление
ДИ	- Доверительный интервал
ДПК	- Двенадцатиперстная кишка
ЖКК	- Желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ	- Желудочно-кишечный тракт
ИНС	- Искусственная нейронная сеть
ЛРА	- Логистический регрессионный анализ

МКР	- Межквартильный разброс
ОИТ	- Отделение интенсивной терапии
ОПЦ	- Отрицательная прогностическая ценность
ОШ	- Отношение шансов
ППЦ	- Положительная прогностическая ценность
СОС	- Стандартизированное отношение смерти
ЧСС	- Частота сердечных сокращений
APACHE	- Acute Physiology and Chronic Health Evaluatio
AUC	- Площадь под кривой операционных характеристик (Area Under the Curve)
LODS	- Logistic Organ Dysfunction Score
MODS	- Multiple Organ Dysfunction Score
SAPS	- Simplified Acute Physiology Score