

А.В. Акопян

МОДИФИЦИРОВАННАЯ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА SOFA ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Ереванский государственный медицинский университет, Ереван 0025, ул. Корюна, 2 (Армения)

Проведено проспективное наблюдательное исследование у хирургических пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ) для нахождения независимых предикторов выживания. Оказалось, что низкие значения абдоминального давления, наличие положительного баланса жидкости, отсутствие дефекаций, высокие значения APACHE II и неспособность к энтеральному питанию являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода лечения в ОИТ. При помощи анализа кривых операционной характеристики (ROC curves) найдено оптимальное сочетание предикторов, имеющее максимальное значение площади под ROC-кривой. Это было сочетание внутрибрюшного давления, баланса жидкости и значения SOFA score. Указанную комбинацию мы назвали системой ifSOFA. Она имела ППК 0,915. Значение ifSOFA 5 обладало оптимальным прогностическим свойством.

Ключевые слова: предикторы выживания, хирургические пациенты ОИТ, APACHE II score, SOFA score

MODIFIED SOFA PROGNOSTIC SCORE FOR SURGICAL PATIENTS IN INTENSIVE CARE UNIT

Hakobyan R.V.

Yerevan State Medical University, 0025 Yerevan, Armenia

Prospective observational study was conducted to determine predictors of the survival and to construct a prognostic scoring system for critical surgical patients. Predictors of the mortality were low abdominal perfusion pressure, positive fluid balance, lack of bowel movements, high values of APACHE II and failed enteral nutrition. Optimal combination of the predictors was determined by analysis of receiver operating characteristics curves (ROC curves). The combination of IAP, fluid balance and SOFA score had maximal AUC. The combination was called ifSOFA score. Its AUC was 0.915. ifSOFA=5 was the best cut off value.

Key words: predictors of survival, surgical intensive care unit, APACHE II, SOFA score

Введение. Широко используемые системы прогнозирования исхода лечения пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) состоят из параметров, оценивающих функциональное состояние отдельных органов либо систем органов [1, 2]. Однако нет специально разработанных прогностических систем для пациентов после внутриполостных абдоминальных операций. В клинической практике часто встречаются ситуации, когда врачи ОИТ стоят перед дилеммой: провести или не провести лапаротомию у пациента с вздутым животом. Проблема стоит особо остро в случаях со сниженным уровнем сознания пациента. При этом для принятия решения внимание врачей часто концентрируется на результатах визуализации отдельных органов брюшной полости и забывается, что методы визуализации внутрибрюшных органов дают только представление об анатомии этих структур и поэтому бесполезны при отсутствии грубых анатомических нарушений. Часто попросту игнорируется роль спланхической гипоперфузии, ишемического повреждения кишечника и других внутрибрюшных органов. Возможно, это связано с тем обстоятельством, что методы мониторинга спланхической циркуляции и функционального состояния внутрибрюшных органов остаются недостаточно изученными и часто недоступными для повседневного клинического использования [3].

Цель исследования — выявить возможные предикторы, влияющие на выживаемость, и на их основании разработать прогностическую систему для хирургических пациентов ОИТ.

Материал и методы. Материалом для настоящей работы послужили результаты обследования и лечения 463 пациентов, оперированных по поводу различных хирургических заболеваний или травматических повреждений органов брюшной полости, госпитализированных в ОИТ медицинских центров "Эребуни" (437 (94,4%) пациентов) и "Наири" (26 (5,6%) пациентов) с 01.09.09 по

01.09.11. Исследование носило проспективный характер и охватывало весь период пребывания пациента в ОИТ, а протокол исследования не влиял на лечебную тактику. Проведенное исследование определяется как проспективное наблюдательное [4].

Статистический анализ. Для нахождения независимых влияющих ряда потенциальных предикторов на выживаемость пациентов в ОИТ применяли регрессионную модель Кокса пропорционального риска [5, 6].

Для внесения переменных в указанную модель рассматривали все демографические и клинико-лабораторные данные. Сначала оценивали соотношение между каждой переменной, одной за другой и зависимой переменной, т. е. принимали парную регрессию. Затем рассматривали только те переменные, которые имели отношение к зависимой переменной (исходу лечения пациентов) или были значимыми в унивариантном анализе (табл. 1) [6]. Для выбора конечной оптимальной модели использовали процедуру автоматического пошагового отбора параметров (Forward Stepwise). Переменные включали в модель, если $p < 0,05$, и удалялись, если $p > 0,1$ [7]. Переменные исследовались с использованием корреляционных матриц регрессионных коэффициентов. Предположения пропорциональности относительных рисков были удовлетворены графическими методами, а также взаимосвязью между ковариатой и продолжительностью пребывания в ОИТ [7]. Статистический анализ проводили при помощи IBM SPSS Statistics 20 для Windows (IBM SPSS Statistics 20 Inc., Chicago, IL, США, 2011).

Результаты исследования и их обсуждение. Описательная статистика и результаты однофакторного анализа исследованных демографических, клинико-лабораторных и основных физиологических параметров в группах "выжившие" и "умершие" представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1., пациенты в группах "выжившие" и "умершие" не отличались по основным демографическим показателям, но существенно различались по многим клиническим и лабораторным параметрам. Наблюдались также резкие различия в структурах распределения значений внутрибрюшного давления (ВБД) в обеих группах пациентов.

Итоговые результаты оптимизированной регрессионной модели Кокса представлены в табл. 2. В целом отобранная модель оказалась статистически значимой: $-2 \text{ Log Likelihood} = 358,183$, Overall (score) $\chi^2 = 136,914$, $p < 0,0001$.

Информация для контакта.

Акопян Реми Ваганович (Hakobyan R.V.) — врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: remyhakob@yahoo.com

Исследованные параметры в группах "выжившие" и "умершие"

Показатель	Выжившие (339, или 73,21%)	Умершие (124, или 26,78%)	<i>p</i>
Мужской пол, %	61,35	51,61	0,059
Возраст, годы	52,44 ± 17,843	57,72 ± 16,456	0,09
Дни в ОИТ	4,31 ± 5,254	8,21 ± 10,943 < 0,001*	
Частота релапаротомии, %	5,89	20,16	< 0,001*
Частота лапаростомии, %	0,88	8,06	< 0,001*
ASA score (I—IV), %	4,13, 15,9%, 63,4, 16,6	1,8, 5,5, 38,2, 54,5	0,0001*
ВБД, мм рт. ст.	8,16 ± 4,67	12,24 ± 6,73	0,000*
АПД, мм рт. ст.	86,60 ± 13,47	63,23 ± 17,05	0,000*
ФГ, мм рт. ст.	78,40 ± 15,51	50,98 ± 20,95	0,000*
Частота ВБГ, %	22,1	48,4	0,0001*
Уровни ВБД, согласно WSACS	30,1, 47,8, 14,2, 6,5, 1,5, 0	10,5, 41,1, 24,2, 14,5, 4,8, 4,8	0,001*
APACHE II score при поступлении в ОИТ	9,21 ± 4,93	15,8 ± 7,45	0,000*
SOFA score	1,97 ± 1,92	7,04 ± 3,30	0,000*
Glasgow score	14,74 ± 0,73	11,15 ± 3,68	0,000*
Частота SIRS, %	67,1 Ц	91,9	0,000*
Гематокрит, %	35,12 ± 9,63	30,65 ± 9,63	0,000*
Гемоглобин, г/дл	11,17 ± 2,94	9,74 ± 2,88	0,000*
СаО ₂ , мл/дл	13,25 ± 3,85	12,01 ± 3,72	0,009*
Частота ИВЛ > 12 ч, %	33,1	86,5	0,000*
Продолжительность ИВЛ, ч	76,18 ± 95,80	142,30 ± 190,71	0,000*
F ₁ O ₂	0,27 ± 0,07	0,43 ± 0,13	0,000*
P _A O ₂ , мм рт. ст.	149,20 ± 51,95	241,78 ± 82,00	0,000*
P _a CO ₂ , мм рт. ст.	33,25 ± 4,69	33,30 ± 8,58	0,393
P _a O ₂ /F ₁ O ₂ , мм рт. ст.	297,16 ± 108,83	188,62 ± 80,88	0,000*
D _{A-a} O ₂ , мм рт. ст.	65,55 ± 54,90	165,19 ± 82,54	0,000*
Индекс оксигенации	3,74 ± 1,70	6,61 ± 3,55	0,000*
pH _a	7,40 ± 0,08	7,36 ± 0,12	0,009
HCO ₃ ⁻ , мэкв/л	21,47 ± 4,40	19,8 ± 6,63	0,022*
ABE, мэкв/л	-2,01 ± 5,40	-4,66 ± 7,52	0,002*
Баланс жидкости, мл	-476,41 ± 1085,32	668,36 ± 1906,61	0,000*
Частота положительного баланса жидкости, %	31,30	63,93	0,000*
Эффективная осмолярность плазмы, мосм/л	293,79 ± 13,39	301,74 ± 22,09	0,000*
Креатинин плазмы, мкмоль/л	106,64 ± 69,85	203,73 ± 143,40	0,000*
Азот мочевины крови, ммоль/л	9,05 ± 5,36	15,75 ± 9,27	0,000*
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,80 ± 29,57	42,92 ± 27,80	0,000*
Частота почечной дисфункции**, %	33,9	75,8	0,0001*
Частота успешного энтерального питания, %	42,7	60,4	0,002*
Частота паралитического илеуса***, %	5,3%	12,9	0,006*
Частота назначения вазопрессоров, %	17%	75,3	0,000*
Общий билирубин, мкмоль/л	35,85 ± 45,26	42,96 ± 55,02	0,240
Уровень гликемии, ммоль/л	6,47 ± 2,50	6,95 ± 3,51	0,780
Интенсивность боли по шкале ВАШ, см	3,51 ± 2,16	2,45 ± 3,51	0,345

Примечание. * — показатели в обеих группах достоверно различались; ** — определена как креатинин плазмы > 100 мкмоль/л (с или без суточного диуреза < 500 мл) или расчетная СКФ < 60 мл/мин; *** — определена как отсутствие дефекации в течение первых 5 послеоперационных дней. Если нет дополнительных указаний, то все указанные непрерывные показатели усреднены для всего периода госпитализации в ОИТ.

Непрерывные переменные представлены как среднее ± стандартное отклонение, категориальные переменные представлены в цифрах и процентах. Непрерывные переменные в двух группах сравнивались при помощи непарного *t*-теста Стьюдента, если переменная имела нормальное распределение, или *U*-теста Манна—Уитни, если исследуемая переменная имела скошенное распределение. Вид распределения был установлен при помощи графических методов исследования, а также теста Колмогорова—Смирнова. Категориальные переменные (например, наличие или отсутствие критериев SIRS) в двух группах сравнивались при помощи χ^2 -теста Пирсона (с поправкой Yates, при анализе таблиц сопряженности типа 2 × 2, т. е. при степени, равной свободы 1). При анализе таблиц сопряженности типа 2 × 2 и ожидаемой частоте параметра < 5 использовался точный тест Фишера. Все величины *p* были двусторонними.

Результаты регрессионной модели Кокса пропорционального риска

Параметр	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)	
							нижний предел	верхний предел
АПД	-0,024	0,010	6,290	1	0,012	0,976	0,957	0,995
Дефекация	-1,005	0,458	4,818	1	0,028	0,366	0,149	0,898
Положительный баланс жидкости	1,549	0,417	13,767	1	0,000	4,705	2,076	10,661
АРАСНЕ II	0,063	0,023	7,260	1	0,007	1,065	1,017	1,115
Энтеральное питание	-1,357	0,443	9,398	1	0,002	0,257	0,108	0,613

Примечание. В — коэффициенты в регрессии Кокса, SE — стандартная ошибка для коэффициента регрессии Кокса, Wald — χ^2 Вальда проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск смертельного исхода, связанный с данной переменной, равен единице, df — степени свободы, Sig. — достигнутый уровень значимости для критерия χ^2 Вальда, Exp(B) — отношение рисков (ОР), представляет собой повышенный или пониженный риск достижения конечной точки (смерти) в любой момент времени в течение пребывания пациента в ОИТ, связанный с единичным увеличением соответствующего ему параметра, с учетом эффекта всех остальных предикторов. Exp(B) > 1 означает повышенный риск, Exp(B) < 1 — пониженный риск достижения конечной точки в ходе исследования. 95% ДИ для Exp(B) — 95% доверительный интервал для Exp(B) для оценки популяционной величины отношения рисков.

Таблица 3

Параметры, учитываемые в модифицированной модели SOFA—ifSOFA

Параметр	Значение параметра	Балл
P_aO_2/F_iO_2	> 400 мм рт. ст.	0
	300—399 мм рт. ст.	1
	200—299 мм рт. ст.	2
	100—199 мм рт. ст.	3
	< 100 мм рт. ст.	4
Число тромбоцитов	> 150,000/мкл	0
	100,000—149,999/мкл	1
	50,000—99,999/мкл	2
	20,000—49,999/мкл	3
	< 20,000/мкл	4
Общий билирубин плазмы (для билирубина плазмы 1 мг/дл = 16,67 мкмол/л)	< 1,2 мг/дл	0
	1,2—1,9 мг/дл	1
	2,0—5,9 мг/дл	2
	6,0—11,9 мг/дл	3
	> 12,0 мг/дл	4
Артериальное давление и необходимость использования инотропных препаратов	АД _{ср} \geq 70 мм рт. ст.	0
	АД _{ср} < 70 мм рт. ст., без инотропов	1
	Добутамин, любая доза	2
	Допамин \leq 5 мкг/кг/мин	2
	Допамин > 5—15 мкг/кг/мин	3
	Допамин > 15 мкг/кг/мин	4
	Эпинефрин \leq 0,1 мкг/кг/мин	3
Эпинефрин > 0,1 мкг/кг/мин	4	
Норэпинефрин \leq 0,1 мкг/кг/мин	3	
Норэпинефрин > 0,1 мкг/кг/мин	4	
Шкала комы Glasgow	15	0
	13—14	1
	10—12	2
	6—9	3
	3—5	4
Креатинин плазмы либо диурез (для креатинина плазмы 1 мг/дл = 90 мкмол/л)	Креатинин плазмы < 1,2 мг/дл	0
	Креатинин плазмы 1,2—1,9 мг/дл	1
	Креатинин плазмы 2,0—3,4 мг/дл	2
	Креатинин плазмы 3,5—4,9 мг/дл	3
	Диурез 200—499 мл/день	3
	Креатинин плазмы > 5,0 мг/дл	4
ВБД, мм рт. ст.	Диурез < 200 мл/день	4
	\leq 5	0
	6—11	1
	12—15	2
	16—20	3
Баланс жидкости	> 20	4
	\leq 0	0
	> 0	1

Таким образом, низкие значения АПД (абдоминальное перфузионное давление), наличие положительного баланса жидкости, отсутствие дефекаций, высокие значения АРАСНЕ II и неспособность к энтеральному питанию являются независимыми предикторами плохого исхода лечения хирургических пациентов в ОИТ. Поэтому мы попытались использовать указанные параметры в их совокупности для достижения более высокого прогностического потенциала, чем имеет каждый пациент в отдельности. Для валидации полученных данных мы использовали данные, полученные из наших прошлых исследований (219 пациентов) [7]. Для нахождения комбинации параметров с наиболее высокой возможностью дискриминировать пациентов в зависимости от исхода их лечения в ОИТ мы рассматривали площади под кривыми (ППК) операционной характеристики для различных их комбинаций. За основу мы взяли АРАСНЕ II и SOFA и, внедрив в них найденные независимые предикторы выживания, попытались найти комбинацию с наиболее высоким значением ППК. Максимальная ППК достигалась при со-

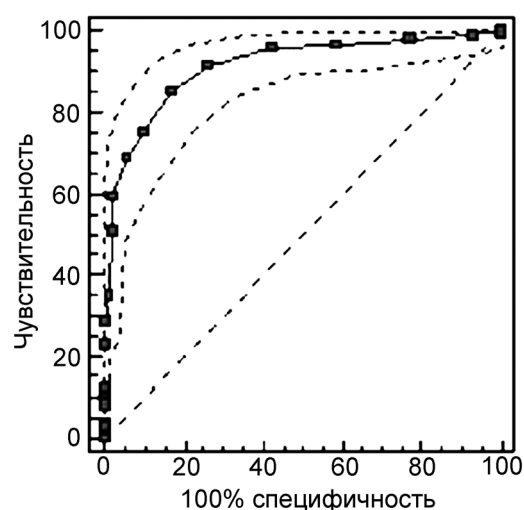


Рис. 1. Координаты на кривой операционной характеристики, вычерченной для шкалы ifSOFA.

Летальность, % 26,78
 ППК 0,915
 Стандартная ошибка ППК* 0,0161
 95% ДИ для ППК** (0,886—0,939)
 z statistic 25,867
 Значение p (нулевая гипотеза — ППК, равная 0,5) < 0,0001
 *DeLong [5].
 **Binomial exact.



Рис. 2. Точечная диаграмма, показывающая долю выживших и умерших пациентов, исход лечения которых был прогнозирован при помощи порогового значения шкалы ifSOFA = 5.

вместном рассмотрении SOFA, ВБД и баланса жидкости (ППК 0,915; $p < 0,001$). Разработанную прогностическую систему мы назвали intra-abdominal pressure + fluid balance + SOFA (ifSOFA) (табл. 3).

Указанная комбинация параметров имеет преимущество перед использованием APACHE II в том плане, что снижается количество параметров, необходимых для калькуляций и повышается дискриминативная способность модели. Значение ППК, равное 0,915, указывает на общую точность (ассигасу), равную 91,5%, т. е. на то, что исход лечения у 91,5% пациентов можно правильно предсказать при использовании разработанной шкалы.

Общее значение ifSOFA для индивидуального пациента определяется суммой значений отдельных параметров. Шкала ifSOFA может принимать значения в интервале от 0 до 29. Анализ возможных значений шкалы показал, что оптимальный дискриминативный потенциал достигается при значении 5 с чувствительностью 85,2% и специфичностью 83%. Более того, достигнуто очень высокое значение прогностичности отрицательного результата теста, равного 93,8%. Координаты и компьютерный анализ ROC-кривой, вычерченной для шкалы ifSOFA, показаны на рис. 1.

Таким образом, выбранная оптимальная разделяющая точка для ifSOFA, равная 5, может правильно предсказывать исход у выживших пациентов в 82,98 % случаев (т. е. имеет специфичность 82,98%) и может выявить пациентов с плохим исходом в 85,25% случаев (т. е. имеет чувствительность 85,25%) (рис. 2). Отношение правдоподобия для положительного результата, равное 5,01, указывает на то, что значение ifSOFA = 5 встречается у пациентов с летальным исходом с вероятностью в 5,01 (95% ДИ = 4,6—5,5) раза выше, чем у выживших.

Значение ifSOFA = 11 имело чувствительность 28,69%, специфичность 100%, а отношение правдоподобия для положительного результата стремилось к бесконечности, указывая на то, что при таких и более высоких значениях ifSOFA вероятность летального исхода стремится к единице (достоверный летальный исход). Графический вид зависимости отношения правдоподобия для положительного результата теста от значения ifSOFA представлен на рис. 3.

Одной из важнейших задач современной интенсивной терапии является временное замещение функций органов, которые повреждены и функционируют недостаточно эффективно. Отсюда и необходимость иметь маркеры, точно отражающие функциональное состояние соответствующих органов. Важно также, чтобы

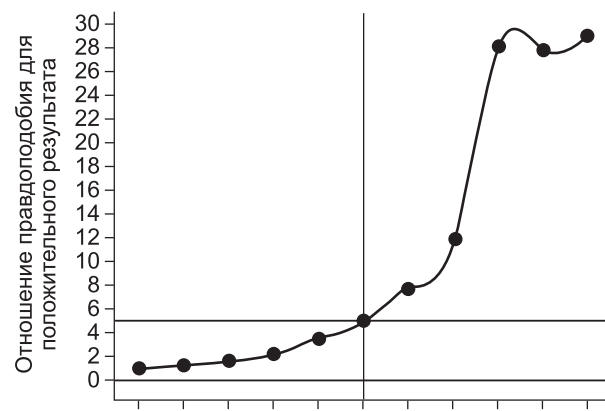


Рис. 3. Зависимость отношения правдоподобия для положительного результата теста от значения ifSOFA.

Исход лечения будет летальным, если ifSOFA ≥ 5 .

они были модифицируемыми и коррекция аномальных значений этих маркеров привела бы к увеличению выживаемости пациентов. Этим требованиям отвечают параметры шкалы ifSOFA. ВБД и АПД являются важными детерминантами спланхической перфузии, достоверно ассоциированы с выживаемостью пациентов в ОИТ и имеют важное прогностическое значение. Более того, оба параметра являются модифицируемыми, т. е. их значения могут быть изменены при помощи консервативного и хирургического лечения.

Заключение

Таким образом, при помощи выявленных независимых предикторов выживания нам удалось разработать шкалу для оценки тяжести состояния хирургических пациентов и прогнозирования исхода их лечения в ОИТ. Мы также детально охарактеризовали прогностический потенциал различных значений данной шкалы. В частности, значение ifSOFA = 5 имело оптимальное прогностическое свойство.

Мониторинг ВБД и АПД как компонент шкалы ifSOFA может способствовать прогнозированию исхода лечения послеоперационных пациентов ОИТ.

REFERENCES — ЛИТЕРАТУРА

1. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonca A., Bruining H. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment score) to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707—10.
2. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 818—29.
3. Kolkman J.J., Otte J.A., Groeneveld A.B.J. Gastrointestinal luminal PaCO₂ tonometry: an update on physiology, methodology, and clinical applications. *Br. J. Anaesth.* 2000; 84: 74—86.
4. Bland M. *Introduction to medical statistics.* 3rd ed. London: Oxford University Press; 2000: 26—46.
5. Lang T.A., Sescic M. Assessing time-to-an-event as an endpoint. In: Lang T.A., Sescic M. *How to report statistics in medicine.* Philadelphia: American college of physicians; 1997: 137—46.
6. Landau S., Everitt B.S. *Survival analysis.* In: Landau S., Everitt B.S. *Statistical analyses using SPSS.* New York: Chapman and Hall/CRC; 2004: 250—339.
7. Hakobyan R.V. Intraabdominal pressure and ICU survival. *Intensive Care Med.* 2007; Suppl. September: 1045.
8. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988; 44: 837—45.

Поступила 18.04.13