

П.В. САРАП¹, Ю.С. ВИННИК², А.А. ОСТАНИН³

СПОСОБ ПРОГНОЗА ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ С УЧЁТОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА

МУЗ «ГКБ №6 им. Н.С. Карповича», г. Красноярск¹,
ГУО ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»²,
НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск³,
Российская Федерация

Цель. Разработать способ прогноза исхода заболевания (ТС) пациентов с ургентной хирургической патологией с учётом показателей иммунного статуса, оценить его информативность, чувствительность и специфичность.

Материал и методы. Обучающую выборку составляли 440 пациентов (930 обследований). Контрольная группа состояла из 80 пациентов с распространённым перитонитом. При разработке шкалы ТС использовали показатели состояния пациентов и характеристики кластерной организации иммунной системы. Шкала ТС учитывает выраженность воспаления в брюшной полости, состояние по шкале SAPS II, количество CD20+ лимфоцитов, соотношения CD25+, CD38+, CD95+ лимфоцитов и дистанцию от центра кластера иммунного статуса.

Результаты. Согласно результатам дисперсионного анализа, шкала ТС более информативна, по сравнению с традиционно используемыми шкалами, позволяет статистически достоверно оценивать вероятность летального исхода. ROC-анализ подтверждает высокую чувствительность и специфичность, «отличные» характеристики (AUC=0,95) шкалы ТС.

Заключение. Основным преимуществом шкалы ТС является её универсальность при оценке прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости в различные сроки с момента поступления в стационар.

Ключевые слова: ургентная хирургия, иммунитет, оценка тяжести состояния

Objectives. To work out a surgical immune-associated factor evaluation scale (SIAFE) to predict the outcome in patients with urgent surgical pathology, to estimate its informativeness, sensitivity and specificity.

Methods. Training data consist of 440 patients (930 examinations). The control group consisted of 80 patients with diffuse peritonitis. To calculate the SIAFE indicators of patients' condition and the characteristic of immune system organization clusters were used. The SIAFE scale considers severity of peritoneal inflammation, SAPS II score, CD20+ lymphocytes count, parities of CD25+, CD38+ and CD95+ lymphocytes and a distance from the immune status cluster centre.

Results. According to the results of the dispersive analysis, the SIAFE scale is more informative in comparison with traditionally used scales, permits to estimate probability of a lethal outcome statistically authentically. The ROC-analysis confirms high sensitivity and specificity, «excellent» characteristics (AUC=0,95) of SIAFE scale.

Conclusions. The basic advantage of SIAFE is its universality at the estimation of disease outcome prediction in patients with urgent surgical abdominal pathology in various terms from the moment of hospitalization.

Keywords: urgent surgery, immunity, estimation of the condition severity

Введение

Оптимизация лечения пациентов с ургентной патологией – одна из актуальных задач абдоминальной хирургии. Течение послеоперационного периода, развитие осложнений и исход заболевания тесно связаны с состоянием иммунной системы пациента [1, 2]. Поэтому коррекция нарушений иммунитета представляется перспективной составляющей комплексного лечения, а показатели иммунной системы могут быть использованы в качестве прогностических критериев [3]. Однако способов оценки тяжести состояния пациентов с ургентной хирургической патологией, опирающейся на иммунологические показатели и пригодной для оценки эффективности иммунотропной терапии, не предложено.

Шкалы оценки тяжести состояния могут быть использованы для оценки динамики тяжести состояния пациента, а также для расчёта вероятности неблагоприятного исхода заболевания. Необходимо разделять эти понятия, поскольку взаимосвязь между показателями шкал и исходом заболевания – информативность шкалы, не обязательно означает достоверность используемой математической модели для прогнозирования исхода заболевания. Последнее обстоятельство зависит от соответствия клинических характеристик обследуемых пациентов заложенным в модель характеристикам пациентов обучающей выборки.

Шкалы Apache II, SOFA, SAPS II, MODS предназначены для прогноза исхода заболевания пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [4]. Основным недостатком этих шкал является снижение информативности вследствие проведения детоксикационных мероприятий, поскольку шкалы не учитывают внутриклеточные нарушения, лежащие в основе полиорганной недостаточности [4]. Одной из наиболее простых шкал

прогноза исхода заболевания пациентов с воспалением в брюшной полости является Мангеймский перитонеальный индекс (МИП). МИП выделяет группы пациентов: с низкой (0%), средней (29%) и высокой (100%) вероятностью летального исхода [5]. К недостаткам шкалы МИП относятся низкая информативность индивидуального прогноза исхода в группе больных перитонитом средней степени тяжести, а также невозможность оценки динамики состояния пациента без визуального исследования состояния органов брюшной полости.

Математическая модель, описывающая прогноз исхода заболевания, должна достаточно информативно оценивать состояние чувствительных к внешним воздействиям иммунологических показателей, при этом сохраняя точность долгосрочного прогноза. Один из путей решения этой задачи – использование традиционных шкал прогноза исхода заболевания в сочетании с характеристиками иммунной системы.

Цель. Разработать способ прогноза исхода заболевания у пациентов с ургентной хирургической патологией с учётом показателей иммунного статуса, оценить его информативность, чувствительность и специфичность.

Материал и методы

Обучающую выборку для разработки способа оценки прогноза исхода заболевания – шкалы ТС (ТС – «тяжесть состояния»), составляли 440 пациентов хирургического профиля (табл. 1). В работу включено 930 обследований, выполненных у пациентов обучающей выборки (773 обследований у выздоровевших и 157 – у умерших пациентов).

В ургентной хирургии оценка прогноза исхода заболевания наиболее актуальна у пациентов с перитонитом средней степени тяжести по шкале МИП, поскольку у

Таблица 1

**Нозологические характеристики пациентов обучающей выборки
и контрольной группы**

Показатель	Обучающая	Контрольная	Достоверность различий
Число пациентов	440	80	–
Возраст, лет, $M \pm m$	40,98 $\pm$ 0,76	52,66 $\pm$ 1,94	$p < 0,001$
Половой состав (мужчин / женщин)	252 / 188	23 / 57	$p = 0,00$
Перфоративные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	123	7	$p < 0,01$
Проникающие ранения с повреждениями органов брюшной полости	39	3	$p = 0,15$
Тупые травмы с повреждениями органов брюшной полости	31	6	$p = 0,89$
Панкреонекрозы инфицированные	45	11	$p = 0,40$
Острая спаечная кишечная непроходимость	27	9	$p = 0,13$
Острый аппендицит, деструктивные формы	31	9	$p = 0,24$
Тубовариальные опухоли*	69	22	$p < 0,05$
Другие острые воспалительные процессы брюшной полости*	107	30	$p = 0,06$
Пневмония	11	3	$p = 0,54$
Перитонит и абдоминальный сепсис	296	80	$p < 0,05$
Полиорганная недостаточность	405	78	$p = 0,74$
Синдром системной воспалительной реакции	226	60	$p < 0,05$
Сепсис	180	60	$p < 0,01$
Тяжелый сепсис	178	59	$p < 0,01$

Примечание: * – в том числе сочетанные состояния

этой категории пациентов прогноз имеет статистический характер. Чувствительность и специфичность шкалы ТС проведена с помощью контрольной группы, состоящей из 80 пациентов, госпитализированных в стационар с клиникой перитонита и экстренно оперированных. При ревизии брюшной полости воспалительный процесс имел распространенный характер, тяжесть перитонита оценена как средняя по шкале МИП. Контрольная группа отличалась от обучающей выборки по половому составу (табл. 1), среднему возрасту, доле пациентов с перфоративными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, тубовариальными опухолями, синдромом системной воспалительной реакции, частоте развития сепсиса и тяжелого сепсиса (табл. 1). Сравнение информативности шкал Apache II, SOFA, SAPS II, MODS и ТС у пациентов обучающей выборки проводи-

ли в сроки до 14 суток с момента поступления в стационар, у пациентов контрольной выборки – в сроки до 11 суток с момента госпитализации (196 обследований). Нозологические характеристики пациентов обучающей выборки и контрольной группы приведены в таблице 1.

Определяли показатели развёрнутого анализа периферической крови, стандартных биохимических показателей сыворотки крови. Исследование иммунного статуса включало определение уровней экспрессии на лимфоцитах CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38 и CD95-антигенов, фагоцитарного индекса и числа фагоцитирующих нейтрофилов (ЧФН), концентраций основных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. Интегральную оценку тяжести состояния пациентов проводили в динамике с помощью шкал

APACHE II, SAPS II, SOFA и MODS [4].

В качестве статистических параметров учитывали среднее арифметическое значение величин (M), их стандартную ошибку (m). Различия показателей в группах проверяли с помощью U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Информативность шкал тяжести состояния оценена с помощью дисперсионного анализа. Критерием оценки являлся исход заболевания. Вычисляли величину F-критерия Фишера и силу взаимосвязи между значениями показателей шкал тяжести состояния и исходом заболевания (η^2). Различия считали достоверными при вероятности нулевой гипотезы $p < 0,05$. При $p < 1,0 \cdot 10^{-29}$ (ниже предела измерений достоверности различий «Statistica for Windows`6.0») принимали $p = 0,00$.

Чувствительность и специфичность шкал тяжести состояния оценивали методами ROC-анализа [6, 7, 8]. Качество шкал оценивали вычислением площади под кривой (AUC) графиков в координатах «чувствительность-специфичность» [7, 8]. Для шкал тяжести состояния APACHE II, SAPS II, MODS при расчёте AUC использовали шаг вероятности летального исхода (PDR – predicted death rate) 0,01 (1,0%), для шкалы SOFA – 1 балл (рис. 4). Анализ информативности шкал APACHE II, SAPS II, MODS проводили с использованием рассчитанных показателей PDR [4]. Сопоставляли прогнозируемую и фактическую летальность. «Точкой отсечения» шкал [8], отделяющей положительный и отрицательный варианты прогноза, считали 0,5 (прогнозируемая летальность 50%, $PDR_{50\%}$). Чувствительность и специфичность – противоположно взаимосвязанные характеристики точности позитивного и негативного вариантов прогноза. Смещением «точки отсечения» можно улучшать точность одного из вариантов прогноза в ущерб другому, добиваясь наилучших совокупных характеристик модели прогнозирования. Для

PDR шкал APACHE II, SOFA, SAPS II, MODS были рассчитаны оптимальные «точки отсечения» (OCV – optimal cut-off value) с учётом наилучших характеристик чувствительности и специфичности шкал в группе пациентов обучающей выборки [8]. Дополнительно проведено сравнение фактической и прогнозируемой летальности с учетом PDR_{OCV} . Оценку достоверности различий проводили с использованием критерия Хи-квадрат.

При разработке математической модели исходили из возможности нелинейной связи между клинико-лабораторными характеристиками состояния пациентов и вероятностью неблагоприятного исхода заболевания; в том числе учитывали возможность стадийной организации изучаемых данных. Любые системы постоянно испытывают различные внешние и/или внутренние воздействия, вследствие чего их элементы вынужденно изменяют свои свойства. Стремление отдельных элементов изменить собственные характеристики для оптимизации функционирования системы в целом приводит к неоднородности массивов данных [9]. Точка, характеристики элементов в которой являются оптимальными, становится так называемым «центром кристаллизации», вокруг которого возникает уплотнение данных из элементов со сходными характеристиками – кластер [10]. Одним из основных следствий самоорганизации систем является зависимость характеристик элемента от расстояния до центра кристаллизации (т. е. дистанции от центра кластера – ДК) [11, 12]. Обычно на систему действует не один внешний фактор, а их сочетание. Поэтому логично предположить, что таких кластеров в открытой системе может быть множество. Образование отличных друг от друга кластеров, применительно к показателям иммунного статуса, можно считать функциональными стадиями организации иммун-

ной системы [12].

Сообразно принципам стадийной организации сложных биологических систем, с помощью методов кластерного анализа выделили интервалы для отдельных показателей иммунного статуса, интоксикации, вегетативной регуляции, тяжести состояния пациентов по шкалам Apache II, SAPS II, SOFA, MODS. Критерием оптимального числа кластеров служили максимальные величины Евклидовых расстояний [13]. Интервалам были присвоены балльные оценки параллельно нарастанию тяжести состояния пациентов.

Также исследовали возможность стадийной организации иммунного ответа у пациентов с ургентной хирургической патологией. Задача кластеризации многомерного массива переменных требует поиска наиболее информативных показателей. Выбор информативных показателей осуществляется с использованием методов факторного анализа. Факторный анализ позволяет описывать и объяснять наблюдаемые данные с помощью небольшого числа скрытых («латентных») факторов. Процедура выделения главных компонент (ГК) заключается в поиске в многомерном пространстве осей факторов, описывающих значения дисперсии изучаемых переменных. Каждый последующий фактор описывает значения остаточной дисперсии; его значимость для описания организации массива

данных снижается, по сравнению с предыдущим фактором. Влияния фактора оценивали качественно – по описываемой им доле дисперсии изучаемых величин; и количественно – по величине факторных нагрузок, коэффициентов корреляции Пирсона (R) между значениями ГК и показателями состояния пациентов.

С помощью факторного анализа оценена информативность показателей гемоиммунограммы 442 пациентов (949 обследований в динамике). В качестве массива данных использовали показатели: абсолютные количества (abs) лейкоцитов, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD38+, CD95+ лимфоцитов, abs CD16+ нейтрофилов, ЧФН, концентрации иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, а также ЦИК. Для повышения интерпретируемости факторов использовали метод вращения VARIMAX, позволяющий получать более контрастные факторные нагрузки [14]. В результате факторного анализа выделены 4 ГК с собственными значениями $\lambda > 1,0$ (табл. 2).

Наиболее информативными признаны показатели, имевшие наибольшие значения факторных нагрузок ($R > 0,90$) с действием первого, наиболее значимого фактора: abs CD3+ ($R=0,93$), abs CD4+ ($R=0,92$), abs CD8+ ($R=0,92$), abs CD16+ ($R=0,91$), – которые были использованы для кластеризации. С учётом величин Евклидовых расстояний [13] выделены 6 кластеров иммунно-

Таблица 2

**Факторный анализ главных компонент показателей
иммунного статуса пациентов**

Компонента	Начальный анализ		Вращение VARIMAX	
	Собственное число (λ)	Суммарная доля в общей дисперсии (%)	Собственное число (λ)	Суммарная доля в общей дисперсии (%)
1	6,73	44,85	6,66	44,39
2	2,61	62,28	2,60	61,71
3	1,26	70,66	1,25	70,05
4	1,03	77,52	1,12	77,52
5	0,82	82,96		
	...			
15	0,04	100,00		

Таблица 3

Характеристики кластеров иммунной системы (M±m, мкл⁻¹)

Показатель	Кластер 1, n=15	Кластер 2, n=71	Кластер 3, n=166	Кластер 4, n=241	Кластер 5, n=253	Кластер 6, n=203
abs CD3+	1332,81±64,50	889,7±17,42	630,75±6,86	428,83±4,11	273,18±3,52	127,82±3,70
abs CD4+	811,2±60,95	510,72±11,41	363,86±4,47	263,46±3,54	161,11±2,35	71,62±2,14
abs CD8+	752,8±38,19	537,06±14,78	384,17±5,5	264,93±3,14	164,31±2,41	75,52±2,4
abs CD16+	977,73±84,66	570,28±24,59	412,57±9,42	296,06±6,46	198,5±4,21	116,33±3,29

Примечание: достоверность различий между кластерами для всех показателей $p < 0,001$

го статуса (табл. 3). При разработке шкалы ТС принадлежность к кластеру иммунной системы и дистанция от центра кластера до показателей пациента (ДК) использованы в качестве исходных переменных.

Для построения шкалы ТС применяли метод пошаговой множественной регрессии (пакет статистических программ «Statistica for Windows`6.0» модуль «Multiple regression», опция «Forward stepwise»), который позволяет уменьшить число переменных, оставив наиболее значимые из них, и при этом повысить точность математической модели прогноза. В качестве зависимой переменной использовали исход заболевания (1 – выздоровление, 3 – летальный исход).

Регрессионное уравнение модели ТС [15] представляет собой сумму показателей состояния пациента, выраженных в баллах и умноженных на соответствующие коэффициенты, а также независимого члена уравнения, характеризующего влияние на исход лечения иных неучтённых факторов:

$$ТС = 0,090 + 0,108 \times b_{МИП} + 0,130 \times b_{SAPS II} + 0,086 \times b_{CD20+} + 0,068 \times b_{CD38+/CD95+} + 0,133 \times b_{CD25+/CD38+} + 0,076 \times b_{CD25+/CD95+} - 0,001 \times ДК,$$

где $b_{МИП}$, $b_{SAPS II}$ – балльные оценки состояния органов брюшной полости на основе шкалы МИП и тяжести пациента на основе шкалы SAPS II; b_{CD20+} – балльная оценка количества CD20+ лимфоцитов; $b_{CD38+/CD95+}$, $b_{CD25+/CD38+}$, $b_{CD25+/CD95+}$ – балльные оценки отношения лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие антигены; ДК – дистанция от центра кластера иммунного статуса.

Для повышения точности оценки вероятности летального исхода шкалы ТС введен показатель PDR ТС:

$$PDR\ TC = 7,446 \times TC^5 - 75,551 \times TC^4 + 266,261 \times TC^3 - 379,511 \times TC^2 + 229,489 \times TC - 49,025$$

Для расчёта ТС в момент первого оперативного вмешательства оценивали выраженность воспалительного процесса в брюшной полости (табл. 4). Тяжесть состо-

Таблица 4

Балльная оценка тяжести состояния пациентов на основе шкалы Мангеймского индекса перитонита ($b_{МИП}$)

Клиническое состояние	Оценка тяжести состояния, баллы
Травма или ранение органов брюшной полости без вскрытия просвета полых органов	1
Отсутствие воспалительных изменений со стороны брюшины при ранениях или заболеваниях полых органов, сопровождающихся излитием содержимого в брюшную полость	2
Перитонит легкой степени тяжести по шкале МИП	3
Перитонит средней степени тяжести по шкале МИП	4
Тяжёлый перитонит по шкале МИП	5

Таблица 5

Границы интервалов и балльная оценка тяжести состояния пациентов

Интервалы	1	2	3	4
SAPS II, баллы	<28	28-37	38-50	>50
b _{SAPS II}	1	2	4	7

Интервалы	1	2	3	4	5	6	7
abs CD20+, мкл ⁻¹	>491	399-490	329-398	263-327	192-262	112-191	<112
b _{CD20+}	3	2	1	2	3	4	8

Интервалы	1	2	3	4
CD38+/ CD95+	>1,350	1,037-1,350	0,860-1,036	<0,860
b _{CD38+/CD95+}	2	2	1	2

Интервалы	1	2	3	4	5	6	7
CD25+/ CD38+	>1,650	1,200-1,650	0,986-1,199	0,842-0,985	0,698-0,841	0,460-0,697	<0,460
b _{CD25+/CD38+}	11	2	1	3	4	7	8

Интервалы	1	2	3	4	5
CD25+/ CD95+	>1,510	1,036-1,510	0,803-1,035	0,530-0,802	<0,530
b _{CD25+/CD95+}	2	1	1	2	2

яния пациента по шкале SAPS II оценивали в баллах (табл. 5). Оценивали количество CD20+ лимфоцитов в периферической крови пациента в баллах (табл. 4); рассчитывали и оценивали в баллах отношения CD38+/CD95+, CD25+/CD38+, CD25+/CD95+ (табл. 5).

Дистанцию от центра кластера до показателей иммунного статуса пациента (ДК) рассчитывали для каждого кластера по формуле:

$$ДК = \{[(abs\ CD3+_{\text{к}} - abs\ CD3+_{\text{п}})^2 + (abs\ CD4+_{\text{к}} - abs\ CD4+_{\text{п}})^2 + (abs\ CD8+_{\text{к}} - abs\ CD8+_{\text{п}})^2 + (abs\ CD16+_{\text{к}} - abs\ CD16+_{\text{п}})^2] / 4\}^{0,5},$$

где ДК – дистанция от центра кластера; abs CD3+, abs CD4+, abs CD8+, abs CD16+ – абсолютные числа лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие CD-рецепторы, в мкл периферической крови; индексами К и П обозначены значения показателей центров кластеров и показатели пациента соответственно. Для расчётов показателя ТС выбирали меньшее из полученных значений ДК [11]. Вероятность летального исхода в зависимости от величины ТС представлена на рисунке 1.

Результаты и обсуждение

Средние значения групповых показателей тяжести состояния обследованных пациентов в разные сроки с момента госпитализации были сопоставимы, поскольку тяжесть состояния требовала лечения в отделении интенсивной терапии (табл. 6). На момент первого обследования наибольшая информативность отмечена для шкал Apache II (F=102,79; p=0,00) и SAPS II (F=116,90;

Рис. 1. Летальность пациентов обучающей выборки в зависимости от величины показателя ТС

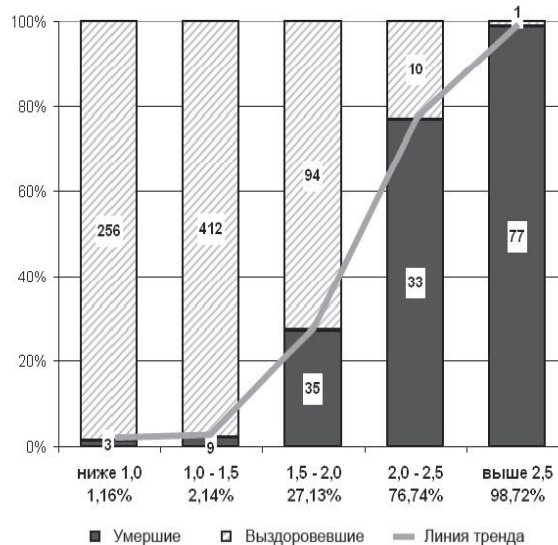


Таблица 6

**Тяжесть состояния и достоверность прогноза летальности у пациентов
обучающей выборки в динамике заболевания**

Обследование	1	2	3	4	5
Сутки	1-2	3-5	6-8	9-11	12-14
Число пациентов	440	273	143	54	20
Летальность фактическая, %	13,86	15,75	20,28	29,63	40,00
Apache II, баллы	12,71±0,23	9,85±0,39	9,46±0,59	11,39±0,99	11,50±1,15
	P _{50%} =0,00	P _{50%} =0,00	P _{50%} <0,001	P _{50%} <0,001	P _{50%} <0,01
	P _{OCV} =0,00	P _{OCV} =0,04	P _{OCV} =0,88	P _{OCV} =0,51	P _{OCV} =0,31
SOFA, баллы	3,32±0,07	2,31±0,11	2,17±0,17	2,52±0,28	2,85±0,39
	P _{OCV} =0,00	P _{OCV} =0,00	P _{OCV} =0,48	P _{OCV} =0,07	P _{OCV} =0,11
SAPS II, баллы	33,83±0,48	30,47±0,71	30,03±1,10	31,28±1,76	32,50±2,51
	P _{50%} <0,001	P _{50%} <0,001	P _{50%} <0,01	P _{50%} <0,01	P _{50%} <0,05
	P _{OCV} =0,00	P _{OCV} =0,00	P _{OCV} =0,88	P _{OCV} =0,68	P _{OCV} =0,74
MODS, баллы	3,25±0,06	2,19±0,10	2,11±0,17	2,35±0,26	2,65±0,37
	P _{50%} =0,00	P _{50%} =0,00	P _{50%} =0,00	P _{50%} =0,00	P _{50%} <0,01
	P _{OCV} =0,00	P _{OCV} =0,00	P _{OCV} =0,00	P _{OCV} =0,00	P _{OCV} <0,001
TC	1,34±0,03	1,37±0,03	1,45±0,06	1,56±0,10	1,55±0,15
	P _{50%} =0,48	P _{50%} =0,27	P _{50%} =0,55	P _{50%} =0,38	P _{50%} =0,51
	P _{OCV} =0,14	P _{OCV} =0,57	P _{OCV} =1,00	P _{OCV} =1,00	P _{OCV} =0,74
TC PDR, %	15,47±1,34	17,09±1,76	21,29±2,75	26,00±5,11	29,16±8,77

Примечание: уровень достоверности P1, P3 по сравнению с показателями 1 и 3 обследований; P_{50%}, P_{OCV} – при сравнении прогнозируемой с учетом PDR_{50%} и PDR_{OCV} и фактической летальности соответственно

p=0,00), при этом шкала TC более информативна (F=672,17; p=0,00). На 3–5 сутки пребывания в стационаре одновременно с увеличением доли пациентов с тяжелой патологией, о чем свидетельствуют показатели летальности (табл. 6), повысилась информативность шкал Apache II (F=122,19; p=0,00), SOFA (F=87,12; p=0,00), SAPS II (F=132,30; p=0,00), MODS (F=82,28; p=0,00). Взаимная зависимость между значениями показателей и исходом заболевания была сопоставимой для этих шкал (рис. 2). Показатель TC был более информативен для оценки тяжести состояния пациентов (F=360,18; p=0,00; $\eta^2=0,73$). Подобные соотношения информативности шкал сохранялись при дальнейшем наблюдении. На 9–11 сутки наиболее информативная шкала Apache II (F=67,01; p<0,001) уступала шкале TC (F=87,84; p<0,001). К 12–14 суткам

стационарного лечения наибольшую информативность для оценки тяжести состояния показали шкалы SAPS II (F=13,47; p<0,001; $\eta^2=0,41$) и TC (F=46,39; p<0,001; $\eta^2=0,82$). Таким образом, все использованные шкалы достоверно отражают тяжесть состояния пациентов (p<0,001). При этом отмечена тенденция к росту информативности шкал Apache II, SOFA, SAPS II, MODS при увеличении фактической летальности обследованных пациентов (табл. 6).

Исследование характеристик чувствительности и специфичности показателей PDR (рис. 4) показало «очень хорошее» (0,80<AUC<0,90) качество шкал [6, 8] Apache II (AUC=0,86), SOFA (AUC=0,83), SAPS II (AUC=0,87), MODS (AUC=0,83). Шкала TC обладает «отличными» характеристиками (AUC=0,95) [6, 8]. Значения OCV для PDR исследованных шкал у па-

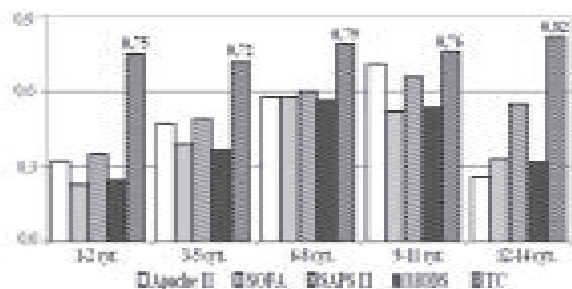


Рис. 2. Взаимосвязь показателей шкал тяжести состояния и исхода заболевания (η^2) пациентов обучающей выборки

Примечание: уровень достоверности F-критерия $p < 0,001$ для всех шкал тяжести состояния.

пациентов обучающей выборки приведены на рисунке 4.

У пациентов с ургентной хирургической патологией прогностическая точность традиционных шкал оценки тяжести состояния оказалась недостаточно высокой (табл. 5). Для традиционно используемых шкал прогноз уровня летальности был ниже фактического на всём протяжении наблюдения. Например, для шкалы Apache II прогнозируемая летальность на основании $PDR_{50\%}$ составляла: 2,73%; 2,56%; 4,90%; 3,70%; 0,00% соответственно 1–5 обследованиям (табл. 6). Использование PDR_{COV} позволило добиться достоверных статистических результатов прогноза для некоторых шкал. При этом для шкалы TC прогноз исхода заболевания на основании показателя $PDR_{50\%}$ достоверно не отличался от фактической летальности (табл. 6).

Шкала TC обладает наилучшими характеристиками специфичности – т.е. точнее прогнозирует благоприятный исход заболевания у выздоровевших пациентов. Напротив, в проведённых исследованиях характеристики традиционных шкал тяжести состояния смещены в сторону высокой чувствительности, т.е. с их помощью можно точнее определять прогноз у пациентов с летальным исходом.

У пациентов контрольной группы в разные сроки с момента госпитализации достоверно отражали тяжесть состояния

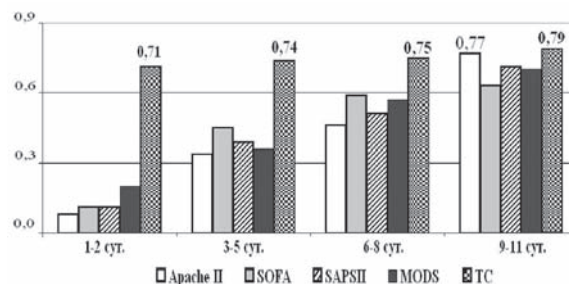


Рис. 3. Взаимосвязь показателей шкал тяжести состояния и исхода заболевания (η^2) пациентов контрольной группы

Примечание: уровень достоверности F-критерия $p < 0,001$ для всех шкал тяжести состояния.

показатели SOFA и MODS (табл. 7), что указывает на значение для исхода заболевания развития сепсиса и полиорганной недостаточности (рис. 3). На момент первого обследования информативность MODS ($F=10,80$; $p < 0,001$) была существенно ниже, чем у шкалы TC ($F=99,74$; $p < 0,001$). На 3–5 сутки с момента госпитализации наиболее точно тяжесть состояния оценивали шкалы SOFA ($F=23,92$; $p < 0,001$) и TC ($F=81,68$; $p < 0,001$). На 6–8 сутки пребывания в стационаре информативно оценивали тяжесть состояния показатели шкал SOFA ($F=30,28$; $p < 0,001$), MODS ($F=28,09$; $p < 0,001$), шкала TC сохраняла наибольшую точность оценки ($F=61,77$; $p < 0,001$). Со-

Рис. 4. Характеристики чувствительности и специфичности шкал тяжести состояния

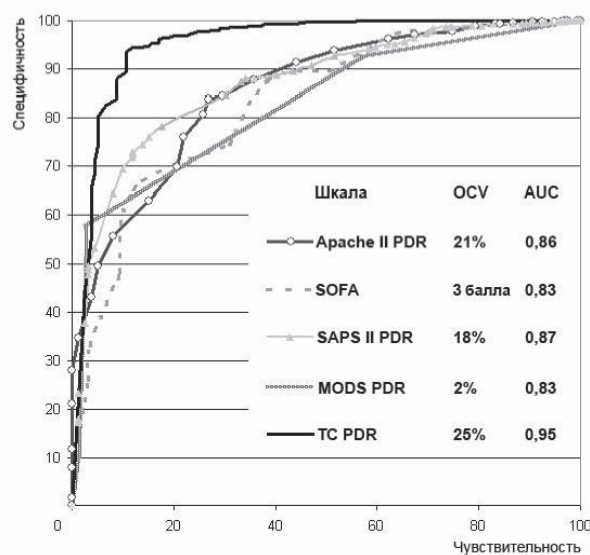


Таблица 7

**Тяжесть состояния и достоверность прогноза летальности у пациентов
контрольной группы в динамике заболевания**

Обследование	1	2	3	4
Сутки	1-2	3-5	6-8	9-11
Число пациентов	80	56	41	19
Летальность фактическая, %	38,75	28,57	31,71	47,37
	16,99±0,53	13,54±0,79	11,56±1,15	14,79±2,08
Apache II, баллы	P _{50%} =0,00 P _{OCV} <0,001	P1<0,001 P _{50%} <0,01 P _{OCV} =0,42	P1<0,001 P _{50%} <0,01 P _{OCV} =1,00	P _{50%} <0,05 P _{OCV} =0,74
	4,18±0,15	3,13±0,24	2,44±0,30	3,37±0,51
SOFA, баллы	P _{OCV} =0,00	P _{OCV} <0,001	P _{OCV} =0,17	P _{OCV} =0,33
	42,76±1,24	37,73±1,64	34,49±1,98	36,89±3,61
SAPS II, баллы	P _{50%} <0,01 P _{OCV} =0,00	P1<0,05 P _{50%} <0,01 P _{OCV} <0,01	P1<0,001 P _{50%} <0,05 P _{OCV} =0,25	P _{50%} <0,05 P _{OCV} =0,74
	4,10±0,12	3,05±0,22	2,41±0,30	3,00±0,46
MODS, баллы	P _{50%} =0,00 P _{OCV} =0,00	P1<0,001 P _{50%} =0,00 P _{OCV} =0,00	P1<0,001 P _{50%} <0,001 P _{OCV} =0,00	P1<0,01 P _{50%} <0,001 P _{OCV} <0,01
	1,83±0,07	1,73±0,08	1,70±0,10	1,84±0,18
ТС	P _{50%} =0,41 P _{OCV} =0,34	P _{50%} =1,00 P _{OCV} =0,08	P _{50%} =0,81 P _{OCV} =0,49	P _{50%} =0,51 P _{OCV} =0,74
ТС PDR, %	38,19±4,11	34,62±4,61	33,13±5,96	40,14±9,73

Примечание: уровень достоверности P1 по сравнению с показателями 1 обследования; P_{50%}, P_{OCV} – при сравнении прогнозируемой с учетом PDR_{50%} и PDR_{OCV} и фактической летальности соответственно.

гласно полученным данным, показатель ТС более точно отражает тяжесть состояния пациентов с распространённым перитонитом средней степени тяжести в разные сроки с момента госпитализации (рис. 3, табл. 6). В проведённых исследованиях взаимосвязь значений показателя ТС и исхода заболевания составляла от 0,71 до 0,79. Прогностическая достоверность шкал Apache II, SOFA, SAPS II, MODS в контрольной группе пациентов также была невысокой (табл. 6). Смещение «точек отсечения» в некоторых случаях улучшило точность прогноза традиционных шкал. Прогноз исхода заболевания по шкале ТС отличался приемлемым уровнем достоверности (табл. 7).

Необходимо отметить, что показатели шкал Apache II, SOFA, SAPS II, MODS достоверно связаны с тяжестью состояния па-

циентов и демонстрируют различную информативность в зависимости от особенностей ургентной хирургической патологии органов брюшной полости. Однако точность прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией с помощью этих шкал недостаточно высокая. Прогностическую точность моделей в гетерогенных группах пациентов можно увеличивать за счёт корректировки характеристик «точек отсечения» [8] при определении пороговых значений уровней летальности в разные сроки с момента госпитализации.

Заключение

Шкала ТС более информативна для оценки тяжести состояния по сравнению с

традиционно используемыми шкалами. Предложенный способ прогноза исхода заболевания достоверен в разные сроки с момента госпитализации пациентов обучающей выборки и контрольной группы. Проведённые расчёты чувствительности и специфичности подтверждают высокое качество шкалы ТС.

Основным преимуществом шкалы ТС является её универсальность при оценке тяжести состояния гетерогенных групп пациентов в различные сроки с момента поступления в стационар. Важным преимуществом модели является возможность оценки состояния иммунной системы с точки зрения прогноза исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buttenschoen, K. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection / K. Buttenschoen, K. Fathimani, D. C. Buttenschoen // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2010. – N 3. – P. 259-267.
2. Esposito, S. Immune system and surgical site infection / S. Esposito // *J. Chemother.* – 2001. – Spec. N 1. – P. 12-16.
3. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis / A. Oberholzer [et al.] // *Shock*. – 2005. – N 6. – P. 488-493.
4. Авдеев, С. Н. Применение шкал оценки тяжести в интенсивной терапии и пульмонологии / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // *Пульмонология*. – 2001. – № 11. – С. 77-91.
5. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных / В. Д. Федоров [и др.] // *Хирургия*. – 2000. – № 4. – С. 58-62.
6. Zweig, M. H. ROC Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine / M. H. Zweig, G. Campbell // *Clinical Chemistry*. – 1993. – Vol. 39, N 4. – P. 146-160.
7. Fawcett, T. ROC graphs: notes and practical considerations for researchers / T. Fawcett // *Kluwer Academic Publishers*. – 2004. – Printed in the Netherlands.
8. Fawcett, T. Using rule sets to maximize ROC performance / T. Fawcett // *Proceedings of the IEEE International Conference on Data Mining*. – Los Alamitos, 2001. – P. 131.
9. Пригожин, И. Порядок из хаоса: новый диалог с природой / И. Пригожин, И. Стенгерс. – М.: Прогресс, 1986. – 432 с.
10. Self-organization of chaos synchronization and pattern formation in coupled chaotic oscillators / X. Zhang [et al.] // *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys.* – 2006. – Vol. 7. – P. 1520-1522.
11. Bernardes, A. T. Immune network at the edge of chaos / A. T. Bernardes, R. M. dos Santos // *J. Theor. Biol.* – 1997. – Vol. 2. – P. 173-187.
12. Manian, F. A. Modern medicine and chaos theory / F. A. Manian // *JAMA*. – 1997. – Vol. 17. – P. 1399-1400.
13. Леончик, Е. Ю. Кластерный анализ. Терминология, методы, задачи / Е. Ю. Леончик, О. В. Савастру. – Одесса: изд-во Одес. нац. ун-та, 2007. – 208 с.
14. Kaiser, H. F. The Varimax criterion for analytic rotation in factor analysis / H. F. Kaiser // *Psychometrika*. – 1958. – N 23. – P. 187-200.
15. Способ прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости: пат. 2352948 РФ, МПК G01N 33/53 / П. В. Сарап, Ю. С. Винник; заявитель Краснояр. гос. мед. акад. – № 200122617; заявл. 15.06.2007; опубл. 20.04.2009 // *Изобретения. Полезные модели*. – 2009. – № 11. – С. 492.

Адрес для корреспонденции

660069, Российская Федерация,
г. Красноярск, ул. Московская д. 5 а, кв. 6;
тел. моб.: +7 960 758-40-98;
e-mail: mssgbox@mail.ru;
Сарап П.В.

Поступила 1.10.2010 г.