

МЕДИЦИНА

УДК 612.339 + 616.12 - 008.331.1

Р. В. Акопян

Прогностическое значение мониторинга внутрибрюшного давления в
отделении интенсивной терапии

(Представлено чл.-кор. НАН РА Р. А. Абрамяном 17/VIII 2009)

Ключевые слова: *внутрибрюшное давление, абдоминальное перфузионное давление, фильтрационный градиент, выживаемость, отделение интенсивной терапии*

Введение. Внутрибрюшное давление (ВБД) создается внутри брюшной полости благодаря совместному воздействию внутрибрюшных структур и абдоминальных мышц [1, 2]. Мгновенные флюктуации ВБД, например, при кашле и чихании, лишены каких-либо вредных физиологических эффектов. Транзиторное повышение ВБД, такое как при лапароскопии, вызывает лишь кратковременные и умеренные негативные физиологические эффекты. Однако персистирующее повышение ВБД – внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) отрицательно сказывается на функции практически всех органов и систем организма и может привести к полиорганной дисфункции [3]. Несмотря на это влияние ВБД на выживаемость пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) широко не исследовалось. Лишь некоторые предварительные данные указывают, что ВБГ может быть ассоциирована с низкой выживаемостью пациентов в ОИТ [4, 5]. Однако при определении ВБГ авторы этих исследований руководствовались эмпирическим делением значений ВБД на низкие и высокие [6]. На самом же деле ВБД является непрерывным параметром, и, очевидно, различные его значения имеют разные чувствительности и специфичности для прогнозирования исхода лечения пациентов. Целью нашего исследования было поставлено определение прогностического потенциала различных значений ВБД и его производных параметров у хирургических пациентов ОИТ.

Материал и методы. Материалом для настоящего исследования служили 304 критически тяжелых хирургических больных, проспективно исследованных в течение всего периода их госпитализации в ОИТ. Сбор материала проводился в течение трехлетнего периода исследования (2005-2008 гг.). Больные исключались из исследования, если имели противопоказания к проведению трансвезикальных измерений ВБД: гематурия, неврогенный мочевого пузырь, разрыв мочевого пузыря. ВБД измерялось трансвезикально через каждые 12 ч, согласно рекомендациям всемирной организации абдоминального компартмент-синдрома (WSACS) [6]. Абдоминальное перфузионное давление (АПД) и фильтрационный градиент (ФГ) рассчитывались отдельно при каждом измерении ВБД. Выживаемость пациентов исследовалась в течение всего периода их госпитализации в ОИТ. Протокол исследования имел наблюдательный характер, и все пациенты получали стандартную терапию.

Статистическая обработка материала. Для усреднения исследуемых непрерывных параметров (ВБД, АПД, ФГ), полученных по каждому пациенту в течение всего периода госпитализации в ОИТ, измерялись площади под соответствующими кривыми при помощи трапецеидального интегрирования [7]. Для оценки общего прогностического потенциала и определения пороговых значений исследуемых параметров с оптимальной чувствительностью и специфичностью принимался анализ соответствующих кривых операционной характеристики (ROC curves) [8, 9]. Статистическая обработка материала проведена по статистическим пакетам SPSS 16.0 for Windows.

Результаты и обсуждение. Исследованные пациенты в течение пребывания в ОИТ имели среднее ВБД 8.835 ± 5.494 мм рт. ст. (размах 0 - 38 мм рт. ст.), среднее АПД 79.0710 ± 18.935 мм рт. ст. (размах 24.889 - 162.000 мм рт. ст.) и средний ФГ 70.267 ± 22.271 (размах 9.666 - 159.000 мм рт. ст.). Распределение уровней ВБД согласно классификации WSACS в исследованном контингенте пациентов представлено в табл. 1.

Видно, что ВБД наиболее часто (47.039%) принимало значение в интервале 6 - 11 мм рт. ст., а у 27.302% исследованных пациентов имело место физиологическое значение ВБД ($\text{ВБД} \leq 5$ мм рт. ст.). Стойкая ВБГ, т.е. среднее значение ВБД в течение всего периода госпитализации в ОИТ ≥ 12 мм рт. ст., была выявлена в 25.655% случаев. Абдоминальный компартмент-синдром ($\text{ВБД} > 20$ мм рт. ст. в сочетании с нововыявленной органной дисфункцией) наблюдался в 3.617% случаев.

Из общего количества исследованных больных 262 (86.100%) были хирургического профиля или пациенты с абдоминальными травмами, остальные 42 (13.900%) не имели диагностированной хирургической патологии органов брюшной полости при поступлении в ОИТ, но на основании

физикального и ультразвукового обследования возникло подозрение на таковую, и поэтому проводились периодические измерения ВБД. Все исследованные хирургические пациенты подверглись лапаротомиям по разным показаниям. Частота релапаротомий составила 36 (11.900% от общего количества исследованных пациентов). У 10 (3.300%) пациентов брюшная полость была оставлена открытой (лапаростомия) из-за тяжелой ВБГ. Причем пациенты с лапаростомией не обязательно имели предыдущие релапаротомии: у 4 пациентов из 10 с лапаростомией после проведенной первой лапаротомии возникла недостаточность швов (эвентерация) и, учитывая тяжесть состояния и присутствие ВБГ, принималось решение оставлять брюшную полость открытой. У остальных 6 пациентов лапаростома формировалась после проведенных релапаротомий. Ни один пациент не подвергся первичной лапаротомии, т.е. лапаротомии после первой лапаротомии (рис. 1). Общая летальность в исследованном контингенте пациентов составила 32.565% (95% ДИ = 27.297-37.832).

Таблица 1

Распределение значений ВБД в исследованном контингенте пациентов

ВБД, мм рт. ст.	Число пациентов	Процентное соотношение	Кумулятивный %
≤ 5	83	27.302	27.302
6 - 11	143	47.039	74.342
12 - 15	46	15.131	89.473
16 - 20	21	6.907	96.381
21 - 25	7	2.302	98.684
> 25	4	1.315	100
Итого	304	100	

Мы сгенерировали кривые операционной характеристики для усредненных величин ВБД, АД_{ср.}, АД и ФГ с целью нахождения точки разделения (cut-off value), имеющей оптимальную предсказывающую силу в отношении исхода лечения пациентов в ОИТ. Кривая операционной характеристики представляет собой график зависимости чувствительности от 1-специфичности исследуемого критерия или параметра [8, 9]. В нашем случае чувствительность означала долю умерших пациентов, исход лечения которых был правильно спрогнозирован при помощи соответствующего значения ВБД, АД или ФГ (true positive proportion). Специфичность указывала долю выживших пациентов, исход лечения которых был правильно прогнозирован, поэтому 1-специфичность — это доля пациентов с ложноположительным результатом предсказания летального исхода (false positive proportion). Для

ВБД, АПД и ФГ рассматривались все точки разделения, которые дали уникальную пару значений для чувствительности и специфичности. После, вычерчивая график зависимости чувствительности от 1-специфичности, сравнивали вероятности правильного предсказания исхода у пациентов с летальным исходом и у выживших пациентов. Общая прогностическая ценность ВБД, АПД и ФГ сравнивалась путем рассмотрения площадей под соответствующими ROC кривыми. Тест или критерий, который всегда правильно предсказывает исход у пациентов, имеет площадь под ROC кривой, равную 1. Если он предсказывает исход абсолютно случайно, то имеет площадь под ROC кривой, равную 0.5, указывая на то, что данный тест в половине случаев дает правильные предсказания и в половине случаев – ложные [8, 9]. В нашем исследовании площади под ROC кривыми для ВБД, АПД и ФГ были равны 0.709, 0.864 и 0.861, соответственно (рис. 2). Все они достоверно отличались от 0.5. Значит, использование любого из них дает лучшие результаты, чем случайные попытки отгадать исход лечения в ОИТ [8, 9].

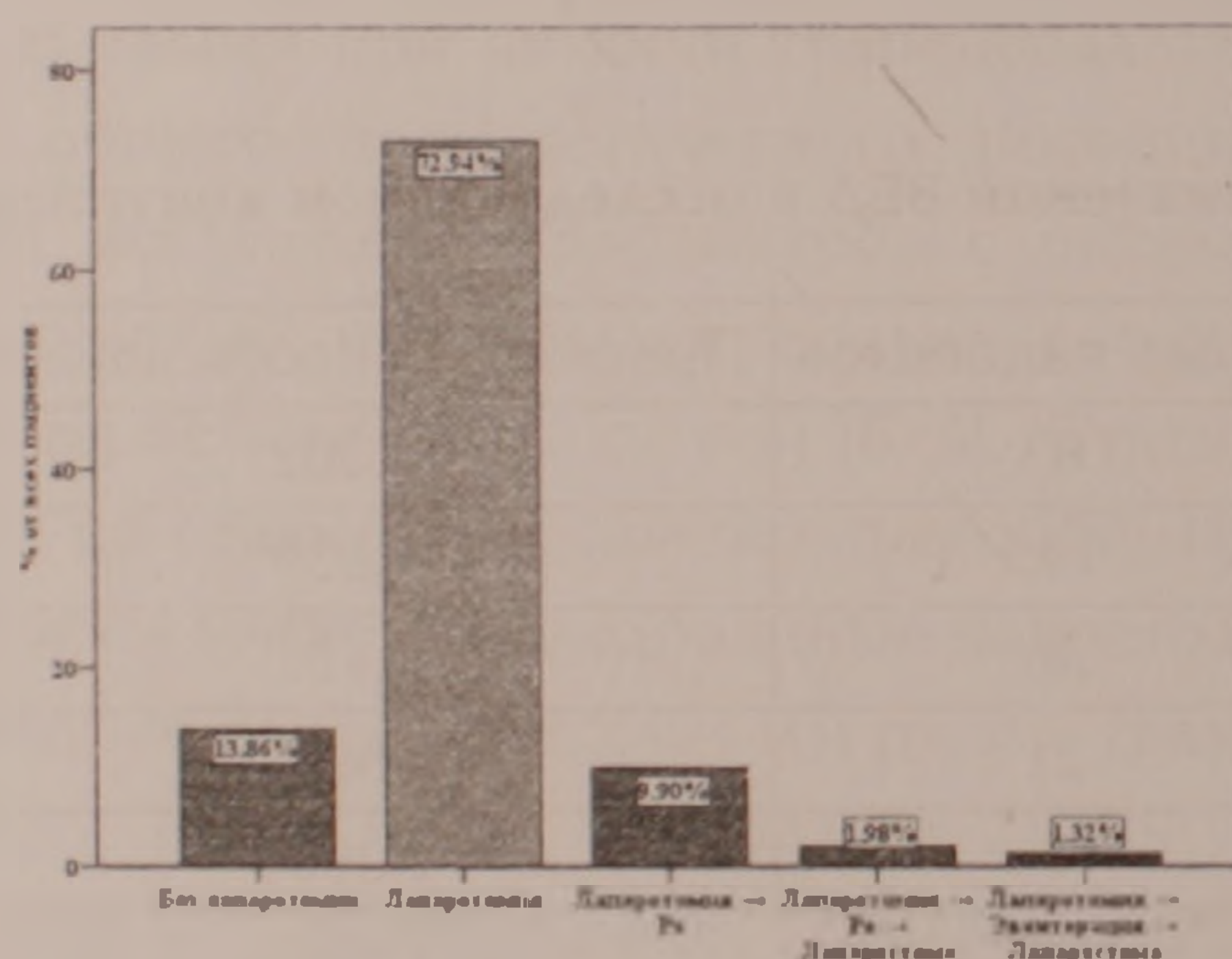
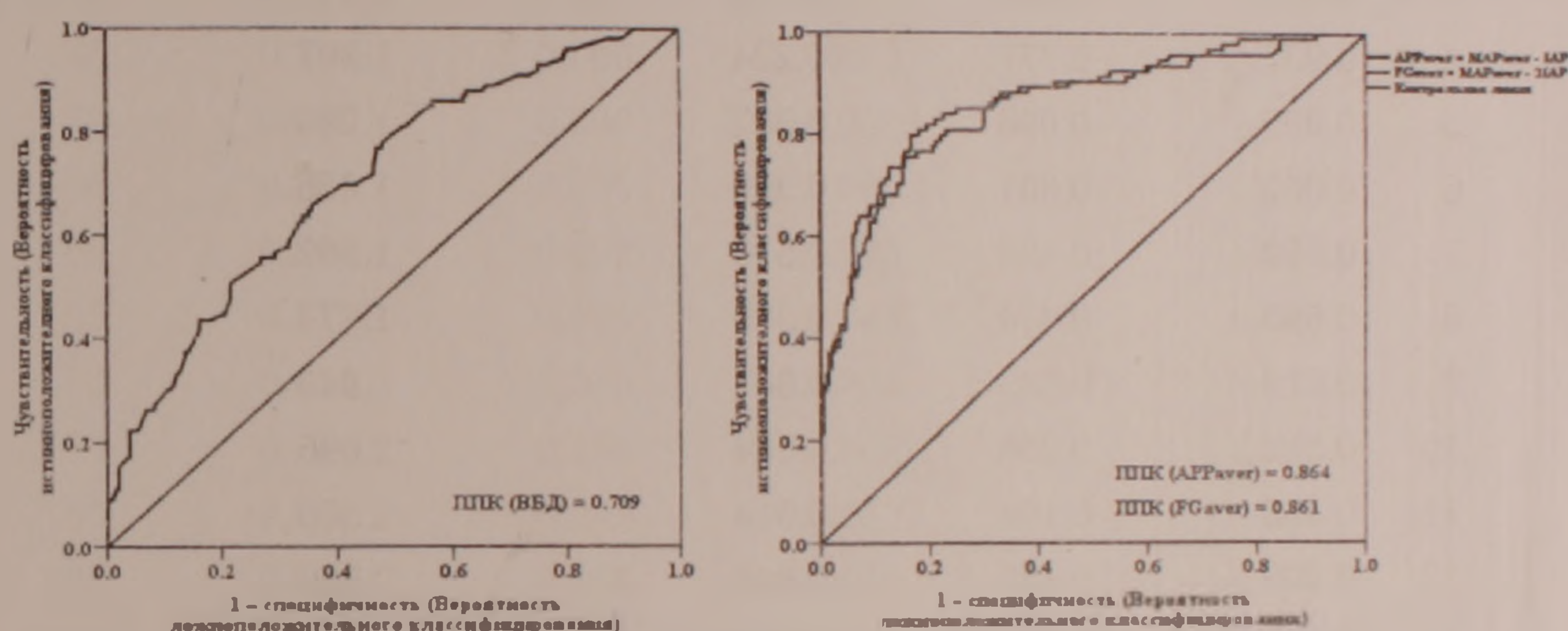


Рис. 1. Распределение пациентов по операционному статусу.

Более ценным считается тот параметр ROC кривой, который больше всего скошен в сторону верхнего левого угла системы координат и имеет более высокое значение площади под кривой [8, 9]. Оптимальная разделяющая точка на этой кривой та, которая максимально приближена к значению 1 на оси чувствительности. Оптимальная разделяющая точка теста (критерия) "золотого стандарта" имеет чувствительность и специфичность, равные единице [8, 9]. На практике можно добиться высокой чувствительности за счет специфичности и наоборот. Для состояний, которые легко излечиваются, предпочтительнее иметь высокую чувствительность, а для состояний, которые трудноизлечимы и имеют высокую летальность, лучше иметь высокую специфичность, чтобы минимизировать возможность ложноположительного классифицирования. Поэтому для пациентов ОИТ предпочтительнее достичь

высокой специфичности разделяющей точки диагностического либо прогностического теста или критерия. Другим важным параметром при анализе кривых операционной характеристики является так называемое отношение правдоподобия для положительного результата теста [8, 9]. В нашем случае отношением правдоподобия для положительного результата теста будет отношение шансов получения конкретного результата теста (ВБД, АПД, ФГ) у пациентов с летальным исходом и у выживших пациентов. Математическое выражение отношения правдоподобия для положительного результата выглядит следующим образом:

$$\text{Отношение правдоподобия для положительного результата} = \frac{\text{Чувствительность}}{1 - \text{специфичность}}$$



Параметр	ППК	Стандартная ошибка*	Асимптотическая значимость**	95% ДИ	
				Нижний предел	Верхний предел
ВБД	0.709	0.031	< 0.0001	0.648	0.77
АПД	0.864	0.025	< 0.0001	0.815	0.912
ФГ	0.861	0.024	< 0.0001	0.814	0.908

ППК — площадь под ROC кривой; * — оценена исходя из непараметрических предположений.

** — нулевая гипотеза: истинная ППК = 0.5.

Рис. 2. Кривые операционной характеристики для ВБД, АПД и ФГ.

Сравнивая ROC кривые для ВБД и АПД, можно прийти к однозначному заключению: АПД имеет более высокую дискриминативную силу в плане прогнозирования исхода лечения пациентов в ОИТ, чем ВБД, т.к. площадь под ROC кривой больше для АПД, чем для ВБД, и нет наложений в их 95% ДИ (рис. 2). Аналогичное сравнение ROC кривых для АПД и ФГ показывает, что ФГ не имеет преимуществ перед АПД, ибо площадь под ROC кривой больше для АПД, а 95% ДИ для ФГ целиком интерполируются в аналогичные интервалы для ROC кривой АПД [8, 9].

Таблица 2

Некоторые клинически и статистически важные разделительные точки на кривой операционной характеристики, вычерченной для ВБД

Исход будет летальным, если ВБД $\geq$	Чувствительность	1-специфичность	Специфичность	Отношение правдоподобия для положительного результата
-1	1.000	1.000	0.000	1.000
0	1.000	0.966	0.034	1.035
1	1.000	0.949	0.051	1.054
2	0.990	0.910	0.090	1.088
3	0.965	0.826	0.174	1.170
4	0.937	0.777	0.224	1.207
5	0.899	0.698	0.302	1.290
6	0.862	0.601	0.399	1.436
7	0.770	0.484	0.516	1.592
8	0.690	0.414	0.586	1.674
9	0.614	0.333	0.667	1.840
10	0.532	0.256	0.744	2.096
11	0.438	0.186	0.814	2.360
12	0.409	0.155	0.846	2.650
13	0.343	0.129	0.871	2.669
14	0.286	0.096	0.904	3.045
15	0.236	0.057	0.943	4.170
16	0.200	0.040	0.960	5.029
17	0.149	0.024	0.977	6.565
19	0.114	0.018	0.982	6.333
20	0.101	0.013	0.988	8.417
21	0.091	0.008	0.993	13.650
22	0.081	0.000	1.000	∞
23	0.071	0.000	1.000	∞
24	0.051	0.000	1.000	∞
25	0.040	0.000	1.000	∞
27	0.030	0.000	1.000	∞
29	0.020	0.000	1.000	∞
34	0.010	0.000	1.000	∞
39	0.000	0.000	1.000	∞

Символы 0.000 означают числа, очень близкие к нулю.

Рассмотрим некоторые разделяющие точки на ROC кривой ВБД, приведенные в табл. 2.

Таблица 3

Некоторые клинически и статистически важные разделительные точки на кривой операционной характеристики, вычерченной для АПД

Исход будет летальным, если АПД $\leq$	Чувствительность	1-специфичность	Специфичность	Отношение правдоподобия для положительного результата
25	0.000	0.000	1.000	∞
30	0.053	0.000	1.000	∞
35	0.096	0.000	1.000	∞
40	0.117	0.000	1.000	∞
45	0.154	0.000	1.000	∞
50	0.213	0.000	1.000	∞
55	0.287	0.005	0.995	57.400
60	0.394	0.027	0.972	14.446
65	0.521	0.060	0.940	8.683
70	0.655	0.096	0.903	6.826
75	0.774	0.161	0.838	4.797
80	0.851	0.267	0.732	3.188
85	0.899	0.458	0.541	1.963
90	0.948	0.633	0.366	1.496
95	0.957	0.776	0.223	1.232
100	0.989	0.871	0.128	1.134
105	1.000	0.935	0.065	1.069
110	1.000	0.957	0.042	1.044
115	1.000	0.980	0.020	1.020
120	1.000	0.985	0.015	1.015
138	1.000	0.990	0.010	1.010
160	1.000	0.995	0.005	1.005
163	1.000	1.000	0.000	1.000

Символы 0.000 означают числа, очень близкие к нулю.

Например, значение ВБД = -1 мм рт. ст. имеет максимальную чувствительность, но минимальную специфичность для предсказания летального исхода, а соответствующее отношение правдоподобия для положительного результата указывает на то, что значение ВБД = -1 мм рт. ст. одинаково часто встречается у выживших пациентов и у пациентов с летальным исходом. ВБД = 12 мм рт. ст. имеет чувствительность 40.900% и специфичность 84.600%, а соответствующее отношение правдоподобия для положительного результата достигает значения 2.650, указывая на то, что значение ВБД = 12 мм рт.

ст. встречается у пациентов с летальным исходом в 2.650 (95% ДИ = 4.455 - 0.844) раза чаще, чем у выживших. Аналогично можно сказать, что например ВБД = 20 мм рт. ст. у умерших пациентов встречается в 8.417 (95% ДИ = 11.538 - 5.295) чаще, чем у выживших. Как общую закономерность заметим, что с увеличением значений ВБД отмечается рост и значений отношения правдоподобия для положительного результата. Отношение правдоподобия для положительного результата при значениях ВБД ≥ 21 мм рт. ст. стремится к бесконечности, указывая на то, что при таких значениях ВБД вероятность летального исхода стремится к единице (достоверный летальный исход). Графический вид зависимости отношения правдоподобия для положительного результата теста и ВБД представлен на рис. 3, А.

Рассмотрим некоторые разделяющие точки на ROC кривой АПД, приведенные в табл. 3.

Например, при АПД = 169 мм рт. ст. достигалась чувствительность 100%, специфичность 0% и отношение правдоподобия для положительного результата 1. Другое крайнее значение АПД = 25 мм рт. ст. имело чувствительность 0%, специфичность 100%, а отношение правдоподобия для положительного результата стремилось к бесконечности. Детальный анализ данных табл. 3. показывает, что со снижением значений АПД отмечается рост значений отношения правдоподобия для положительного результата. При значениях АПД ≤ 50 мм рт. ст. отношение правдоподобия для положительного результата достигает бесконечности, указывая на то, что при таких значениях АПД вероятность летального исхода стремится к единице (достоверный летальный исход). Графический вид зависимости отношения правдоподобия для положительного результата теста от АПД представлен на рис. 3, Б.

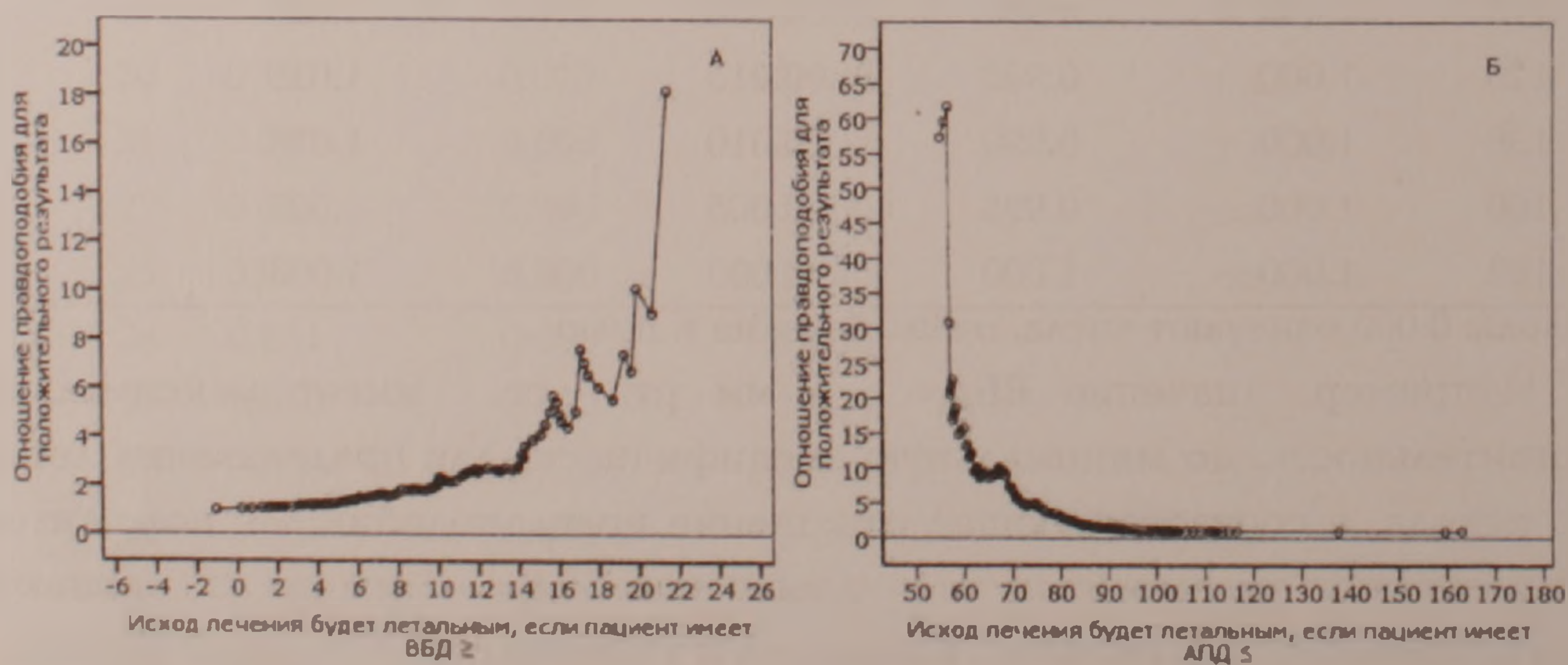


Рис. 3. Зависимость отношения правдоподобия для положительного результата теста от ВБД(А) и АПД(Б).

Итак, АПД в интервале 50 - 60 мм рт. ст. является высокоспецифичным,

но не чувствительным параметром для предсказания летального исхода пациентов в ОИТ. Иными словами, АД ≤ 60 мм рт. ст. может правильно предсказать исход у выживающих пациентов в 97.250% случаев, но может выявить пациентов с плохим исходом только в 39.400% случаев. А отношение правдоподобия для положительного результата, равное 14.446, указывает на то, что значение АД = 60 мм рт. ст. встречается у пациентов с летальным исходом в 14.446 (95% ДИ = 18.398 - 10.494) раза чаще, чем у выживших. Общая летальность в исследованном контингенте пациентов составила 32.565% (95% ДИ = 27.297 - 37.832), следовательно, априорная вероятность летального исхода составляет 0.325, а априорные шансы летального исхода — $0.325 / 1 - 0.325 = 0.481$. Согласно теореме Байеса апостериорные шансы летального исхода = априорные шансы летального исхода $\times$ отношение правдоподобия для положительного результата = $0.481 \times 14.446 = 6.955$ [10]. Следовательно, апостериорная вероятность летального исхода = $6.955 / (1 + 6.955) = 0.874$ или 87.430% (95% ДИ = 91.156 - 83.703). Таким образом, если мы знаем величину общей летальности в исследованном контингенте пациентов и величину АД у данного пациента, то можем определить апостериорную вероятность летального исхода у него. Например, общая летальность в 32.565% и АД ≤ 60 мм рт. ст. дают апостериорную вероятность летального исхода $\geq 87.430\%$. Как видно, апостериорная вероятность летального исхода $>$ априорной вероятности летального исхода, что означает полезность мониторинга АД у хирургических пациентов ОИТ [10].

Малбрайн с соавт. также использовали ROC кривые АД для дискриминации выживших и умерших пациентов в ОИТ [4]. Согласно их исследованиям у 235 пациентов АД в интервале 58 - 62 мм рт. ст. при поступлении в ОИТ имело чувствительность 72.2% и специфичность 72.7% с площадью под ROC кривой, равной 0.777 (95% ДИ = 0.709 - 0.844). Однако заметим, что указанные данные нужно трактовать с осторожностью и помнить, что они касаются именно АД на момент поступления пациента в ОИТ. Значение АД при поступлении может не давать представления о его динамике в течение периода пребывания в ОИТ. Очевидно, что на выживание будет действовать не эпизодическое значение АД, а этот показатель в динамике. В таком контексте проведенное нами исследование выгодно отличается, т.к. проводилось как минимум два измерения значений АД в день, и трапецеидальным интегрированием рассчитывались суммарные значения АД в течение всего периода госпитализации пациента в ОИТ. Более того, площадь под ROC кривой в проведенном исследовании имела более высокое значение, равное 0.864 (95% ДИ = 0.815 - 0.912), что указывает на более высокую валидность полученных нами данных.

Выводы. АПД в интервале 50 - 60 мм рт. ст. является высокоспецифичным, но не чувствительным параметром для предсказания летального исхода у пациентов в ОИТ. ВБД имеет схожий прогностический профиль, но более низкую общую прогностическую ценность. ФГ не имеет преимуществ перед АПД в плане прогнозирования исхода лечения пациентов в ОИТ.

При лечении хирургических пациентов в ОИТ и прогнозировании исхода будет целесообразно совместное использование не только общеизвестных прогностических шкал (APACHE II и SOFA), но также значений ВБД и АПД. При этом следует руководствоваться не только абсолютным значением ВБД, а скорее АПД, поддерживая его на уровне > 60 мм рт. ст.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци

Ռ. Վ. Նակոբյան

Ներորովայնային ճնշման մոնիթորինգի կանխատեսիչ նշանակությունը ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում

Սույն հետազոտության նպատակն է պարզել ներորովայնային ճնշման (ՆՃ) եւ նրանից ածանցված փոփոխականների (աբդոմինալ պերֆուզիոն ճնշում - ԱՊՃ, ֆիլտրացիոն գրադիենտ - ՖԳ) պրոգնոստիկ նշանակությունը ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքի վիրաբուժական հիվանդների ընդհանուր ապրելիության վրա: Պրոսպեկտիվ հետետողական հետազոտության մեջ ընդգրկվել են թվով 304 վիրաբուժական ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքի հիվանդներ: Օգտագործելով ՆՃ-ի եւ նրանից ածանցված փոփոխականների համար գծված ROC կորերի վերլուծություն՝ մենք ստացանք հետեւյալ արժեքները կորերի փակի մակերեսների համար՝ ՆՃ - 0.709, ԱՊՃ - 0.864 եւ ՖԳ - 0.861՝ համապատասխանաբար ($p < 0.05$): Հետեւաբար, երեք հետազոտված փոփոխականներն էլ արժեքավոր են հիվանդների բուժման ելքի կանխատեսման համար, բայց ամենաբարձր կանխատեսիչ ուժն ունի ԱՊՃ-ը:

R. V. Hakobyan

The Prognostic Potential of the Monitoring of Intra-Abdominal Pressure in the Intensive Care Unit

This study was designed to determine the prognostic potential of intra-abdominal pressure (IAP) and its derivative variables (Abdominal perfusion pressure - APP, Filtration gradient - FG) on overall Surgical Intensive Care Unit (SICU) survival. In a prospective

observational study, we investigated 304 SICU patients. Using the analysis of receiver operating characteristic curves (ROC curves), we determined the areas under the ROC curves for LAP, APP and FG, which were 0.709, 0.864 and 0.861 respectively; ($p < 0.05$ for all). Therefore, all these variables are useful prognostic tests with APP having the maximum prognostic potential.

Литература

1. Duggan J.E., Drummond G.B. - *Anesth. Analg.* 1989. V. 69. P. 598-603.
2. De laet I., Malbrain M.L. - *Acta. Clin. Belg.* 2007. Suppl. 62. P. 190-199.
3. Malbrain M.L. - *Curr. Opin. Crit. Care.* 2004. V. 10. P. 132-145.
4. Malbrain M.L., de laet I., Cheatham M., Pelosi P., Bihari D., Innes R., Ranieri V.M., del Turco M., Wilmer A., Brienza N., Malcangi V., Cohen J., Japiassu A., de Keulenaer B.L., Daelemans R., Jacquet L., Laterre P.F., Frank G., de Souza P., Cesana B., Gattinoni L. - *Crit. Care Med.* 2005. V. 33. P. 315-322.
5. Hakobyan R.V. - *Intensive Care Med.* 2007. Supl. September. P. 1045.
6. Malbrain M.L., de laet I., Cheatham M. - *Acta Clinica Belgica.* 2007. V. 62. P. 44-59.
7. Burden R.L., Faires D.J. - *Numerical Analysis.* New York, Brooks Cole. 2000. P. 36-37.
8. Steyerberg E.W. - *Clinical Prediction Models: a practical approach to development, validation and updating.* Springer. 2009. P. 260 -263.
9. Lang T.A., Sesic M. - Determining the presence or absence of disease. In: Lang TA, Sesic M. *How to report statistics in Medicine.* American college of physicians. 1997. P. 147-166.
10. Bewick V.I., Cheek L.I., Ball J.O. Statistics review 13: Receiver operating characteristic curves. *Critical Care.* 2004. V. 8. P. 508 -512.