

# Оценка риска смерти хирургических пациентов со стрессовыми желудочно-кишечными кровотечениями

В.Е.Лешкова<sup>1</sup>, И.И.Лутфарахманов<sup>2</sup>, П.И.Миронов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова, отделение анестезиологии и реанимации, Уфа (главный врач – к.м.н. Р.Я.Нагаев);

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №20, Москва (главный врач – Л.Л.Тутанцев);

<sup>3</sup>Башкирский государственный медицинский университет, кафедра скорой помощи и медицины катастроф с курсом термической травмы ИПО, Уфа (ректор – чл.-кор. РАМН, проф. В.М.Тимербулатов)

Проспективное когортное исследование было предпринято для внешней оценки шкалы Rockall. Шкала Rockall имеет плохую прогностическую и дискриминационную ценность в определении риска госпитальной смерти хирургических пациентов со стрессовыми желудочно-кишечными кровотечениями.

Ключевые слова: стрессовое желудочно-кишечное кровотечение, шкала Rockall

## Risk assessment for death in surgical patients with stress-related gastrointestinal bleeding

V.E.Leshkova<sup>1</sup>, I.I.Lutfarakhmanov<sup>2</sup>, P.I.Mironov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>G.G.Kuvatov Republic Clinical Hospital, Department of Anaesthesiology and Reanimation, Ufa (Chief Doctor – Ph.D R.Ya.Nagayev);

<sup>2</sup>Municipal Clinical Hospital №20, Moscow (Chief Doctor – L.L.Tutantsev);

<sup>3</sup>Bashkirsky State Medical University, Department of Emergency and Catastrophe Medicine with the Course of Terminal Trauma, Ufa (Rector – Cor. Member of RAMS, Prof. V.M.Timerbulatov)

Prospective cohort study was carried out to external validation of Rockall score. Rockall score demonstrated poor predictive and discriminative value for in-hospital mortality risk assessment in surgical patients with stress-related gastrointestinal bleeding.

Kew words: stress-related gastrointestinal bleeding, cohort study, the Rockall scale

**Ж**елудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) – общее для клинической практики ургентное состояние, поражающее 50–150 человек на 100 000 населения в год [1–3]. Летальность при ЖКК составляет 4–15% и достигает 44% среди пациентов, госпитализированных по поводу других заболеваний [2].

Балльные системы оценки состояния пациентов с ЖКК были разработаны на основе принципов многофакторного статистического анализа демографических, клинических и эндоскопических находок. Широко используемым во всем мире прогностическим инструментом при кровотечениях из

верхних отделов желудочно-кишечного тракта является шкала риска смерти и рецидива кровотечения, предложенная Т.А.Рокалл с соавт. (1996) [4]. Шкала разработана на основе аудита 4185 случаев гастродуоденальных полиэтиологических кровотечений, проведенного в Великобритании. На сегодняшний день известны исследования, в которых была проведена внешняя оценка шкалы Rockall как инструмента принятия решения о тактике лечения пациентов с неварикозными ЖКК [5–10]. Несмотря на различия в географической принадлежности пациентов, неоднородный дизайн исследований, не сопоставимые по тяжести кровотечения и диаметрально противоположные точки разделения, большинство исследований подтвердили высокую клиническую значимость шкалы Rockall в определении риска смерти среди пациентов с ЖКК смешанной этиологии.

Цель исследования – оценить возможности шкалы Rockall прогнозировать исходы стрессовых ЖКК у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями.

### Для корреспонденции:

Лешкова Вероника Евгеньевна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Республиканской клинической больницы им. Г.Г.Куватова  
Адрес: 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132  
Телефон: (347) 228-9915  
E-mail: leveronika@mail.ru

Статья поступила 12.03.2008 г., принята к печати 25.02.2009 г.

## Пациенты и методы

В проспективное когортное исследование были включены пациенты хирургического профиля с эндоскопически доказанными ЖКК, лечившиеся в Республиканской клинической больнице гор. Уфы в 2002–2007 гг. Критерии исключения: кровотечения из пептических язв желудка или двенадцатиперстной кишки, варикозных вен пищевода или желудка, доказанных опухолей желудочно-кишечного тракта или других неязвенных поражений. Конечная точка исследования – госпитальная смерть после эпизода ЖКК.

ЖКК было определено при наличии рвоты кровью, сгустком крови или «кофейной гущей» и/или при пассаже дегтеобразного стула или свежей крови. ЖКК было классифицировано как стрессовое, если развилось через 24 и более часов после госпитализации. Стигматы ЖКК были определены при экстренной эндоскопии по классификации Forrest.

Балльная шкала Rockall представляет собой упрощенную сумму результатов логистического регрессионного анализа и включает оценку по трем клиничко-демографическим (возраст, признаки шока, тяжесть сопутствующих заболеваний) и двум эндоскопическим (диагноз и стигматы недавнего кровотечения) параметрам, максимальная сумма – 11 баллов.

Калибровку шкалы проводили с помощью критерия согласия Hosmer-Lemeshow [11] путем сравнения числа фактических и прогнозируемых исходов в группах риска либо в равных по численности группах пациентов. Стандартизованное отношение смерти (COC) вычисляли путем деления фактической летальности на летальность, прогнозируемую шкалой. Дискриминацию оценивали с помощью кривых операционных характеристик ROC (Receiver Operating Characteristics) [12] и классификационных матриц. Классификационные матрицы сравнивали чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность и прогностическую эффективность шкалы

при различных точках деления. Оптимальную точку деления вычисляли по максимальному значению индекса Youden (чувствительность + специфичность – 1) [13]. Статистическая значимость была определена при двусторонней вероятности ( $p < 0,05$ ). Для анализа использовали компьютерные программы Excel (Microsoft Software, USA) и MedCalc (MedCalc Software, Belgium).

## Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст 100 включенных в исследование пациентов составил 55 лет (от 19 до 80 лет), соотношение мужчин и женщин было 1,5 : 1. В стационаре умерли 56 пациентов. Среднее значение шкалы Rockall составило 6 баллов (от 2 до 10 баллов). Распределение пациентов по категори-

Таблица 1. Стандартизированные отношения смерти по основным диагностическим категориям

| Параметр              | n  | Число умерших | Частота смерти | Риски смерти* | COC | ДИ      |
|-----------------------|----|---------------|----------------|---------------|-----|---------|
| Возраст               |    |               |                |               |     |         |
| <60 лет               | 55 | 29            | 52,7           | 17,2          | 3,1 | 2,0–4,8 |
| ≥60 лет               | 45 | 27            | 60,0           | 26,2          | 2,3 | 1,7–3,0 |
| Шок                   |    |               |                |               |     |         |
| Нет                   | 38 | 13            | 34,2           | 14,4          | 2,4 | 1,3–4,4 |
| Есть                  | 62 | 43            | 69,3           | 25,3          | 2,7 | 2,1–3,6 |
| Сопутствующие болезни |    |               |                |               |     |         |
| Нет или нетяжелые     | 33 | 16            | 48,5           | 8,0           | 6,0 | 3,0–12  |
| Тяжелые               | 67 | 40            | 59,7           | 27,7          | 2,2 | 1,6–5,9 |
| Стигматы кровотечения |    |               |                |               |     |         |
| Нет                   | 39 | 21            | 53,8           | 10,7          | 5,0 | 3,4–7,4 |
| Есть                  | 61 | 35            | 57,4           | 27,9          | 2,1 | 1,3–3,3 |
| Оперативный статус    |    |               |                |               |     |         |
| Плановая хирургия     | 41 | 22            | 53,7           | 27,6          | 1,9 | 1,4–2,7 |
| Экстренная хирургия   | 59 | 34            | 60,7           | 16,7          | 3,6 | 1,9–6,2 |
| Группы риска          |    |               |                |               |     |         |
| Умеренный**           | 74 | 36            | 48,6           | 14,2          | 3,4 | 2,2–5,3 |
| Высокий***            | 26 | 20            | 76,9           | 41,1          | 1,9 | 1,4–2,5 |

\* – значения в соответствии с оригинальными данными Rockall и соавт. [4], \*\* – 3–7 баллов Rockall, \*\*\* – более 7 баллов Rockall, ДИ – 95% доверительный интервал.

Таблица 2. Критерий согласия Hosmer-Lemeshow по центилям риска (H-статистика) и группам пациентов (C-статистика)

| Баллы Rockall    | n   | Число умерших | Число выживших | Риски смерти | ПС    | ПВ (ФС-ПС) <sup>2</sup> | ФС-ПВ    | ФС-ПВ <sup>2</sup> |
|------------------|-----|---------------|----------------|--------------|-------|-------------------------|----------|--------------------|
| 0                | 0   | 0             | 0              | 0            | 0     | 0                       | 0        | 0                  |
| 1                | 0   | 0             | 0              | 0            | 0     | 0                       | 0        | 0                  |
| 2                | 2   | 0             | 2              | 0,20         | 0,004 | 1,996                   | 0,004    | 0,000              |
| 3                | 12  | 7             | 5              | 2,90         | 0,348 | 11,65                   | 127,2    | 3,796              |
| 4                | 8   | 1             | 7              | 5,30         | 0,424 | 7,576                   | 0,782    | 0,044              |
| 5                | 14  | 6             | 8              | 10,8         | 1,512 | 12,49                   | 13,32    | 1,614              |
| 6                | 21  | 15            | 6              | 17,3         | 3,633 | 17,37                   | 35,57    | 7,443              |
| 7                | 17  | 7             | 10             | 27,0         | 4,590 | 12,41                   | 1,265    | 0,468              |
| ≥8               | 26  | 20            | 6              | 41,1         | 10,69 | 15,31                   | 8,108    | 5,661              |
| Всего            | 100 | 56            | 44             | -            | 21,20 | 78,80                   | 186,2    | 19,03              |
| H-статистика     |     |               |                |              |       | $\chi^2 = 205,2$        | $df = 6$ | $p < 0,001$        |
| Группы пациентов |     |               |                |              |       |                         |          |                    |
| 1                | 20  | 19            | 1              | 30,60        | 6,119 | 13,88                   | 27,11    | 11,95              |
| 2                | 20  | 8             | 12             | 19,14        | 3,827 | 16,17                   | 4,540    | 1,075              |
| 3                | 20  | 10            | 10             | 18,11        | 3,623 | 16,38                   | 11,24    | 2,485              |
| 4                | 20  | 9             | 11             | 19,23        | 3,846 | 16,15                   | 6,889    | 1,642              |
| 5                | 20  | 10            | 10             | 18,91        | 3,782 | 16,22                   | 10,24    | 2,385              |
| Всего            | 100 | 56            | 44             | -            | 21,20 | 78,80                   | 60,02    | 19,54              |
| C-статистика     |     |               |                |              |       | $\chi^2 = 79,6$         | $df = 5$ | $p < 0,001$        |

ПС – прогнозируемая смерть, ПВ – прогнозируемая выживаемость. ФС – фактическая смерть, ФВ – фактическая выживаемость.

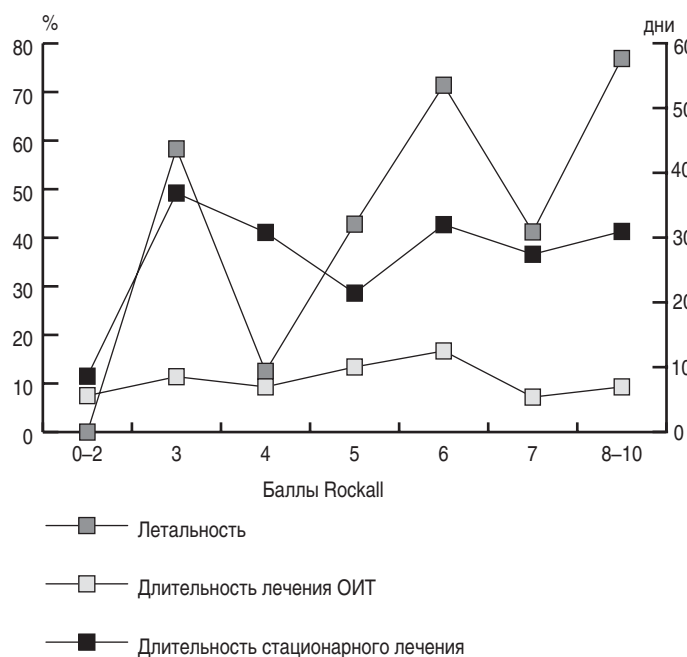


Рис. 1. Клинические исходы в зависимости от баллов шкалы Rockall. Анализ длительности лечения проведен только для выживших пациентов (ОИТ – отделение интенсивной терапии).

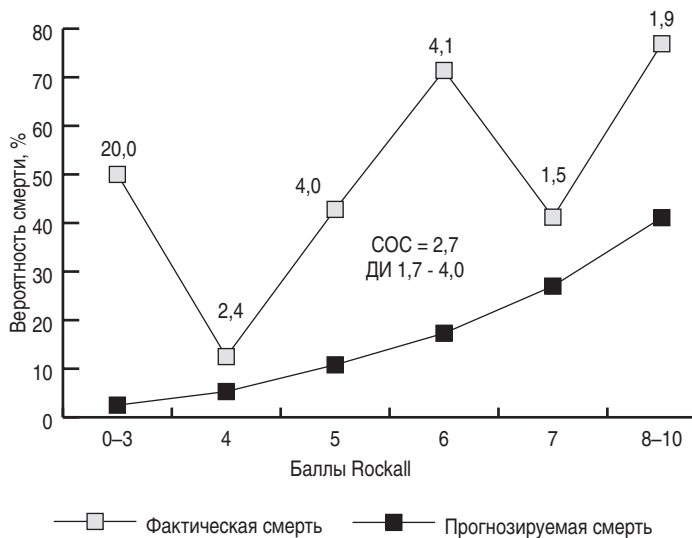


Рис. 2. Сравнение летальности фактической и прогнозируемой по шкале Rockall. Числа обозначают СОС (стандартизованное отношение смерти) по соответствующим баллам риска; итоговое СОС приведено с 95% доверительным интервалом.

ям риска в соответствии с баллами Rockall и фактическая частота смерти показали, что летальность типично повышалась с увеличением баллов Rockall. Однако критерии разделения пациентов по группам риска (< 3 баллов – низкий риск, 3–7 баллов – умеренный риск, > 7 баллов – высокий риск) не показали возможности шкалы четко различать пациентов по исходам. Также тренды средней длительности лечения не были четко подвержены динамике баллов (рис. 1). Во всех категориях риска фактическая летальность была выше прогнозируемой, и итоговое СОС статистически значимо превышало 1 (рис. 2). При группировке пациентов по основным диагностическим категориям СОС также статистически значимо превышало 1 (табл. 1). Результаты  $\chi^2$ -теста Hosmer–Lemeshow обозначили статистически значимые ( $p < 0,01$ ) различия между прогнозируемой и фактической летальностью как при подсчете по возрастающим степеням риска, так и по отдельным группам пациентов (табл. 2). Возможность шкалы Rockall дискриминировать умерших и выживших пациентов представлена на рис. 3. Площадь под кривой операционных характеристик составила 0,65 (95% ДИ 0,55–0,74), что означает плохую дискриминацию. Точка разделения в 5 баллов принесла оптимальное соотношение чувствительности и специфичности, но низкую прогностическую эффективность в 64% (табл. 3).

Наши результаты отличаются от проведенных ранее исследований по нескольким причинам. Во-первых, за конечную точку нами была взята госпитальная летальность, тогда как другие авторы [3, 14] подсчитывали 30-дневную леталь-

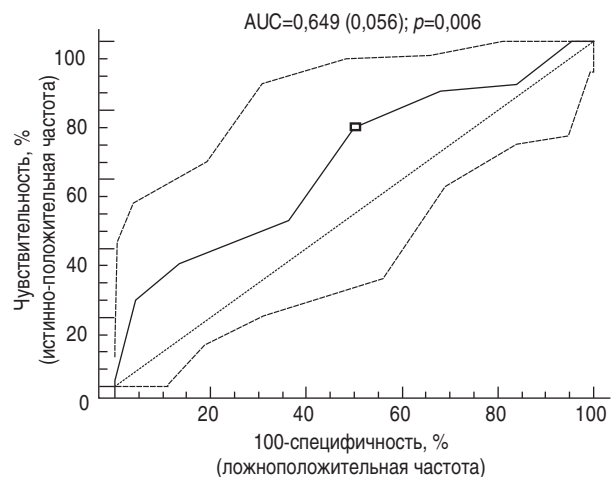


Рис. 3. Дискриминация случаев смерти по шкале Rockall. Прерывистая линия обозначает 95% ДИ, диагональная линия обозначает дискриминацию не более 1 случая. В скобках указана стандартная ошибка, маркером указана оптимальная точка разделения 5 баллов (AUC – area under curve).

ность; таким образом, мы дополнительно включали в исследование пациентов, умерших после 30 суток лечения. Во-вторых, мы изначально не включали в исследование пациентов с ЖКК первично язвенной этиологии, а только пациентов, у которых ЖКК явилось следствием критического состояния, вызванного операционной травмой, острой хирургической патологией или сочетанием факторов. В нашем исследовании было мало пациентов с низким риском смерти и большое количество пациентов с умеренным и высоким риском, что, возможно, привело в конечном итоге к неудовлетворительным результатам при дискриминации и калибровке данной шкалы в исследуемой популяции. Прогнозирование смерти таких пациентов является трудновыполнимой задачей, для решения которой не подходит шкала Rockall, что привело к неудовлетворительным результатам нашего исследования. Для оптимального измерения риска смерти должны быть разработаны и оценены новые прогностические модели, что может потребовать применения иных статистических подходов.

## Выводы

1. Оригинальная шкала Rockall недооценивает случаи смерти среди пациентов с острой хирургической патологией.
2. Стандартные точки разделения шкалы на высокий и низкий риск смерти должны быть изменены в сторону уменьшения в случае стрессовых желудочно-кишечных кровотечений.

Таблица 3. Классификационная матрица шкалы Rockall для различных точек разделения

| Точки разделения | Умерли |    | Выжили |    | Чувствительность<br>(95% ДИ) | Специфичность<br>(95% ДИ) | ППЦ   | ОПЦ   | ПЭ    |
|------------------|--------|----|--------|----|------------------------------|---------------------------|-------|-------|-------|
|                  | ПС     | ПВ | ПС     | ПВ |                              |                           |       |       |       |
| 2 балла*         | 56     | 0  | 42     | 2  | 100% (93,6–100)              | 4,5% (0,70–15,5)          | 57,1% | 100%  | 58,0% |
| 5 баллов**       | 42     | 14 | 22     | 22 | 75,0% (61,6–85,6)            | 50,0% (34,6–65,4)         | 65,6% | 61,1% | 64,0% |
| 8 баллов***      | 14     | 42 | 2      | 42 | 25,0% (14,4–38,4)            | 95,4% (84,5–99,3)         | 87,5% | 50,0% | 56,0% |

\*соответствие минимальной вероятности ложноположительной ошибки; \*\*соответствие минимальной сумме ложноположительных и ложноотрицательных ошибок; \*\*\*соответствие минимальной вероятности ложноотрицательной ошибки. ППЦ – положительная прогностическая ценность, ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность, ПЭ – прогностическая эффективность.

## Литература

1. Paspatis G.A., Matrella E., Kapsoritakis A. et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – №12. – P.1215–1220.
2. Rockall T.A., Logan R.F., Devlin H.B. // BMJ. – 1995. – №311. – P.222–226.
3. Vreeburg E.M., Snel P., de Bruijne J.W. et al. // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – №92. – P.236–243.
4. Rockall T.A., Logan R.F., Devlin H.B., Northfield T.C. // Gut. – 1996. – №38. – P.316–321.
5. Bessa X., O'Callaghan E., Balleste B. et al. // Dig. Liver Dis. – 2006. – №38. – P.12–17.
6. Church N.I., Dallal H.J., Masson J. et al. // Gastrointest Endosc. – 2006. – №63. – P.606–612.
7. Church N.I., Palmer K.R. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – №13. – P.1149–1152.
8. Enns R.A., Gagnon Y.M., Barkun A.N. et al. // World J. Gastroenterol. – 2006. – №12. – P. 7779–7785.
9. Oh Y.J., Lee J.H., Kim K.H. et al. // Korean J. Gastroenterol. – 2004. – №44. – P.66–70.
10. Tham T.C., James C., Kelly M. // Postgrad Med. J. – 2006. – №82. – P.757–759.
11. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2-nd Edition. – New York: Wiley-Interscience, 2000. – P.20–46.
12. Hanley J., McNeil B. // Radiology. – 1982. – №143. – P. 29–36.
13. Youden W.J. Index for rating diagnosis tests // Cancer. – 1950. – №3. – P.32–35.
14. Vreeburg E.M., Terwee C.B., Snel P. et al. // Gut. – 1999. – №44. – P.331–335.

## Информация об авторах:

Лутфарахманов Ильдар Ильдусович, доктор медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Городской клинической больницы №20  
Адрес: 129327, Москва, ул. Ленская, 20  
Телефон: (495) 471-1411  
E-mail: orit@mail333.com

Миронов Петр Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры скорой помощи и медицины катастроф с курсом термической травмы ИПО Башкирского государственного медицинского университета  
Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3  
Телефон: (347) 235-3475  
E-mail: mironovpi@mail.ru

## ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА

## Кафедре клинической фармакологии – 25 лет

В мае 1984 года во 2-м МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова была основана кафедра клинической фармакологии. Создание новой кафедры было откликом на бурный прогресс в области современной фармакотерапии. Приоритетной целью работы кафедры стала подготовка студентов по клинической фармакологии лекарственных средств с обучением принципам рациональной и безопасной лекарственной терапии. С момента основания кафедрой заведует известный российский ученый, клинический фармаколог, главный внештатный специалист-эксперт по клинической фармакологии Росздравнадзора, член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук Юрий Борисович Белоусов. Ежегодно на кафедре проводится первичная подготовка врачей по клинической фармакологии, а также циклы тематического усовершенствования. Несомненным успехом пользуются циклы по методологии GCP, фармакоэкономике, рациональной антибиотикотерапии. За последние 5 лет были созданы циклы для врачей по клинической фармакокинетике и фармаконадзору. Научные направления кафедры охватывают различные области клинической медицины: проводятся многочисленные клинко-фармакологические исследования по сравнительной оценке эффективности новых лекарственных средств (сердечно-сосудистых, бронхолитических, противоязвенных, антибактериальных). Приоритетным направлением являются изыскания в области клинической фармакологии кардиоваскулярных препаратов. Под руководством Ю.Б.Белоусова проводится изучение фармакодинамики и органопротективных свойств новых гипотензивных препаратов. В последние годы активно изучаются фармакодинамические аспекты действия статинов в первичной и вторичной профилактике атеросклероза, продолжается исследование способов медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции. Другое важное направление – клинко-фармакологические и фармакокинетические исследования новых антибактериальных препаратов, на основании которых разрабатываются подходы к рациональной антибиотикотерапии. Совместно с кафедрой молекулярной фармакологии РГМУ проводились исследования состояния клеточной рецепции при использовании глюкокортикостероидов, метилксантинов и др. при бронхиальной астме у взрослых и детей, изучалась клеточная  $\beta$ -адренорецепция у пациентов с АГ и ХСН, связывание  $\alpha$ -адренорецепторов простаты с  $\alpha$ -адреноблокаторами. В последние годы кафедрой проведено несколько фармакоэкономических и фармакогенетических исследований, выполнены крупные фармакоэпидемиологические исследования (ПИФАГОР I, II, III). Ассоциация двух крупных клинических баз и уникальные особенности кадрового состава кафедры, объединившей взрослых и детских клинических фармакологов, позволили проводить изучение особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств при применении их у особых категорий пациентов: пожилых людей и детей. С 1987 г. на кафедре создана лаборатория фармакокинетики, бессменным руководителем которой является уникальный ученый, профессор А.В.Соколов. Сотрудники лаборатории одними из первых в нашей стране разработали и внедрили в клиническую практику терапевтический лекарственный мониторинг противосудорожных препаратов. Кафедра стала инициатором работ по оценке безопасности лекарств в рамках одного из направлений современной клинической фармакологии – фармаконадзора. Коллектив кафедры стоял у истоков создания Российского национального конгресса «Человек и лекарство», который стал авторитетным и популярным форумом среди врачей всех специальностей в России и странах ближнего зарубежья. В 2000 г. по инициативе кафедры было образовано Российское общество клинических исследователей, основная цель которого – внедрение в России современной методологии проведения клинических исследований лекарственных средств, соответствующей международным стандартам. Сотрудников кафедры отличает стремление к профессиональному росту, постоянному повышению врачебной и педагогической квалификации, что находит достойное отражение в нарастающем интересе студенческой и врачебной аудитории к клинической фармакологии.