



# Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis



Anders Granholm<sup>1</sup>, Linan Zeng<sup>2,3</sup>, Joanna Colleen Dionne<sup>3,4</sup>, Anders Perner<sup>1,5</sup>, Søren Marker<sup>1,5</sup>, Mette Krag<sup>1,5</sup>, Robert MacLaren<sup>6</sup>, Zhikang Ye<sup>3</sup>, Morten Hylander Møller<sup>1,5\*</sup> , Waleed Alhazzani<sup>3,4</sup> and the GUIDE Group

**Предикторы желудочно-кишечных кровотечений у взрослых пациентов отделения интенсивной терапии: систематический обзор и мета-анализ**  
Перевод А.С. Киле



## **Предикторы желудочно-кишечных кровотечений у взрослых пациентов отделения интенсивной терапии: систематический обзор и мета-анализ**

Anders Granholm, Linan Zeng, Joanna Colleen Dionne, Anders Perner, Søren Marker, Mette Krag, Robert MacLaren, Zhikang Ye, Morten Hylander Møller, Waleed Alhazzani, GUIDE Group

### **Аннотация**

**Цель:** Идентифицировать и систематизировать предикторы желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) (для взрослых).

**Методы:** Мы провели систематический обзор и мета-анализ результатов когортных исследований, включая экспериментальные. Поиск проводился в ресурсах MEDLINE (или MEDLARS Online, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica data BASE) и пробных реестрах испытаний до марта 2019 года. В исследованиях оценивались потенциальные предикторы клинически значимой геморрагии из желудочно-кишечного тракта (КЗГ; первичная) или явного кровотечения из желудочно-кишечного тракта (вторичное), более 20 случаев, и представлены скорректированные оценки эффективности. Два обзревателя оценивали проведение исследования, анализировали данные и оценивали риск наличия системной ошибки и степень достоверности доказательств с использованием GRADE (GRADING OF RECOMMENDATION ASASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION, Система классификации и оценки качества рекомендаций). Мета-анализ скорректированных оценок эффективности проводился при наличии доступа к данным из  $\geq 2$  исследований.

**Результаты:** В анализ были включены 8 исследований (116 497 пациентов). В 4 исследованиях (74 456 пациентов) оценивались потенциальные предикторы клинически значимых геморрагий (КЗГ), а также проводился мета-анализ 12 потенциальных предикторов из общего числа (предикторов). Острая почечная недостаточность (относительная эффективность [ОЭ] 2,38, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,07–5,28, умеренная достоверность) и принадлежность к мужскому полу (ОЭ 1,24, 95% ДИ 1,03–1,50, низкая достоверность) были ассоциированы с повышенной частотой возникновения КЗГ. Исследования высокой вероятностью возникновения систематической ошибки были исключены, после этого коагулопатии



(ОЭ 4.76, 95% ДИ 2,62–8,63, умеренная достоверность), шок (ОЭ 2,60, 95% ДИ 1,25–5,42, низкая достоверность) и хронические заболевания печени (ОЭ 7,64, 95% ДИ 3,32–17,58, умеренная достоверность) были связаны с увеличением частоты КЗГ. Влияние респираторной поддержки при КЗГ осталось неясным (ОЭ 1.93, 0.57–6.50, очень низкая достоверность).

**Выводы:** Мы выявили предикторы клинически значимой геморрагии и явного желудочно-кишечного кровотечения у взрослых пациентов ОРИТ. Эти результаты могут быть использованы для выявления пациентов ОРИТ с повышенным риском ЖКК, у которых с наибольшей вероятностью будет наблюдаться положительный эффект от профилактики стрессовой язвы.

**Ключевые слова:** профилактика стрессовой язвенной болезни (SUP), желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), мета-анализ, предикторы, интенсивная терапия, прогноз

## **Введение**

Язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является общеизвестным состоянием, которое поражает пациентов в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) и характеризуется широким распространением и повышенной смертностью [1, 2]. Десятилетиями считалось, что искусственная респираторная поддержка более 48 ч и коагулопатия являются самыми яркими и, возможно, единственными предикторами клинически значимой геморрагии из желудочно-кишечного тракта (КЗГ) [2, 3], которая обычно определяется как явное ЖКК (визуальное свидетельство кровотечения из желудочно-кишечного тракта) с влиянием на гемодинамику, уровень гемоглобина или потребность в переливании компонентов крови. В недавнем крупном когортном исследовании коагулопатия была связана с более высокой частотой КЗГ, в то время как искусственная вентиляция - нет [4]. В этом исследовании были идентифицированы другие предикторы КЗГ, а именно количество сопутствующих заболеваний, необходимость заместительной почечной терапии и хронические заболевания печени [4]. Кроме того, хотя общая смертность была увеличена у пациентов с КЗГ, эта связь оказалась малозначимой после поправки на потенциальные факторы, связанные с серьезностью заболевания [4].

Обеспечение профилактики стрессовой язвенной болезни (SUP – Stress Ulcer Prophylaxis) в отделении интенсивной терапии является предметом постоянных



дискуссий. Хотя профилактическая терапия стрессовой язвы широко назначается в отделении интенсивной терапии [4], существуют опасения по поводу потенциального вреда иного характера, такого как пневмония, инфекция *Clostridium difficile* и ишемия миокарда [5, 6]. Недавнее исследование по профилактике язвенной болезни в отделении интенсивной терапии (SUPICU) показало, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) сокращают случаи появления как явного ЖКК, так и КЗГ, не влияя на смертность и инфекционные осложнения [7]. Недавний мета-анализ подтвердил эти результаты, хотя влияние на КЗГ и неблагоприятные исходы были менее достоверными [8]. Сохраняющаяся неопределенность в отношении безопасности использования SUP гарантирует тщательный отбор пациентов, у которых с наибольшей вероятностью будет наблюдаться положительный эффект от профилактики (то есть те, кто имеет наибольший риск кровотечения).

В этом систематическом обзоре и мета-анализе когортных исследований и рандомизированных клинических исследований (РКИ) мы стремились выявить и обобщить предикторы КЗГ и явного ЖКК у взрослых пациентов отделения интенсивной терапии. Мы предположили, что мы смогли определить клинически значимые предикторы КЗГ и явного ЖКК.

## **Методы**

Этот систематический обзор и мета-анализ был проведен в соответствии с последними рекомендациями [9] и представлен в соответствии с PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - Предпочтительные пункты отчетности для систематических обзоров и мета-анализов) [10] [заполненный контрольный список включен в электронный дополнительный материал (ESM)]. Обзор проводился в соответствии с заранее определенным внутренним протоколом, который не был опубликован или зарегистрирован.

## **Базы данных и поисковые системы**

Мы исследовали MEDLINE, EMBASE, Кокрановский центральный регистр контролируемых испытаний (CENTRAL), ClinicalTrials.gov и Международную платформу регистрации клинических испытаний Всемирной организации здравоохранения (ICTRP) 12–14 марта 2019 года, используя в поиске соответствующие термины и фильтры для выявления исследований прогноза. Поиск



был проведен медицинским библиотекарем, а стратегия электронного поиска представлена в ESM. Не было никаких ограничений по году публикации или языку издания. Для результатов исследований, которые являлись вторичными публикациями другого исследования (например, вторичные когортные исследования, основанные на РКИ), мы также получили оригинальные публикации. Для двух регистраций испытаний без доступа к данным мы попытались связаться с авторами исследований и исключили обе записи, так как ответ не был получен.

### **На заметку**

**Мы выявили и подытожили предикторы КЗГ и явного ЖКК у взрослых пациентов ОИТ. Результаты помогут клиницистам и разработчикам рекомендаций выявлять пациентов с высоким риском, у которых с наибольшей вероятностью будет наблюдаться положительный эффект от профилактики стрессовой язвы.**

### **Отбор и критерии отбора**

Мы включили ретроспективные и проспективные когортные исследования, включая когорты РКИ, в которых оценивались потенциальные предикторы ЖКК у взрослых пациентов ОИТ. Взрослые пациенты были отобраны в рамках исследований; если параметры отбора в исследовании не были предоставлены, мы включали исследования, если хотя бы 80% включенных в исследование пациентов достигли возраста 18 лет. Отделения интенсивной терапии были отобраны в соответствии с включенными исследованиями. Чтобы сократить неточность, неопределенность и риск случайных результатов, были исключены исследования с 20 или менее случаями кровотечений из желудочно-кишечного тракта и исследования, в которых не приводились скорректированные оценки с учетом нескольких переменных по крайней мере для одного из представляющих интерес результатов.

Для исследований на языках, на которых не говорит ни один из авторов, мы использовали Google Translate (Google LLC, Калифорния, США) для оценки соответствия требованиям [11]. Исследования, представленные только как рефераты, и записи без каких-либо представленных данных были исключены.

Два рецензента (АГ и ЛЗ) независимо друг от друга и просматривали продублированные отобранные статьи и аннотации с последующим ознакомлением с полным текстом потенциально приемлемых исследований, использующих



стандартизированный поиск и платформу Covidence (<https://www.covidence.org>; Veritas Health Innovation, Мельбурн, Австралия). Расхождения во мнениях были разрешены путем консенсуса или привлечения третьего рецензента (МХМ или УА).

### **Извлечение данных, оценка риска необъективности и достоверность доказательств**

Мы извлекали данные из подходящих исследований по параметрам: тип исследования, страны, период проведения, оснащенность, количество центров, критерии отбора, возраст, пол, тяжесть заболевания, использование SUP (использованные препараты, способ введения и дозы), определения явного / любого ЖКК и КЗГ, продолжительность наблюдения, количество пациентов и случаев, потенциальные предикторы [включая оценки эффективности и доверительные интервалы (ДИ) и / или значения P] и стратегии анализа, скорректированные с учетом включенных ковариатов. Мы не связывались с авторами исследования для каких-либо дополнительных данных, так как это не было сочтено необходимым ни для одного из включенных исследований.

Мы оценили риски возникновения систематической ошибки во включенных исследованиях, используя систему «Качество в прогнозе» (QUIPS) [12]. Отбор пациентов по областям, отсеивание в ходе исследования, анализ прогностических факторов, оценка результатов, изучение результатов, статистический анализ и отчетность были оценены как низкий, средний или высокий риск необъективности. Мы квалифицировали исследования с 5 или 6 низкими рисками возникновения неточности как низкий общий риск возникновения систематической ошибки; исследования с 2 или более высокими рисками возникновения неточности как высокий общий риск возникновения систематической ошибки; все другие исследования мы классифицировали в рамках умеренного риска систематической ошибки [13].

Достоверность данных была оценена как высокая, средняя, низкая или очень низкая с использованием шкалы GRADE, адаптированной к исследованиям прогноза, где наблюдательные исследования начинаются с высокой степени достоверности данных [14]. Эта оценка была разработана с учетом риска возникновения систематической, несогласованности результатов между исследованиями, косвенности доказательств, неточности определения степени эффекта и публикационного смещения (которое мы планировали оценить путем визуального осмотра графиков воронки, если было включено не менее 10 исследований [15]).



Два рецензента (АГ и ЛЗ) независимо друг от друга анализировали продублированные данные, оценивали риск возникновения систематической ошибки и оценивали достоверность доказательств с использованием GRADE. Любые расхождения были разрешены на основе консенсуса или участия третьего рецензента (МХМ или УА).

### **Исходы и предикторы**

Первичным исходом, основанным на описаниях во включенных исследованиях, была КЗГ во время пребывания в отделении интенсивной терапии. Вторичным результатом явилось явное желудочно-кишечное кровотечение во время пребывания в отделении интенсивной терапии на основе описаний во включенных исследованиях, в том числе случаи кровотечения из желудочно-кишечного тракта без дополнительных уточнений. Для исследований, которые только оценивали потенциальные предикторы КЗГ, мы также включили данные для этого результата в анализ явного ЖКК. В первую очередь нас интересовало кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но, поскольку клиническая дифференциация кровотечения из верхнего и нижнего отдела желудочно-кишечного тракта иногда бывает затруднена без эндоскопического исследования, мы включали любое ЖКК, если только не было указано, что оно имеет более низкий уровень в ЖКТ.

Мы рассмотрели все возможные потенциальные предикторы кровотечения из желудочно-кишечного тракта, за исключением всех форм ЖКК, сопровождавшихся фармакологической SUP [включая ИПП, антагонисты гистамин-2-рецепторов (H<sub>2</sub>RA), сукральфат и антациды], так как это выходило за рамки данного обзора и эффект SUP уже оценивался в недавних систематических обзорах и мета-анализах РКИ [8, 16].

### **Сведение и статистический анализ**

Потенциальные предикторы, о которых сообщалось в двух или более включенных исследованиях, представлены в основном тексте; потенциальные предикторы, оцененные только в одном исследовании, представлены в ESM. Когда мета-анализ не был возможен (из-за разницы определений, категоризаций или других различий), мы суммировали потенциальные предикторы в ходе исследования.

Мы провели мета-анализ, извлекая и объединяя скорректированные оценки относительной эффективности (ОЭ) и их стандартные ошибки, используя модель случайных эффектов Дерсимоняна-Лэрда и метод обратной дисперсии [9, 17]. Стандартные ошибки были рассчитаны на основе 95% ДИ или на основании оценок



эффективности и значений  $P$  [18]. Там, где сообщалось о  $P < 0,001$ , мы предполагали, что  $P$  точно равно  $0,001$ , чтобы сделать возможной оценку [18]. Если были доступны только значения  $P$ , о которых сообщалось как о большем неравенстве, результаты не подвергались мета-анализу.

Проблема статистической неоднородности решалась путем согласования точечных оценок и степени совпадения ДИ. Неоднородность не была оценена с помощью статистики  $I^2$  (хотя она представлена на графиках), так как они одинаково высоки и бесполезны в прогностических исследованиях с большими размерами выборки и относительно точными оценками [14].

Мы провели предварительный анализ подгрупп в соответствии с используемыми показателями эффективности (отношение рисков [HRs] и отношение шансов [ORs]), чтобы оценить, присутствовали ли какие-либо систематические различия, вызванные использованием различных мер оценки эффективности [9]. Кроме того, мы провели предварительный анализ подгрупп в соответствии с общим риском возникновения систематической ошибки, где меры оценки эффективности отличались для исследований, включенных в тот же мета-анализ, чтобы оценить влияние риска систематической ошибки на результаты [14]. Результаты обоих анализов, включающих все исследования, и исследований, оцененных как общий умеренный или низкий риск возникновения систематической ошибки (т.е. исключая высокий риск наличия систематической ошибки), представлены в данных.

Все анализы проводились с использованием R версии 3.5.3 (R Core Team, R язык программирования для статистической обработки данных, Вена, Австрия) с метапакетом версии 4.9-5, который также использовался для создания графиков, и пакетом `ggplot2` версии 3.1.1. Двусторонние значения  $P < 0,05$  и 95% ДИ, не включающие 1,00, считались статистически значимыми.

## **Результаты**

### **Выбор исследования и характеристики**

Мы провели скрининг 5352 тезисов и 143 полных текстов статей и включили 8 исследований, в том числе в общей сложности 116 497 пациентов [2, 4, 5, 19–23] (рис. 1). В четырех исследованиях, включающих 74 456 пациентов, оценивались потенциальные предикторы КЗГ [2, 4, 19, 22]; 2 исследования были проспективными когортными исследованиями [2, 4], 2 были вторичными исследованиями РКИ [19, 20, 24, 25], и 4 были ретроспективными когортными исследованиями [5, 21–23].





Исследования проводились в нескольких центрах. Критерии включения в большинстве исследований были широкими; 1 исследование включало только пациентов с тяжелой неврологической патологией [23], а 2 исследования включали пациентов с искусственной вентиляцией легких в течение не менее 24 [5] или 48 ч [19]. Более 70% пациентов получали SUP во всех исследованиях, кроме 1, где только 30% получали SUP [2]; в 3 исследованиях все пациенты получали SUP [5, 19, 22], а в 2 из этих исследований участие было ограничено пациентами, получавшими SUP не менее 2 [5] или 3 дней [22].

Риск возникновения систематической ошибки был низким в 1 исследовании [19], умеренным в 3 исследованиях [2, 4, 20] и высоким в 4 исследованиях [5, 21–23]. Существовали существенные различия в используемых аналитических стратегиях и в определениях некоторых из включенных предикторов (ESM). Дополнительные характеристики исследования представлены в таблице 1 и таблицах S1-S8 в ESM. Частота КЗГ и явного кровотечения из желудочно-кишечного тракта во включенных исследованиях варьировала от 0,6 до 2,8% и от 1,3 до 12,8% соответственно.

### **Предикторы оценены**

Мы включили медиану из 8 потенциальных предикторов на исследование (диапазон 2–21) в наши мета-анализы и сообщили сводные оценки для 12 потенциальных предикторов КЗГ и 21 - для явного кровотечения из желудочно-кишечного тракта (таблицы 2, 3). Все отдельные графики (включая результаты всех анализов подгрупп) и дополнительные подробности представлены в ESM.

### **Предикторы КЗГ**

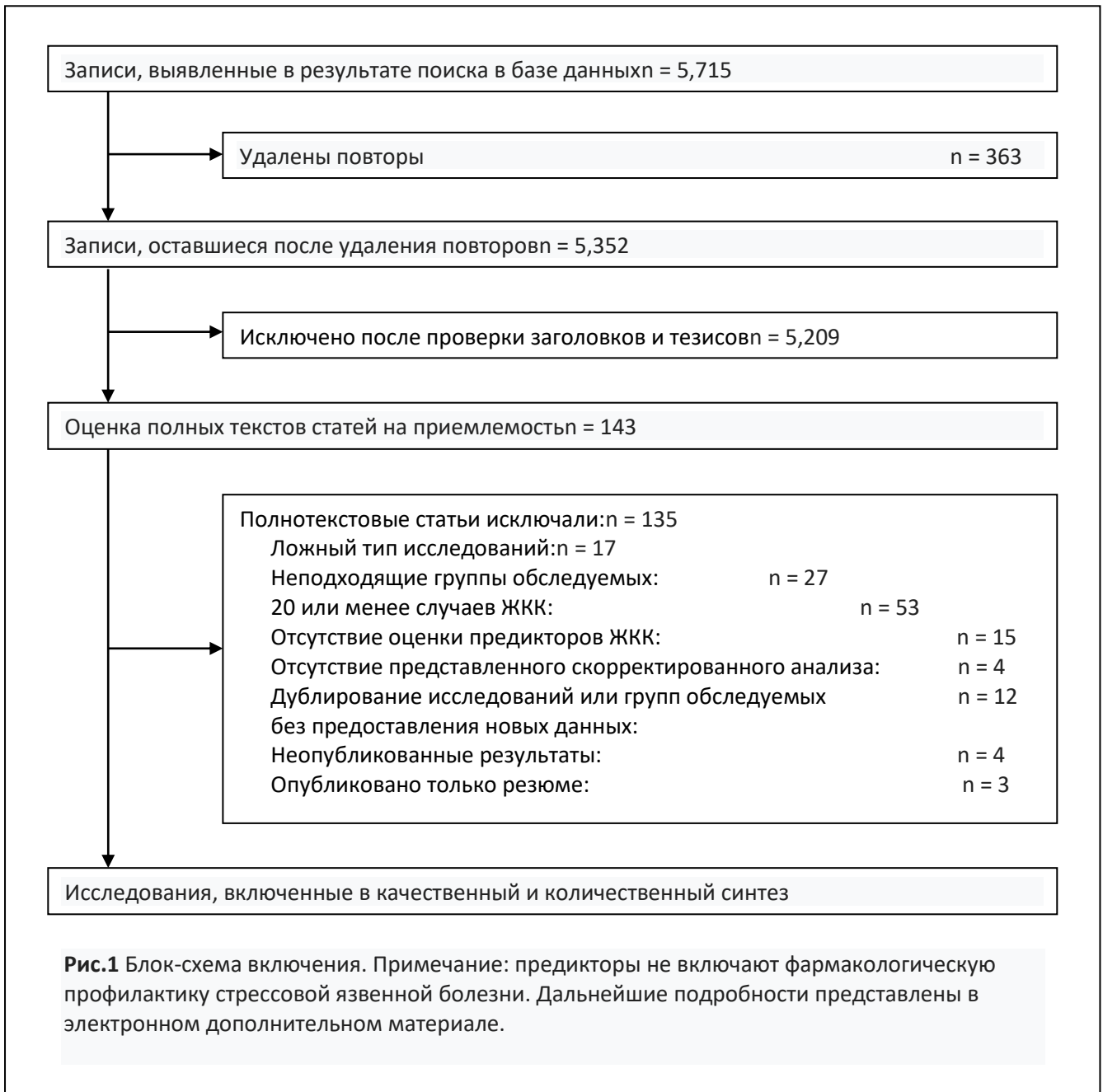
Мы выполнили мета-анализ скорректированных оценок для 12 потенциальных предикторов КЗГ (таблица 2 и рис. 2). Острое повреждение почек было связано со статистически значимым увеличением риска КЗГ (3 исследования [2, 4, 22], 484 случая / 73 379 пациентов, RE 2,38, 95% ДИ 1,07–5,28, умеренная достоверность). Мужской пол также был связан с небольшим увеличением риска КЗГ (2 исследования [4, 22], 451 случай / 71 127 пациентов, RE 1,24, 95% CI 1,03–1,50, низкая достоверность). Влияние механической вентиляции на риск КЗГ осталось неясным (3 исследования [2, 4, 22], 484 случая / 73 379 пациентов, RE 1,93, 95% ДИ 0,57–6,50, очень низкая достоверность).



Когда высокий риск возникновения статистической ошибки был исключен, коагулопатия (2 исследования [2, 4], 60 случаев / 3286 пациентов, RE 4,76, 95% ДИ 2,62–8,63, умеренная достоверность), шок (2 исследования [2, 4], 60 события / 3286 пациентов, RE 2,60, 95% ДИ 1,25–5,42, низкая достоверность) и хронические заболевания печени (1 исследование [4], 27 событий / 1034 пациента, RE 7,64, 95% ДИ 3,32–17,58, умеренная достоверность) были ассоциированы со статистически значимым увеличением риска КЗГ.

95% ДИ для всех оставшихся потенциальных предикторов включали как повышенный, так и пониженный риск КЗГ; достоверность данных была очень низкой, низкой или умеренной для большинства потенциальных предикторов, главным образом из-за несогласованности результатов между исследованиями и косвенность доказательств (таблица 2).

Результаты анализа подгрупп в соответствии с используемыми оценками эффективности представлены в ESM; Эти оценки эффектов весьма неопределенны и их трудно интерпретировать из-за малого количества исследований и совпадения между различиями в показателях эффективности и в соответствии с риском возникновения систематической ошибки в оценке.





**Табл.1** Обзор включенных исследований

| Исследование   | Тип исследования   | Группа   | Профилактика стрессовой язвы  | Определение клинически значимой геморрагии или определение явного желудочно-кишечного кровотечения, если клинически значимая геморрагия не выявлена  | Пациенты/случаи   | Потенциальные предикторы | Общий риск возникновения систематической ошибки |
|----------------|--|--|---|--|---|--------------------------|---|
| Кук и др. [2]  | Предположительная группа, 4 центра в Канаде                              | Хирургические пациенты отделения интенсивной терапии без ЖКК в начале исследования. 48,5% были пациентами кардиохирургии | 30% получали профилактическую терапию язвы  | Явное кровотечение из желудочно-кишечного тракта (гематемезис, свернувшаяся кровь или «кофейная гуща» в содержимом из назогастрального зонда, гематохезия или мелена), осложненное одним из следующих явлений в течение 24 часов после начала кровотечения (при отсутствии других причин): спонтанное уменьшение более чем на 20 мм рт.ст. систолического артериального давления; увеличение частоты сердечных сокращений более чем на 20 ударов в минуту или снижение систолического артериального давления, измеренного в положении сидя, более чем на 10 мм рт.ст. или снижение уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл (1,2 ммоль на литр) и последующая трансфузия, после которой гемоглобин не увеличивался на величину, определяемую как число единиц перелитых минус 2 г/дл | Пациенты: 2252<br>Открытые ЖКК: 100 (4,4%) <sup>е</sup><br>КЗГ: 33 (1,5%) | 10                       | Умеренный                                       |
| Кук и др. [19] | Группа рандомизированного клинического исследования, 16 центров в Канаде | Пациенты отделения интенсивной терапии, которые предположительно будут вентилироваться более 48                          | 100% обследуемых получили профилактику (рандомизированные пациенты из РКИ в соотношении | Открытое ЖКК (кровавая рвота, назогастральный аспират, содержащий кровь или кофейную гущу, мелена или гематохезия) плюс одна из следующих четырех особенностей при отсутствии других   | Пациенты: 1077<br>Открытые ЖКК: 30 (2,8%)<br>КЗГ: 30 (2,8%)               | 2                        | Низкий  |



|                    |  |   |   |   |  |    |           |
|--------------------|--|---|---|---|--|----|-----------|
|                    |  | часов, у которых не было ЖКК, и они не умерли или выписались в течение первых 48 часов  | 1: 1 к (ранитидину или сукральфату)   | причин: а) самопроизвольное снижение систолического или диастолического артериального давления более 20 мм рт. в течение 24 ч после желудочно-кишечного кровотечения; б) увеличение ЧП на 20 ударов в минуту и снижение систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. при ортостатических изменениях; в) снижение гемоглобина на $\geq 2$ г/дл (20 г/л) через 24 часа и переливание 2 единиц эритроцитарной массы в течение 24 часов после кровотечения; или г) отсутствие увеличения Hb после трансфузии, как минимум, на количество перелитых единиц минус 2 г/дл (20 г/л) (то есть, если 8 г/дл [80 г/л] гемоглобина и 4 единицы ЭСК были перелиты, кровотечение будет считаться значимым, если гемоглобин не увеличился на $\geq 2$ г/дл [20 г/л] до 10 г/дл [20 г/л]) |  |    |           |
| Эллисон и др. [20] | Группа рандомизированного контролируемого исследования, 6 центров в Канаде | Хирургические пациенты отделения интенсивной терапии с ожидаемым пребыванием в стационаре более 2 дней и отсутствием ЖКК в начале | 74% обследуемых получили профилактику язвенной болезни  | Не указано<br>Открытое ЖКК определялось, как гематемезис, крованистое отделяемое по желудочному зонду или кровотечение из верхних отделов ЖКТ, требующее трансфузии   | Пациенты: 874<br>Открытое ЖКК: 76 (8,7%)<br>КЗГ: не выявлено | 3  | Умеренный |
| Крэг и др. [4]     | Предполагаемая группа, 97 отделений интенсивной терапии в 11 странах       | Пациенты, экстренно поступившие, в основном из смешанных отделений интенсивной  | 73% получали антисекреторные препараты как минимум один день в отделении интенсивной терапии, 56% - | Клинически значимые кровотечения из ЖКТ: открытое кровотечение (гематемезис, рвота кофейной гущей, мелена, гематокезия или кровавый назогастральный   | Пациенты: 1034<br>Открытое ЖКК: 49 (4,8%)<br>КЗГ: 27 (2,6%)  | 14 | Умеренный |



|                  |   |  |   |   |   |    |         |
|------------------|---|--|---|---|---|----|---------|
|                  |   | терапии без ЖКК на момент поступления  | в день поступления в отделение интенсивной терапии                        | аспират) и как минимум один из следующих признаков в течение 24 часов после явного кровотечения при отсутствии других причин (клинических проявлений): (1) снижение артериального давления на 20 мм рт.ст. или более, (2) начало введения / увеличение объема введения вазопрессоров на 20% или более, (3) снижение гемоглобина не менее чем на 2 г/дл (1,24 ммоль/л), (4) переливание двух или более гемаконов во время кровотечения   |   |    |         |
| Кумар и др. [21] | Ретроспективная когорта, 2 отделения интенсивной терапии в США                | Пациенты отделения интенсивной терапии без ЖКК изначально  | 79% получили терапию профилактики язвы в первые 24 часа нахождения в ОРИТ | Не указано Явное кровотечение из желудочно-кишечного тракта было выявлено с использованием анализа диагнозов и показаний в базе данных эндоскопии; сомнительные события отображены в диаграмме  | Пациенты: 4439<br>Открытые ЖКК: 58 (1,3%)<br>КЗГ: не выявлено | 6  | Высокий |
| Лилли и др. [22] | Ретроспективная когорта из хранилища данных, многопрофильные стационары в США | Пациенты отделения интенсивной терапии с факторами риска возникновения язвы, которые лечились блокаторами H2-гистаминовых рецепторов / ингибиторам и протонной помпы в течение не менее 3 дней в отделении интенсивной терапии и не имели ЖКК изначально или в течение | 100% получили профилактику язвенной болезни в течение не менее 3 дней     | ЖКК и возникновение любого из следующих симптомов: (1) абсолютное снижение систолического кровяного давления по крайней мере на 20 мм рт.ст.; (2) снижение диастолического артериального давления как минимум на 10 мм рт.ст., (3) увеличение частоты сердечных сокращений как минимум на 20 ударов в минуту; или (4) трансфузия эритроцитов. Эпизоды кровотечений из желудочно-кишечного тракта определяли с помощью кода 578 МКБ-9, который охватывал гематемезис, кровь в кале и неуточненное кровотечение. Для определения эпизода кровотечения | Пациенты: 1034<br>Открытые ЖКК: 49 (4,8%)<br>КЗГ: 27 (2,6%)   | 21 | Высокий |



|                    |   |   |  |   |  |    |         |
|--------------------|---|---|--|---|--|----|---------|
|                    |   | первых 3 дней   |  | требовалась только одна запись кода   |  |    |         |
| МакЛарен и др. [5] | Ретроспективная когорта из архива, 71 госпиталь в США | Пациенты вентилировались не менее 24 часов и получали терапию блокаторами H2-гистаминовых рецепторов / ингибиторам и протонной помпы в течение не менее 48 часов, без ЖКК в начале исследования | 100% получали профилактику язвенной болезни в течение не менее 2 дней                          | Не указано ЖКК выявлено через кодирование по МКБ-9  | Пациенты: 35312<br>Открытые ЖКК: 1563 (4,6%)<br>КЗГ: не выявлено | 21 | Высокий |
| Вэй и др. [23]     | Ретроспективная когорта, 12 госпиталей в Китае        | Неврологические пациенты с менее чем 10 баллами по шкале комы Глазго в течение 24 часов после поражения / приема без ЖКК исходно  | 78,8% получали ингибиторы протонной помпы и 9,2% получали блокаторы H2-гистаминовых рецепторов | КЗГ выявлены (ESM), но представлены только 10 случаев и нет данных о связях между потенциальными предикторами и КЗГ. В целом кровотечение из верхней части желудочно-кишечного тракта включало в себя любое явное кровотечение при стрессовых язвах (определяемое как гематемезис), определение крови в назогастральном аспирате, или мелена (гематокезия, наличие крови в каловых массах, имеющей вероятное происхождение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта) с или без клинически значимых осложнений. | Пациенты: 1416<br>Открытые ЖКК: 182 (12,9%)<br>КЗГ: 10 (0,7%)    | 4  | Высокий |

Обзор включенных исследований; подробные характеристики исследования и оценки риска смещения доступны в дополнительном электронном материале (ESM)



**Табл.2 GRADE (GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION, Система классификации и оценки качества рекомендаций) доказательной базы потенциальных предикторов КЗГ**

| Потенциальный предиктор   | Колличество исследований | Оценка качества                           |  |                           |  |            | Эффект              |                  |                                       | Уровень доказательности |
|---|--------------------------|---|--|---------------------------|--|------------|---------------------|------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|   |                          | Риск возникновения систематических ошибок | Несоответственность результатов исследований | Косвенность доказательств | Неточность определения степени эффективности | Публикация | Кол-во исследований | Кол-во пациентов | Оценка достоверности эффекта (ДИ 95%) |                         |
| Клинически значимая желудочно-кишечная геморрагия - все исследования независимо от риска возникновения систематической ошибки |                          |   |  |                           |  |            |                     |                  |                                       |                         |
| Искусственная вентиляция  | 3                        | Незначительный                            | Значительный                                 | Незначительный            | Очень значительный <sup>b</sup>              | Нет        | 484                 | 73,379           | 1,93 (0,57-6,50)                      | Очень низкий            |
| Коагулопатия  | 3                        | Незначительный                            | Значительный                                 | Незначительный            | Значительный                                 | Нет        | 484                 | 73,379           | 2.82 (0.94–8.50)                      | Низкий                  |
| Шок   | 3                        | Незначительный                            | Незначительный                               | Значительный              | Значительный                                 | Нет        | 484                 | 73,379           | 1.70 (0.91–3.17)                      | Низкий                  |
| Сепсис  | 2                        | Незначительный                            | Незначительный                               | Незначительный            | Очень значительный                           | Нет        | 457                 | 72,345           | 1.20 (0.69–2.07)                      | Низкий                  |
| Острая печеночная недостаточность   | 2                        | Незначительный <sup>d</sup>               | Незначительный                               | Незначительный            | Значительный                                 | Нет        | 457                 | 72,345           | 1.36 (0.85–2.18)                      | Умеренный               |
| Хроническая   | 2                        | Незначительный                            | Значительный                                 | Незначительный            | Очень значительный                           | Нет        | 451                 | 71,127           | 3.16 (0.59–                           | Очень низкий            |





|   |   |                    |                |                |                    |     |     |        |                   |              |
|---|---|--------------------|----------------|----------------|--------------------|-----|-----|--------|-------------------|--------------|
| болезнь печени  |   |                    |                | й              | тельный            |     |     |        | 16.90)            |              |
| Острая почечная недостаточность   | 3 | Незначительный     | Незначительный | Значительный   | Незначительный     | Нет | 484 | 73,379 | 2.38 (1.07–5.28)  | Умеренный    |
| Энтеральное питание   | 2 | Незначительный     | Значительный   | Незначительный | Очень значительный | Нет | 454 | 71,170 | 0.63 (0.17–2.37)  | Очень низкий |
| Прием стероидов / иммуносупрессоров   | 3 | Незначительный     | Незначительный | Незначительный | Значительный       | Нет | 484 | 73,379 | 1.18 (0.82–1.70)  | Умеренный    |
| Прием антикоагулянтов   | 3 | Очень значительный | Незначительный | Незначительный | Значительный       | Нет | 484 | 73,379 | 0.89 (0.69–1.15)  | Очень низкий |
| Рак   | 2 | Незначительный     | Незначительный | Незначительный | Значительный       | Нет | 451 | 71,127 | 1.29 (0.94–1.78)  | Умеренный    |
| Мужской пол   | 2 | Очень значительный | Незначительный | Незначительный | Незначительный     | Нет | 451 | 71,127 | 1.24 (1.03–1.50)  | Низкий       |
| Клинически значимая желудочно-кишечная геморрагия – только умеренно-низкая степень риска возникновения систематической ошибки |   |                    |                |                |                    |     |     |        |                   |              |
| Искусственная вентиляция  | 2 | Незначительный     | Значительный   | Незначительный | Очень значительный | Нет | 60  | 3286   | 4.09 (0.37–45.67) | Очень низкий |
| Коагулопатия  | 2 | Незначительный     | Незначительный | Незначительный | Значительный       | Нет | 60  | 3286   | 4.76 (2.62–8.63)  | Умеренный    |
| Шок   | 2 | Незначительный     | Незначительный | Значительный   | Значительный       | Нет | 60  | 3286   | 2.60 (1.25–5.42)  | Низкий       |
| Сепсис  | 1 | Незначительный     | Незначительный | Незначительный | Очень              | Нет | 33  | 2252   | 2.00              | Низкий       |



|  |   |                    |                    |                        |                               |     |    |      |                          |               |
|--|---|--------------------|--------------------|------------------------|-------------------------------|-----|----|------|--------------------------|---------------|
|  |   | льный              | ельный             | ельны<br>й             | значи<br>тельн<br>ый          |     |    |      | (0.74–<br>5.37)          |               |
| Острая<br>печеночна<br>я<br>недостато<br>чность  | 1 | Незначите<br>льный | Незначит<br>ельный | Незначи<br>тельны<br>й | Очень<br>значи<br>тельн<br>ый | Нет | 33 | 2252 | 1.60<br>(0.70–<br>3.67)  | Низкий        |
| Хроническ<br>ая<br>болезнь<br>печени             | 1 | Незначите<br>льный | Незначит<br>ельный | Незначи<br>тельны<br>й | Значи<br>тельн<br>ый          | Нет | 27 | 1034 | 7.64<br>(3.32–<br>17.58) | Умерен<br>ный |
| Острая<br>почечная<br>недостато<br>чность        | 2 | Незначите<br>льный | Незначит<br>ельный | Значите<br>льный       | Значи<br>тельн<br>ый          | Нет | 60 | 3286 | 3.26<br>(0.78–<br>13.63) | Низкий        |
| Энтеральн<br>ое<br>питание                       | 1 | Незначите<br>льный | Незначит<br>ельный | Незначи<br>тельны<br>й | Значи<br>тельн<br>ый          | Нет | 30 | 1077 | 0.30<br>(0.13–<br>0.68)  | Умерен<br>ный |
| Прием<br>стероидов<br>/<br>иммуносу<br>прессоров | 2 | Незначите<br>льный | Незначит<br>ельный | Незначи<br>тельны<br>й | Очень<br>значи<br>тельн<br>ый | Нет | 60 | 3286 | 1.39<br>(0.71–<br>2.71)  | Низкий        |
| Прием<br>антикоагу<br>лянтов                     | 2 | Незначите<br>льный | Незначит<br>ельный | Незначи<br>тельны<br>й | Очень<br>значи<br>тельн<br>ый | Нет | 60 | 3286 | 1.42<br>(0.65–<br>3.10)  | Низкий        |
| Рак  | 1 | Незначите<br>льный | Незначит<br>ельный | Незначи<br>тельны<br>й | Очень<br>значи<br>тельн<br>ый | Нет | 27 | 1034 | 1.36<br>(0.28–<br>6.54)  | Низкий        |
| Мужской<br>пол                                   | 1 | Незначите<br>льный | Незначит<br>ельный | Незначи<br>тельны<br>й | Очень<br>значи<br>тельн<br>ый | Нет | 27 | 1034 | 0.85<br>(0.39–<br>1.87)  | Низкий        |



**Табл.3 Система классификации и оценки качества рекомендаций доказательной базы потенциальных предикторов**

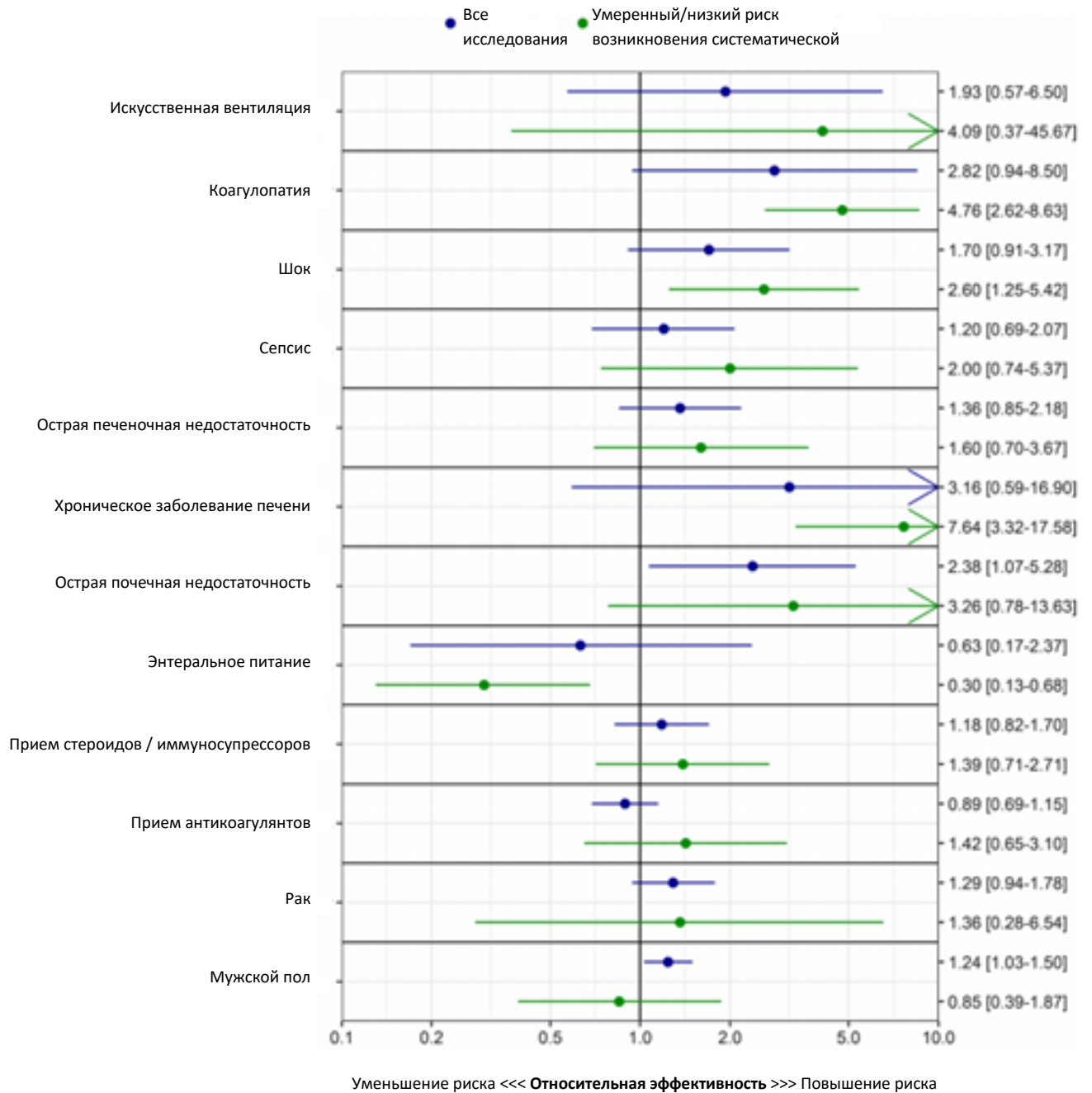
| Потенциальный предиктор   | Количество исследований | Оценка качества                           |   |                           |  |                         | Эффект         |                  |  | Уровень доказательности |
|---|-------------------------|---|---|---------------------------|--|-------------------------|----------------|------------------|--|-------------------------|
|   |                         | Риск возникновения систематических ошибок | Несоответственность результатов в исследованиях | Косвенность доказательств | Неточность определения степени и эффективности | Публикационное смещение | Кол-во случаев | Кол-во пациентов | Оценка положительного эффекта (ДИ 95%) |                         |
| Явное ЖКК - все исследования независимо от риска возникновения системной ошибки |                         |   |   |                           |  |                         |                |                  |  |                         |
| Искусственная вентиляция  | 5                       | Значительный                              | Значительный                                    | Незначительный            | Очень значительный                             | Нет                     | 746            | 79,234           | 1,11 (0,64-1,91)                       | Очень низкий            |
| Коагулопатия  | 4                       | Незначительный                            | Значительный                                    | Незначительный            | Незначительный                                 | Нет                     | 2069           | 108,691          | 2.13 (1,31-3,45)                       | Умеренный               |
| Шок   | 4                       | Значительный                              | Незначительный                                  | Значительный              | Незначительный                                 | Нет                     | 2069           | 108,691          | 1.34 (1.03-1.74)                       | Низкий                  |
| Сепсис  | 3                       | Значительный                              | Незначительный                                  | Незначительный            | Незначительный                                 | Нет                     | 2020           | 107,657          | 1.16 (1.02-1.32)                       | Умеренный               |
| Острая печеночная недостаточность   | 4                       | Незначительный                            | Значительный                                    | Незначительный            | Незначительный                                 | Нет                     | 2096           | 108,53           | 1.76 (1.13-2.74)                       | Умеренный               |
| Хроническая болезнь печени  | 3                       | Значительный                              | Незначительный                                  | Незначительный            | Незначительный                                 | Нет                     | 2036           | 106,439          | 2.16 (1.25-3.71)                       | Умеренный               |
| Острая почечная недостаточность   | 4                       | Незначительный <sup>d</sup>               | Значительный                                    | Незначительный            | Незначительный                                 | Нет                     | 2069           | 108,691          | 1.90 (1.20-3.02)                       | Умеренный               |
| Хроническая почечная недостаточность  | 3                       | Значительный                              | Незначительный                                  | Незначительный            | Очень значительный                             | Нет                     | 1764           | 37,762           | 1.01 (0.58-1.75)                       | Очень низкий            |
| Прием стероидов / иммуносупрессоров   | 3                       | Незначительный                            | Незначительный                                  | Незначительный            | Значительный                                   | Нет                     | 506            | 73,379           | 1.23 (0.86-1.75)                       | Умеренный               |
| Трансплантаты   | 2                       | Очень значительный                        | Незначительный                                  | Незначительный            | Значительный                                   | Нет                     | 1596           | 37,564           | 1.61 (0.80-3.24)                       | Умеренный               |
| Прием антикоагулянтов   | 5                       | Очень значительный                        | Незначительный                                  | Незначительный            | Значительный                                   | Нет                     | 2251           | 110,107          | 0.87 (0.60-1.26)                       | Очень низкий            |
| Антитромбоцитарная терапия  | 2                       | Очень значительный                        | Очень значительный                              | Незначительный            | Очень значительный                             | Нет                     | 1987           | 105,405          | 1.00 (0.57-1.75)                       | Очень низкий            |
| Рак   | 3                       | Незначительный                            | Очень значительный                              | Незначительный            | Очень значительный                             | Нет                     | 549            | 72,001           | 0.98 (0.37-2.61)                       | Очень низкий            |



|   |   |                    |                |                           |                    |     |      |         |                   |              |
|---|---|--------------------|----------------|---------------------------|--------------------|-----|------|---------|-------------------|--------------|
| Мужской пол   | 4 | Очень значительный | Незначительный | Незначительный            | Незначительный     | Нет | 2094 | 110,878 | 1.18 (1.07–1.31)  | Низкий       |
| Острый инфаркт миокарда   | 2 | Очень значительный | Незначительный | Незначительный            | Незначительный     | Нет | 1987 | 105,405 | 1.65 (1.41–1.93)  | Низкий       |
| Сердечная недостаточность   | 2 | Незначительный     | Незначительный | Незначительный            | Значительный       | Нет | 1612 | 36,346  | 1.09 (0.96–1.24)  | Умеренный    |
| Терапия с применением НПВС / Ацетилсалициловой кислотой                         | 2 | Значительный       | Незначительный | Незначительный            | Очень значительный | Нет | 473  | 71,127  | 0.86 (0.48–1.55)  | Очень низкий |
| Тромболизис   | 2 | Очень значительный | Незначительный | Незначительный            | Значительный       | Нет | 473  | 71,127  | 0.87 (0.62–1.23)  | Очень низкий |
| Неврологическая дисфункция  | 2 | Очень значительный | Незначительный | Незначительный            | Значительный       | Нет | 1987 | 105,405 | 1.11 (0.97–1.28)  | Очень низкий |
| Травма / хир. Вмешательство   | 2 | Очень значительный | Значительный   | Незначительный            | Очень значительный | Нет | 1987 | 105,405 | 0.74 (0.31–1.76)  | Очень низкий |
| Предшествующая язва или ЖКК из верхних отделов ЖКТ                              | 2 | Очень значительный | Значительный   | Незначительный            | Очень значительный | Нет | 1745 | 36,728  | 0.31 (0.03–3.05)  | Очень низкий |
| Явное ЖКК – только умеренно-низкая степень риска возникновения системной ошибки |   |                    |                |                           |                    |     |      |         |                   |              |
| Искусственная вентиляция  | 2 | Незначительный     | Значительный   | Незначительный            | Очень значительный | Нет | 82   | 3286    | 4.24 (0.43–42.09) | Очень низкий |
| Коагулопатия  | 2 | Незначительный     | Незначительный | Незначительный            | Значительный       | Нет | 82   | 3286    | 4.14 (2.49–6.90)  | Умеренный    |
| Шок   | 2 | Незначительный     | Незначительный | Значительный <sup>h</sup> | Значительный       | Нет | 82   | 3286    | 2.56 (1.44–4.54)  | Низкий       |
| Сепсис  | 1 | Незначительный     | Незначительный | Незначительный            | Очень значительный | Нет | 33   | 2252    | 2.00 (0.74–5.37)  | Низкий       |
| Острая печеночная недостаточность   | 2 | Незначительный     | Незначительный | Незначительный            | Значительный       | Нет | 109  | 3126    | 3.10 (0.77–12.51) | Умеренный    |
| Хроническая болезнь печени  | 1 | Незначительный     | Незначительный | Незначительный            | Значительный       | Нет | 49   | 1034    | 4.51 (2.30–8.85)  | Умеренный    |
| Острая почечная недостаточность   | 2 | Незначительный     | Значительный   | Незначительный            | Значительный       | Нет | 82   | 3286    | 3.46 (0.78–15.41) | Низкий       |
| Хроническая почечная  | 1 | Незначительный     | Незначительный | Незначительный            | Очень значит       | Нет | 49   | 1034    | 1.94 (0.72–       | Низкий       |



|   |   |                |                    |                |                     |     |     |      |                   |              |
|---|---|----------------|--------------------|----------------|---------------------|-----|-----|------|-------------------|--------------|
| недостаточность   |   |                |                    |                | ельный <sup>b</sup> |     |     |      | 5.24)             |              |
| Прием стероидов / иммуносупрессоров                     | 2 | Незначительный | Незначительный     | Незначительный | Значительный        | Нет | 82  | 3286 | 1.52 (0.83–2.76)  | Умеренный    |
| Трансплантаты   | 1 | Незначительный | Незначительный     | Незначительный | Очень значительный  | Нет | 33  | 2252 | 1.50 (0.57–3.95)  | Низкий       |
| Прием антикоагулянтов                                   | 2 | Незначительный | Незначительный     | Незначительный | Значительный        | Нет | 82  | 3286 | 1.79 (0.93–3.44)  | Умеренный    |
| Рак   | 2 | Незначительный | Очень значительный | Незначительный | Очень значительный  | Нет | 125 | 1908 | 0.83 (0.11–6.13)  | Очень низкий |
| Мужской пол   | 1 | Незначительный | Незначительный     | Незначительный | Очень значительный  | Нет | 49  | 1034 | 0.80 (0.44–1.45)  | Низкий       |
| Сердечная недостаточность                               | 1 | Незначительный | Незначительный     | Незначительный | Очень значительный  | Нет | 49  | 1034 | 1.15 (0.37–3.58)  | Низкий       |
| Терапия с применением НПВС / Ацетилсалициловой кислотой | 1 | Незначительный | Незначительный     | Незначительный | Очень значительный  | Нет | 49  | 1034 | 0.41 (0.10–1.73)  | Низкий       |
| Тромболизис   | 1 | Незначительный | Незначительный     | Незначительный | Очень значительный  | Нет | 49  | 1034 | 1.49 (0.17–12.98) | Низкий       |



**Рис.2** Обзор потенциальных предикторов клинически значимого ЖКК. На этом рисунке представлены все относительные эффекты (точки) с 95% доверительным интервалом (горизонтальные линии) для всех включенных потенциальных предикторов клинически значимого желудочно-кишечного кровотечения. Стрелки указывают на значения за пределами графика (доверительный интервал 95% меньше 0,1 или больше 10,0). Точечные оценки и 95% доверительные интервалы (в квадратных скобках) представлены в правой части графика. Дополнительные подробности можно найти в Таблице 2 и в электронном дополнительном материале (ESM), где также можно найти аналогичный показатель для явного ЖКК.



## Предикторы открытого кровотечения из ЖКТ

Мы провели мета-анализ скорректированных оценок для 21 потенциального предиктора явного кровотечения из желудочно-кишечного тракта (таблица 3 и рисунок S1 в ESM); 8 предикторов были связаны со статистически значимым увеличением риска явного кровотечения из желудочно-кишечного тракта: коагулопатия (4 исследования [2, 4, 5, 22], 2069 случаев / 108 691 пациент, RE 2,13, 95% ДИ 1,31–3,45, умеренная достоверность), шок (4 исследования [2, 4, 5, 22], 2069 случаев / 108 691 пациент, RE 1,34, 95% ДИ 1,03–1,74, низкая достоверность), сепсис (3 исследования [2, 5, 22], 2020 события / 107 657 пациентов, RE 1,16, 95% ДИ 1,02–1,32, умеренная достоверность), острая печеночная недостаточность (4 исследования [2, 5, 20, 22], 2096 случаев / 108 531 пациент, RE 1,76, 95% ДИ 1,13–2,74, умеренная достоверность), хронические заболевания печени (3 исследования [4, 5, 22], 2036 случаев / 106 439 пациентов, RE 2,16, 95% ДИ 1,25–3,71, умеренная достоверность), острая почечная недостаточность (4 исследования [2, 4, 5, 22], 2069 случаев / 108 691 пациента, RE 1,90, 95% ДИ 1,20–3,02, умеренная достоверность), мужской пол (4 исследования [4, 5, 21, 22], 2094 случая / 110 878 пациентов, RE 1,18, 95% ДИ 1,07–1,31, низкая достоверность) и острый инфаркт миокарда (2 исследования [5, 22], 1987 событий / 105,405 пациентов, RE 1,65, 95% ДИ 1,41–1,93, низкая достоверность). Эффект искусственной вентиляции легких остался неясным (5 исследований [2, 4, 21–23], 764 случая / 79 234 пациента, RE 1,11, 95% ДИ 0,64–1,91, очень низкая достоверность).

Когда исследования с высоким риском возникновения систематической ошибки были исключены, коагулопатия (2 исследования [2, 4], 82 случая / 3286 пациентов, RE 4,14, 95% ДИ 2,69–6,90, умеренная достоверность), шок (2 исследования [2, 4], 82 события / 3286 пациентов, RE 2,56, 95% ДИ 1,44–4,54, низкая достоверность) и хронические заболевания печени (1 исследование [4], 49 случаев / 1034 пациента, RE 4,51, 95% ДИ 2,30–8,85, умеренная достоверность) были статистически значимо связаны с явным ЖКК.

95% ДИ для всех оставшихся потенциальных предикторов включал как повышенный, так и пониженный риск явного ЖКК; достоверность данных была очень низкой, низкой или умеренной для большинства потенциальных предикторов, в первую очередь из-за риска возникновения систематической ошибки, несогласованности результатов между исследованиями и косвенности доказательств (таблица 3).



Интерпретация результатов анализа подгрупп по оценкам эффективности была неопределенной по тем же причинам, что и для КЗГ (ESM).

### **Предикторы, не включенные в мета-анализ**

Потенциальные предикторы, не подвергнутые мета-анализу, представлены в Таблице S9 в ESM. Возраст был связан с повышенным риском явных ЖКК в 1 исследовании [5], но не во всех остальных [4, 21, 22]. Повышение креатинина ассоциировано с повышенным риском КЗГ и явного ЖКК в 2 исследованиях [19, 21], а тромбоцитопения была связана со снижением риска КЗГ в 1 исследовании [5], в то время как в другом исследовании не наблюдалось никакого влияния на явное кровотечение из желудочно-кишечного тракта [22].

### **Обсуждение**

Насколько нам известно, это первый систематический обзор и мета-анализ, представляющий обзор предикторов СІВ и явного кровотечения из желудочно-кишечного тракта у взрослых пациентов ОИТ и помочь клиницистам, разработчикам руководств и исследователям в выявлении взрослых пациентов ОРИТ, которым профилактика стрессовых язв принесет максимальный эффект.

Первое крупное исследование предикторов КЗГ у взрослых пациентов ОРИТ, опубликованное 25 лет назад, выявило 2 независимых предиктора: искусственную вентиляцию легких (более 48 часов) и коагулопатию [2], которые с тех пор были выделены в качестве ведущих предикторов [3]. В этом систематическом обзоре мы не обнаружили четкой связи между искусственной вентиляцией легких и КЗГ или явным ЖКК. Это может быть объяснено использованием протективной вентиляции (более низкие давление и дыхательный объем) в условиях современной практики интенсивной терапии по сравнению с десятилетиями назад [26, 27]. Можно также предположить, что результаты неясны из-за разницы в определении предиктора (в первую очередь связанных с длительностью искусственной вентиляции легких) или различий в популяции, поскольку почти половина пациентов, включенных в вышеупомянутое исследование, были кардиохирургическими [2].

Мы обнаружили, что коагулопатия была предиктором КЗГ при умеренно-низком риске возникновения систематической ошибки и явном желудочно-кишечном кровотечении независимо от риска возникновения систематической ошибки.





Коагулопатия была определена с использованием биохимических переменных в двух исследованиях (тромбоциты  $<50000/\text{мм}^3$  или МНО  $>1,5$  в обоих исследованиях [2, 4] или АЧТВ в 2 раза больше референсных значений в одном исследовании [2]) и с использованием кодов МКБ -9 в двух исследованиях [5, 22]. Энтеральное питание также упоминалось как возможный защитный фактор [3]. Хотя энтеральное питание было связано со снижением риска КЗГ в 1 исследовании, не связанном с высоким риском возникновения системной ошибки [19], объединенная оценка (RE 0,63, 95% ДИ 0,17–2,37) предполагает, что этот эффект неясен.

Острая почечная недостаточность была ассоциирована с повышенным риском КЗГ и явным ЖКК в исследованиях, независимо от риска наличия систематической ошибки. Острая почечная недостаточность была определена путем биохимического анализа и олигурии в 1 исследовании [2] (клиренс креатинина  $<40$  мл/мин, диурез  $<500$  мл/день или креатинин  $>2,8$  мг/дл [248 мкмоль/л]) в качестве состояния потребности в заместительной почечной терапии в первый день в 1 исследовании [4] и в соответствии с МКБ-9 в двух исследованиях [5, 22]. Дополнительно выявленными предикторами явного ЖКК являлись шок, сепсис, острая печеночная недостаточность, хроническое заболевание печени и острый инфаркт миокарда. Выявленные предикторы (кроме мужского пола) связаны с тяжестью заболевания и вовлечены в механизмы, которые, как предполагается, приводят к ЖКК у тяжелобольных, являясь физиологическими стрессорами или снижая перфузионную или гемостатическую компетентность [3].

Наконец, наши результаты показывают, что мужской пол может быть предиктором обоих результатов, но это может быть случайным открытием, а точечная оценка из 1 исследования, не подверженного высокому риску возникновения систематической ошибки [4], указывает на сниженный, хотя и неопределенный риск у мужчин.

Важно подчеркнуть, что некоторые анализы для явного кровотечения из ЖКТ включали почти в четыре раза больше случаев, чем соответствующие анализы для КЗГ, что приводит к более точным оценкам и, таким образом, более статистически значимым предикторам, чем для КЗГ.

Результаты этого систематического обзора и мета-анализа могут оказаться полезными по нескольким причинам. Во-первых, выявление пациентов с риском КЗГ и явным ЖКК может помочь клиницистам рассмотреть, выявить и предотвратить кровотечение из ЖКТ, что может улучшить исходы. Во-вторых, поскольку текущие знания о потенциальных неблагоприятных эффектах SUP неопределенны [7, 8, 28], это может



помочь клиницистам направить внимание на пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают положительный эффект. Однако клиническая применимость этих результатов в некоторой степени затруднена в связи с тем, что большинство имеющихся данных поступило от пациентов, получавших SUP, и следует подчеркнуть, что предикторы КЗГ и явного кровотечения из ЖКТ могут отличаться у пациентов, не получающих SUP.

Будущие исследования по этой теме необходимы, в том числе исследования, проводимые в группах населения, не принимавших SUP, или, в качестве альтернативы, после поправки на использование SUP. Все включенные исследования оценивали отдельных потенциальных предикторов; тем не менее, совокупный риск подвергнуться воздействию нескольких предикторов или специфических комбинаций предикторов также может быть важным [29]. Оценка влияния совокупности предикторов и тяжести заболевания на риск КЗГ и явного ЖКК может быть полезной в качестве образцов клинических предикторов [30].

### **Сильные и слабые стороны этого обзора**

Этот систематический обзор имеет несколько сильных сторон. Во-первых, мы провели комплексный и систематический обзор литературы без языковых или временных ограничений. Во-вторых, наш обзор был проведен в соответствии с недавними рекомендациями для систематических обзоров прогностических факторов [9], и отбор исследований, извлечение данных, оценки риска возникновения систематических ошибок и оценки достоверности доказательств были выполнены независимо и дублировано с использованием QUIPS и GRADE [12, 14]. В-третьих, мы включили все потенциальные предикторы, оцененные по крайней мере в 2 исследованиях, и когда мета-анализ не был уместен, мы представляли качественные результаты. В-четвертых, мы исключили исследования с 20 или менее событиями. Хотя это привело к исключению 53 исследований (из которых значительная часть соответствовала множественным критериям исключения), это также повысило достоверность представленных оценок, поскольку исследования с небольшим числом событий дают неточные оценки и имеют высокий риск случайных результатов [31].

Наш обзор также имеет ограничения. Во-первых, оцениваемые группы населения и потенциальные предикторы были неоднородными, что может повлиять на интерпретацию и обобщенность результатов. Во-вторых, поскольку мы включили только скорректированные оценки, существенные различия в используемых



аналитических стратегиях и корректировках могли повлиять на результаты. Это общее ограничение в мета-анализе прогностических факторов, и его трудно избежать. Несмотря на это препятствие, рекомендуется в первую очередь сосредоточиться на скорректированных оценках [9]. В-третьих, 3 исследования, презентующие потенциальных предикторов нашего вторичного исхода (явное ЖКК), возможно, не имели окончательных исходов и полноценных определений; 1 исследование включало небольшую долю кровотечений из более низкого уровня желудочно-кишечного тракта [21], а в 2 исследованиях несколько событий произошло вскоре после выписки из ОРИТ [5, 23] (подробности в ESM). В-четвертых, доказательная база была скудной, и в некоторые анализы было включено несколько событий, что влияет на достоверность доказательств из-за неточности. В-пятых, мы провели мета-анализ различных ОЭ (отношение рисков [HRs] и отношение шансов [ORs]), которые могли повлиять на обобщенные оценки [9]. В соответствии с рекомендациями [9], мы представили отдельные обобщенные результаты в соответствии с используемой оценкой эффективности, но там, где присутствовали различия, было невозможно определить, было ли это связано с истинной неоднородностью или различиями в используемых показателях эффективности. В-шестых, мы не оценивали различия абсолютного риска для каждого потенциального предиктора. Это не было сделано из-за нескольких усложняющих факторов, в том числе из-за различия использованных оценок эффективности, разных показателей частоты событий во включенных исследованиях и отсутствия базовых оценок рисков в популяции без каких-либо предикторов, так как у большинства пациентов ОРИТ будет один или больше потенциальных предикторов. Следовательно, клиницисты и разработчики руководств должны будут оценить различия абсолютного риска на основе этих результатов и оцененных базовых рисков в группах населения, представляющих интерес. В-седьмых, существует риск случайных результатов из-за низкой частоты событий и большого количества проведенных анализов. Наконец, этот обзор был проведен в сжатые сроки с целью информирования о разработке руководства по использованию SUP; следовательно, мы не зарегистрировали обзор в PROSPERO и не опубликовали протокол до его проведения.



## Выводы

В этом систематическом обзоре и мета-анализе потенциальных предикторов кровотечений из желудочно-кишечного тракта у взрослых пациентов ОРИТ мы оценивали 12 и 21 потенциальных предикторов КЗГ и явных ЖКК соответственно. Острая почечная недостаточность, коагулопатия, шок и хронические болезни печени были связаны с повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения. Эти результаты могут помочь клиницистам, разработчикам руководств и исследователям в выявлении пациентов с высоким риском, которые с наибольшей вероятностью получат благоприятный исход от профилактической антисекреторной терапии.

### Литература

1. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD et al (2001) The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 5:368–375
2. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al (1994) Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 330:377–381
3. Cook D, Guyatt G (2018) Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. *N Engl J Med* 378:2506–2516
4. Krag M, Perner A, Wetterslev J et al (2015) Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 41:833–845
5. MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR (2014) Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med* 174:564–574
6. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML et al (2010) Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 153:378–386
7. Krag M, Marker S, Perner A et al (2018) Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 379:2199–2208
8. Barbateskovic M, Marker S, Granholm A et al (2019) Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamin-2 receptor antagonists in adult intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 45:143–158
9. Riley RD, Moons KGM, Snell KIE et al (2019) A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *BMJ* 364:k4597
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 339:b2535
11. Walpole SC (2019) Including papers in languages other than English in systematic reviews: important, feasible, yet often omitted. *J Clin Epidemiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.03.004>
12. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C (2013) Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 158:280–286
13. Foroutan F, Guyatt GH, O'Brien K et al (2016) Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies. *BMJ* 354:i5065
14. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M et al (2015) Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ* 350:h870
15. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, Schmid CH, Olkin I (2006) The case of the misleading funnel plot. *BMJ* 333:597–600
16. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E et al (2018) Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 44:1–11



17. Higgins JPT, Green S (eds) (2011) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org>
18. Altman DG, Bland JM (2011) How to obtain the confidence interval from a P value. *BMJ* 343:d2090
19. Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J (1999) Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 27:2812–2817
20. Ellison RT, Perez-Perez G, Welsh CH et al (1996) Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in intensive care unit patients: role of helicobacter pylori. Federal hyperimmune immunoglobulin therapy study group. *Crit Care Med* 24:1974–1981
21. Kumar S, Ramos C, Garcia-Carrasquillo RJ, Green PH, Lebwohl B (2017) Incidence and risk factors for gastrointestinal bleeding among patients admitted to medical intensive care units. *Frontline Gastroenterol* 8(1):67–173
22. Lilly CM, Aljawadi M, Badawi O et al (2018) Comparative effectiveness of proton pump inhibitors vs histamine type 2 receptor blockers for preventing clinically important gastrointestinal bleeding during intensive care: a population-based study. *Chest* 154:557–566
23. Wei J, Jiang R, Li L et al (2019) Stress-related upper gastrointestinal bleeding in adult neurocritical care patients: a Chinese multicenter, retrospective study. *Curr Med Res Opin* 35:181–187
24. Cook D, Guyatt G, Marshall J et al (1998) A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 338:791–797
25. Donta ST, Peduzzi P, Cross AS et al (1996) Immunoprophylaxis against klebsiella and pseudomonas aeruginosa infections. The Federal Hyperimmune Immunoglobulin Trial Study Group. *J Infect Dis* 174:537–543
26. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA et al (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–1308
27. Petrucci N, De Feo C (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003844.pub4>
28. Marker S, Perner A, Wetterslev J et al (2019) Pantoprazole prophylaxis in ICU patients with high severity of disease: a post hoc analysis of the placebo-controlled SUP-ICU trial. *Intensive Care Med* 45:609–618
29. Iwashyna TJ, Burke JF, Sussman JB, Prescott HC, Hayward RA, Angus DC (2015) Implications of heterogeneity of treatment effect for reporting and analysis of randomized trials in critical care. *Am J Respir Crit Care Med* 192:1045–1051
30. Labarère J, Bertrand R, Fine MJ (2014) How to derive and validate clinical prediction models for use in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 40:513–527
31. Vetter TR, Mascha EJ (2017) Bias, confounding, and interaction: lions and tigers, and bears, oh my! *Anesth Analg* 125:1042–1048

## Электронный дополнительный материал

Онлайн-версия этой статьи (<https://doi.org/10.1007/s00134-019-05751-6>) содержит дополнительные материалы, доступные для авторизованных пользователей.