

*На правах рукописи*

**СУВОРОВ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОБОДНОЙ ЯЗВЫ  
В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ**

**3.1.9. – Хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

**Волгоград – 2022 г**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Панин Станислав Игоревич**

**Научный консультант:**

кандидат медицинских наук, доцент

**Коваленко Надежда Витальевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Мустафин Роберт Дамерович**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии с курсом эндоскопии Института ДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Тимербулатов Шамиль Вилевич**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_ ч. на заседании Диссертационного совета 21.2.005.03 по присуждению ученой степени (доктора) кандидата медицинских наук при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1), а также на сайте: [http:// www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru).

Автореферат разослан "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2023 г.

Учёный секретарь Диссертационного совета 21.2.005.03

доктор медицинских наук, профессор

**Вейсгейм Людмила Дмитриевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Актуальность изучения особенностей диагностики и лечения прободной язвы (ПЯ) желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации обусловлена сохраняющейся высокой госпитальной (12,11-13,23%) и послеоперационной (10,77-11,4%) летальностью (Ревишвили А.Ш. и соавт., 2021). Среди больных с сопутствующими заболеваниями и возрастных пациентов летальность на постоперационном этапе достигает 40-50%, а частота послеоперационных осложнений – 50-66% (Мухин А.С. и соавт., 2018; Сажин А.В. и соавт., 2020).

Отдельным аспектом при изучении прободной язвы является проблема прогнозирования результатов её хирургического лечения (Тимербулатов Ш.В. и соавт. 2017; Мустафин Р.Д., 2017). К наиболее изученным и отчасти внедренным в клиническую практику относятся шкалы Воеу, POMPP, PULP, Hacettepe, Jabalpur, m-Воеу (Сажин А.В. и соавт., 2020). Однако универсальной системы прогноза при прободной язве не существует, что связано с гетерогенностью пациентов, этногеографическими, социально-экономическими различиями и методологической неоднородностью проводимых исследований (Сажин А.В. и соавт., 2020). В части прогнозов сопутствующие заболевания у пациентов с прободной язвой вообще не рассматриваются, а изучения и прогнозирования результатов лечения прободной язвы в условиях стратификации больных по уровням коморбидности в отечественной и иностранной литературе мы не обнаружили. При этом с увеличением количества сочетанных заболеваний изменяется прогноз, возрастают затраты на лечение, детерминируя социально-экономическую значимость коморбидности (Оганов Р.Г. и соавт., 2019).

Коморбидность — любая отдельная нозологическая форма/единица, существовавшая, имеющаяся или которая может появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента (Оганов Р.Г. и соавт., 2019). В диссертационном исследовании прободная язва рассматривается как основное заболевание, а остальные нозологии - в качестве факторов, оценить степень влияния которых на исход лечения мы и планировали. Подобный подход не противоречит основным постулатам теории коморбидности в медицине. С учетом классификаций, принятых в Российской Федерации, в диссертации рассматривается хронологическая коморбидность (временное совпадение у пациента двух и более заболеваний), которая также может быть отнесена к нейтропии или случайному сочетанию болезней (Оганов Р.Г. и соавт., 2019).

Особое малоизученное место среди коморбидных нозологий у больных с прободной язвой представляют онкологические заболевания. Последние осложняют течение болезни при любой хирургической патологии. При этом в ежегодных аналитических отчётах в нашей стране и за

границей нет данных о частоте возникновения, особенностях течения и результатах лечения ПЯ у онкологических пациентов (Каприн А.Д. и соавт., 2021; Sung H. et al., 2021). Опубликованные единичные клинические случаи и серии наблюдений свидетельствуют о недостаточном изучении этой проблемы (Karanikas M. et al., 2020). Факторы прогноза развития послеоперационных осложнений и летальности у этих пациентов до настоящего времени не были исследованы.

Таким образом, современный этап периоперационной концепции ведения пациента с прободной язвой требует комплексного учёта различных факторов при прогнозировании риска развития тяжелых осложнений и летального исхода. В диссертации выполнен анализ результатов лечения пациентов с коморбидными заболеваниями, исходя из формализованного подхода к оценке коморбидности, а также математически обоснованы подходы к предикции негативных событий в послеоперационном периоде.

**Степень разработанности темы исследования.** Различные аспекты коморбидности являются предметом многочисленных исследований специалистов (Климович И.Н. и соавт., 2022; Оганов Р.Г. и соавт., 2019)

Учитывая распространённость прободной язвы и высокую летальность, в литературе широко обсуждаются пути улучшения эффективности лечения пациентов с этим заболеванием (Бебуришвили А.Г. и соавт., 2018). Детально разработаны показания к различным хирургическим доступам, объёму вмешательства и периоперационному ведению больных (Тимербулатов Ш.В. и соавт., 2017; Сажин В.П. и соавт., 2020) Предложены методы прогнозирования неблагоприятных событий у пациентов после хирургического лечения прободной язвы (Thorsen K. et al., 2017).

В то же время критический анализ доказательной базы позволил выявить ряд нерешённых вопросов, поскольку большинство предложенных к настоящему моменту диагностических шкал не обладает достаточной валидацией. Практически нет работ, раскрывающих роль стратифицированного подхода к оценке коморбидности в принятии клинических решений у больных с прободной язвой.

Одной из наиболее тяжелых групп пациентов с прободной язвой являются пациенты с сопутствующими злокачественными опухолями. При этом отсутствуют работы, посвященные сравнительному анализу результатов хирургического лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с онкологическими заболеваниями. Актуальным вопросом является создание систем прогноза развития послеоперационных осложнений и летальности у этих больных, с учётом коморбидности.

**Цель исследования:** получение новых данных, касающихся оценки и прогнозирования результатов хирургического лечения прободной язвы в условиях различной коморбидности.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить результаты лечения больных с прободной язвой в условиях формализованного подхода к оценке коморбидности (по материалам клиники).
2. Выявить наиболее важные факторы и разработать модели прогноза результатов лечения прободной язвы, учитывающие коморбидный статус пациентов.
3. Дать характеристику результатам лечения прободной язвы у пациентов с онкологическими заболеваниями.
4. Разработать и внедрить в клиническую практику прогностические модели оценки результатов лечения прободной язвы у онкологических пациентов.

### **Научная новизна:**

1. Впервые результаты лечения прободной язвы оценены в условиях стратификации пациентов по уровню коморбидности.
2. Проведена сравнительная оценка прогностических моделей развития послеоперационных осложнений у больных с прободной язвой с учетом формализации коморбидного статуса пациентов.
3. Целенаправленно изучены особенности течения и результаты лечения прободной язвы у пациентов с онкологическими заболеваниями.
4. Впервые разработаны прогнозы по развитию послеоперационных осложнений и летальности у пациентов с прободной язвой, пролеченных в условиях онкодиспансера.
5. Впервые зарегистрирована электронная база данных «Результаты хирургического лечения прободной язвы в условиях коморбидности» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620840).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** На основе сравнительного анализа кривой ошибок (ROC-анализ) оценена прогностическая точность модели развития послеоперационных осложнений у больных с прободной язвой, с учетом формализации коморбидного статуса. Изучены особенности и результаты лечения прободной язвы у пациентов с коморбидными онкологическими заболеваниями. Уточнены количественные показатели предикторов повышенного риска послеоперационных осложнений и летальности у пациентов с прободной язвой на фоне противоопухолевого лечения.

**Методология и методы исследования.** В диссертационной работе использованы статистические методы, аналитический и библиографический анализ, наблюдение за пациентами во время лечения, методы разработки и валидации однофакторных и многофакторных прогностических моделей с использованием бинарной логистической регрессии.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости анализа различий в прогнозе непосредственных результатов лечения пациентов с прободной язвой с точки зрения формализованной оценки выраженности коморбидной патологии.

2. Необходимо оценить возможности повышения точности прогнозов послеоперационных осложнений и летальности у пациентов с прободной язвой в условиях неоднородности популяции больных и различного уровня коморбидности с помощью стратифицированного подхода.

3. Требуется проведение сравнительного анализа непосредственных результатов хирургического лечения пациентов с прободной язвой и онкологическими заболеваниями, получающих специализированное противоопухолевое лечение.

4. Необходимо разработать модели прогнозирования послеоперационных осложнений и летального исхода у пациентов с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями, позволяющие выделить группы риска и определить необходимые пути профилактики и лечения индексной патологии.

**Степень достоверности результатов исследования.** Достоверность полученных в исследовании результатов обеспечена достаточным количеством пациентов (n=194), наличием нескольких сравниваемых групп, мультидисциплинарным подходом с привлечением к лечению пациентов врачей нескольких специальностей, использованием современных подходов к сбору и анализу информации. Применение методов статистической обработки соответствует рекомендациям по определению типа и распределения данных, описательной статистике, выбору критерия для проверки гипотез, сравнению количественных и номинальных показателей, а также одно- и многофакторному регрессионному анализу в медицине.

Основные положения диссертационного исследования доложены и широко обсуждены на научных мероприятиях регионального, общероссийского и международного уровня.

**Апробация результатов.** Основные положения диссертации доложены на VI Международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Астрахань, 7-8 октября 2021 г.), VII Съезде хирургов Юга России (г. Пятигорск, 21-22 октября 2021 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «Острые хирургические заболевания и осложнения. Актуальные вопросы хирургической помощи» (г. Саратов, 28 марта – 11 апреля 2022 г.), 80-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 27-29 апреля 2022 г.), межрегиональной междисциплинарной научно-практической онлайн-конференции «Инновации

ради жизни» (г. Волгоград, 26-27 мая 2022 г.) и XIV Съезде хирургов России (г. Москва, 25-27 ноября 2022 г.)

Предварительная экспертиза диссертации состоялась 24 июня 2022 г. на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры общей хирургии, кафедры факультетской хирургии, кафедры госпитальной хирургии, кафедры хирургических болезней №1 Института НМФО, кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и коллективов сотрудников хирургических отделений ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи №7», ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» и ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», а также с участием сотрудников хирургического отделения ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск.

**Личный вклад автора.** Анализ литературных источников, выполненный лично соискателем, позволил автору определить цель, задачи и дизайн исследования (95%). Автором самостоятельно проведён сбор и анализ первичного материала, а также статистическая обработка данных с использованием современных пакетов компьютерных программ (95%).

Автором самостоятельно, на основе проведённого исследования, разработаны и внедрены модели прогнозирования осложнений и летальности пациентов с прободной язвой после хирургического лечения (97%).

Оформление научных статей проведено лично автором (90%). Автором также выполнена часть оперативных вмешательств по поводу прободной язвы.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.1.9. – «Хирургия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно направлениям 2, 3, 4 паспорта научной специальности 3.1.9. «Хирургия»:

2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний.

3. Обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов.

4. Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

**Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение.** Основные положения, сформулированные в исследовании, внедрены в работу хирургических отделений ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», ГУЗ «Клиническая больница скорой

медицинской помощи №7», ГУЗ «Клиническая больница №4», ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер».

**Связь с планом научных исследований.** Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Современные подходы к диагностике и лечению хирургических заболеваний органов брюшной полости, забрюшинного пространства и магистральных сосудов», регистрационный номер НИОКТР АААА-А20-120092290008-5 от 01.09.2020 г.

**Объём и структура исследования.** Диссертационная работа оформлена с учётом рекомендаций ГОСТ 7.0.11-2011. изложена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 175 источников, из них 65 - на русском и 110 - на иностранных языках. Иллюстративный материал представлен 14 таблицами и 29 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Работа проведена в комбинированном дизайне. Программа исследования представлена в таблице 1.

**Таблица 1 – Программа исследования**

№	Этапы	Первичный материал	Методы	Ед.
1	Анализ отечественных и зарубежных источников литературы по коморбидности и прогнозированию результатов хирургического лечения ПЯ	110 источников зарубежной и 65 источников отечественной литературы	Библиографический	Источники литературы
2	1. Изучение результатов хирургического лечения ПЯ. 2. Анализ проблемных вопросов лечения пациентов с ПЯ.	История болезни	Аналитический Математический	Пациенты с прободной язвой
3	1. Оценка результатов хирургического лечения ПЯ, с учётом формализованной оценки коморбидности. 2. Статистический анализ с изучением роли формализованного подхода к оценке коморбидности в прогнозировании	Результаты диссертационного исследования Первичная медицинская документация	Математический Описательный Статистический	Пациенты с прободной язвой

	результатов лечения ПЯ. 3. Анализ результатов хирургического лечения ПЯ у пациентов с онкологическими заболеваниями.			
4	1. Разработка моделей прогнозирования результатов хирургического лечения ПЯ, с учётом формализованного подхода к оценке коморбидности. 2. Разработка моделей прогнозирования результатов хирургического лечения ПЯ у пациентов со злокачественными опухолями. 3. Публикация результатов исследования.	Результаты диссертационного исследования Первичная медицинская документация	Аналитический Описательный	Пациенты с прободной язвой
5	1. Оптимизация моделей прогнозирования результатов хирургического лечения пациентов с ПЯ. 2. Оценка эффективности прогнозирования с применением внутренней и внешней валидации 3. Обоснование и внедрение прогностических моделей в клиническую практику 4. Публикация электронной базы данных 5. Публикация результатов исследования	Результаты диссертационного исследования	Аналитический Описательный	Пациенты с прободной язвой

Клиническая часть диссертационной работы проведена на базах трех кафедр Волгоградского государственного медицинского университета: кафедры общей хирургии с курсом урологии, кафедры факультетской хирургии и кафедры онкологии, гематологии и трансплантологии Института НМФО в период 01.01.2016 по 01.01.2020 годы.

Диагностику и лечение основного хирургического заболевания – прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Прободная язва» (2021). Клинические рекомендации МЗ РФ «Острый перитонит» и классификацию В.С. Савельева и соавт. (2017) использовали для определения распространенности острого перитонита, осложнявшего течение ПЯ. Мангеймский индекс

(1987) учитывался при сопоставлении больных в группах сравнения по тяжести перитонита. Общее количество включённых в проведённое исследование больных составило 194 человека. При этом 77% (n=149) пациентов было пролечено в общехирургических стационарах, а ещё 23% (n=45) - в условиях онкологического диспансера.

Осложнения после операции анализировали с учетом всех отклонений от нормально протекающего послеоперационного периода, применяя шкалу Clavien-Dindo (Dindo D. et al., 2004), согласно которой I/II степени не требуют оперативных вмешательств, при III необходимы операции без (IIIa) или с наркозом (IIIb), IV степень характеризуется возникновением угрожающих жизни состояний, требующих интенсивного лечения в реанимационной палате, а V степень означает смерть пациента.

Для оценки коморбидности у больных с ПЯ применяли индекс Charlson-Deyo. Для вычисления данного индекса каждому сопутствующему заболеванию присваивалась соответствующая балльная оценка. Пациентам старше 40 лет добавлялся 1 балл на каждые 10 лет возраста (Charlson M. et al., 1987). При этом количество коморбидных заболеваний превышало число пролеченных пациентов, поскольку у некоторых больных имело место сочетание нескольких нозологий, и они были представлены следующими заболеваниями: болезнями органов пищеварения (гастроэзофагеальным рефлюксом с эзофагитом (K21.0), алкогольным (K70.3) циррозом печени, болезнью Крона тонкой и толстой кишки (K50.8), желчекаменной болезнью (K80) – 121 (62,4%), болезнями сердечно-сосудистой системы (хронической ишемической болезнью сердца I25, гипертонической болезнью I11, закупоркой и стенозом прецеребральных (I65) и церебральных (I66) артерий) – 120 (62,2%), болезнями органов дыхания (эмфиземой J43, хроническим бронхитом J42) – 32 (16,5%), локализованной солидной злокачественной опухолью – 32 (16,5%), болезнями эндокринной системы (сахарным диабетом (E11) – 22 (11,4%), заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани (полиартрозом (M15), системной красной волчанкой (M32), остеопорозом без патологического перелома (M81) – 17 (8,8%), диссеминированным онкологическим заболеванием – 13 (6,7%), инфекционными заболеваниями (хроническим вирусным гепатитом В (B18.0) и С (B18.2) – 9 (4,7%).

В группу 1 вошли 57 пациентов (29%) с индексом коморбидности (ИК) Charlson-Deyo 0-2, в группу 2 – 77 пациентов (40%) с ИК Charlson-Deyo 3-4, в группу 3 – 60 пациентов (31%) с ИК Charlson-Deyo > 4.

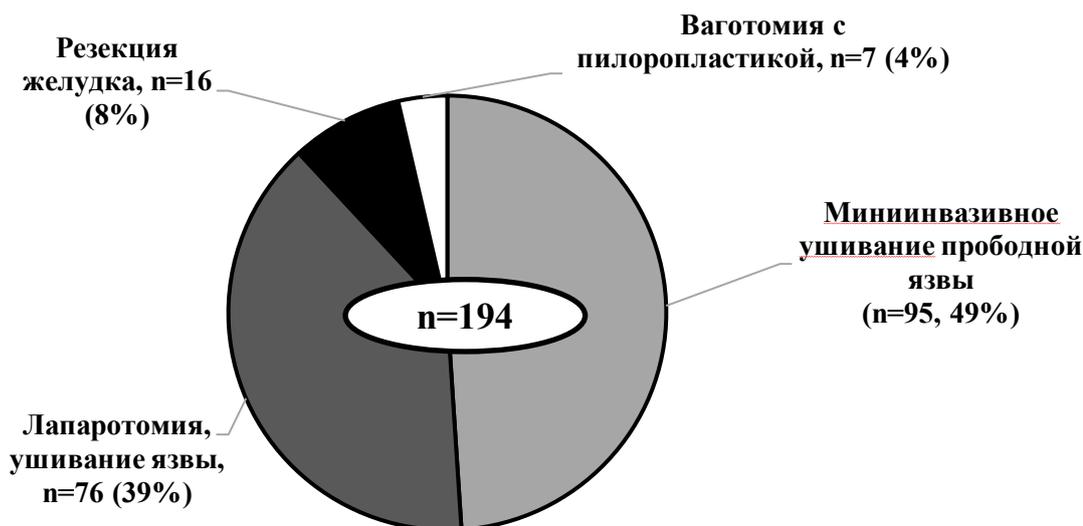
Статистические расчеты проводили в программном обеспечении Microsoft Excel 2019 и Statistical Package for Social Sciences (SPSS) версии 26. Распределение непрерывных данных анализировали при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В качестве меры центральной тенденции, с учетом распределения, отличного от нормального,

использовали медианы (Me), 25-й и 75-й квартили [Q1-Q3]. Непараметрические сравнения в двух группах проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни; в трёх группах – при помощи H-критерия Краскела-Уоллиса, в случаях выявления статистически значимых различий – с поправкой Бонферрони на post-hoc этапе. Для описания номинальных параметров использовали абсолютные значения и процентные доли. Сравнения их проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность (при ожидаемом значении менее 10 хотя бы в одной из ячеек четырёхпольной таблицы), точного критерия Фишера (при ожидаемом значении менее 5 хотя бы в одной из ячеек четырёхпольной таблицы), критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений (при анализе многопольных таблиц). Предиктивные модели разработаны методом бинарной логистической регрессии (Шарашова Е.Е. и соавт., 2017). Воздействие каждого фактора на изучаемый исход оценивали при помощи грубых и скорректированных отношений шансов (Crude Odds Ratio – COR и Adjusted Odds Ratio, AOR). COR определяли, выполняя тест Мантеля-Хензеля для каждого из возможных факторов. Селекцию статистически значимых предикторов для многофакторных моделей выполняли, используя обратный критерий Wald. В качестве меры определенности получаемой модели считали коэффициент детерминации  $R^2$  Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости моделей был использован метод анализа кривой ошибок (ROC – Receiver Operating Characteristic). Для сравнения ROC-кривых прогностических моделей применяли тест ДеЛонга. Формирование прогностических подгрупп проводили методом Chi-Squared Automatic Interaction Detection (CHAID) (Breiman L. et al., 2017).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Сравнительные характеристики показали, что среди больных было 73,2% (n=142) мужчин и 26,8% (n=52) женщин. Возраст больных колебался от 26 до 76 лет, в среднем составляя  $48,7 \pm 8,46$  лет (медиана 48 лет, Q1-Q3 = 44-52 года). Данный показатель свидетельствует о возникновении ПЯ у лиц трудоспособного возраста, что подчёркивает социально-экономическую важность проблемы этого неотложного заболевания.

Объем выполненных оперативных вмешательств при прободной язве представлен на рисунке 1. В 95 из 194 наблюдений (49%) были проведены лапароскопически ассистированные и лапароскопические операция ушивания перфорации, в 76 (39%) – лапаротомные ушивания, в 16 (8%) – резекции желудка и в 7 (4%) - стволовые ваготомии с пилоропластикой.



**Рисунок 1 - Оперативные вмешательства, выполненные пациентам с прободной язвой**  
 Детальные сведения о пациентах в группах сравнения, с учётом их коморбидного статуса по градации Charlson-Deуо, представлены в таблице 2.

**Таблица 2 - Характеристики пациентов в группах сравнения в зависимости от уровня коморбидности**

Характеристики	Группы			Значимость различий
	Группа 1 n=57 (29%)	Группа 2 n=77 (40%)	Группа 3 n=60 (31%)	
Мужчины, n (%)	40 (70,2%)	55 (71,4%)	47 (78,3%)	* $\chi^2=1,195$ , p=0,55
Женщины, n (%)	17 (29,8%)	22 (28,6%)	13 (21,7%)	
Возраст, лет	46 [44-50]	47 [43-54]	50 [46-52]	**H=4,868, p=0,868
Язвенный анамнез:				*** $\chi^2=79,417$ p< 0,001
Да, n (%)	49 (86,0%)	66 (85,7%)	48 (80,0%)	
Нет, n (%)	8 (14,0%)	11 (14,3%)	12 (20,0%)	
Локализация ПЯ				$\chi^2=8,469$ , p=0,014
-двенадцатиперстная кишка, n (%)	34 (59,6%)	47 (61%)	49 (81,7%)	
-желудок, n (%)	23 (40,4%)	30 (39%)	11 (18,3%)	
Диаметр перфорации, см.	7 [6-8]	7 [6-7]	10 [9-12]	H=69,906, p< 0,001
Мангеймский индекс перитонита				$\chi^2= 30,11$ , p<0,001
<29, n (%)	55 (96,5%)	75 (97,4%)	42 (70%)	
>29, n (%)	2 (3,5%)	2 (2,6%)	18 (30%)	
ASA				***** $\chi^2= 28,16$ , p<0,001
0-3, n (%)	57 (100%)	73 (94,8%)	44 (73,3%)	
4-5, n (%)	0 (0%)	4 (5,2%)	16 (26,7%)	
Воуе				$\chi^2=23,101$ , p<0,001
0-1, n (%)	53 (93%)	72 (93,5%)	40 (66,7%)	
2-3, n (%)	4 (7%)	5 (6,5%)	20 (33,3%)	

\* $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$  Пирсона, \*\*H – критерий Краскела-Уоллиса (в случае множественных сравнений – с поправкой Бонферрони), \*\*\* $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений, \*\*\*\*\* - в случае значения 0 хотя бы в одной ячейке многопольной таблицы попарные сравнения не проводились

Характер оперативных вмешательств в группах сравнения представлен в таблице 3.

**Таблица 3 - Оперативные вмешательства в группах сравнения**

Оперативные вмешательства	Группы			Значимость различий
	Группа 1 n=57 (29%)	Группа 2 n=77 (40%)	Группа 3 n=60 (31%)	
Миниинвазивные ушивания перфорации, n (%)	29 (50,9%)	43 (55,8%)	23 (38,3%)	* $\chi^2=4,255$ , p=0,119
Лапаротомия, ушивание язвы, n (%)	20 (35,1%)	27 (35,1%)	29 (48,4%)	$\chi^2=3,057$ , p=0,217
Резекция желудка, n (%)	6 (10,5%)	4 (5,2%)	6 (10%)	$\chi^2=1,58$ , p=0,453
Ваготомия с пилоропластикой, n (%)	2 (3,5%)	3 (3,9%)	2 (3,3%)	$\chi^2=0,033$ , p=0,984

\* $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$  Пирсона

Изучение результатов лечения больных с ПЯ показало, что в целом послеоперационная летальность составила 9,3% (18/194), а частота послеоперационных осложнений - 27,8% (54/194). Дальнейшая сравнительная оценка, с учетом формализованных уровней коморбидности пациентов с прободной язвой, представлена в таблице 4.

**Таблица 4 - Сравнительные результаты лечения прободной язвы**

Параметры сравнения	Группы коморбидности			Значимость различий
	Группа 1 n=57 (29%)	Группа 2 n=77 (40%)	Группа 3 n=60 (31%)	
Длительность операции, минут	60 [60-70]	65 [60-70]	80 [70-106]	*H=47,563, p< 0,001
Длительность стационарного лечения	9 [8-10]	8 [7-9]	10 [7-18]	*H=20,15 p< 0,001
ПОО по CD, n (%), в том числе	5 (2,6%)	21 (10,8%)	28 (14,4%)	** $\chi^2=20,92$ , p<0,001
III-V степени, n (%)	3 (1,5%)	11 (5,7%)	20 (10,3%)	** $\chi^2=9,21$ , p=0,007
Послеоперационная летальность, n (%)	1 (0,5%)	3 (1,5%)	14 (7,2%)	** $\chi^2=20,6$ , p<0,001

\*H – критерий Краскела-Уоллиса (в случае множественных сравнений – с поправкой Бонферрони), \*\* $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений, ПОО по CD – послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo

При этом в ходе апостериорных сравнений установлено, что различия по количеству осложнений и летальных случаев между первой (ИК 0-2 балла) и второй (ИК 3-4 балла) группами носят случайный характер. В то же время различия между первой и третьей (ИК > 4 баллов) и второй и третьей группами были статистически значимыми. Также определено, что в структуре послеоперационных осложнений у пациентов с более высоким уровнем коморбидности преобладали пневмония, ДВС-синдром и полиорганная недостаточность. Больные с прободной язвой и ИК>4 требовали статистически значимо более длительного стационарного лечения. Определены различия по частоте послеоперационных осложнений III-V степени по Clavien-Dindo и послеоперационной летальности. Полученные результаты позволяют подтвердить, что исходный уровень коморбидности у больных с ПЯ является достаточно весомым фактором, влияющим на результаты лечения пациентов. Уровень

коморбидности должен учитываться при прогнозировании послеоперационных осложнений и летальности.

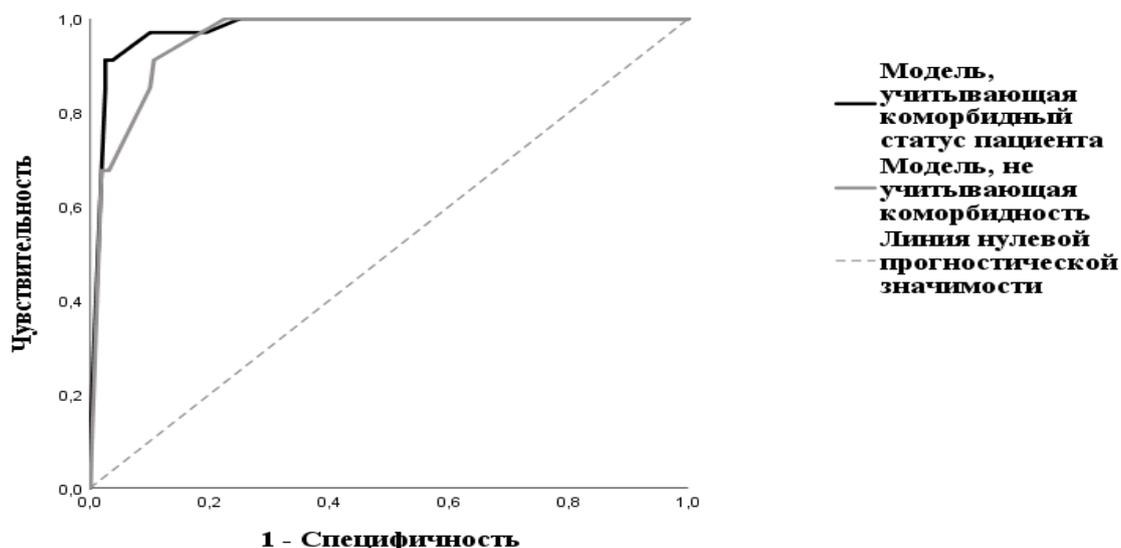
При дальнейшем сравнительном изучении результатов лечения ПЯ установлены 11 параметров, наличие которых увеличивает шансы возникновения послеоперационных осложнений III-V степени по Clavien-Dindo. Выявленная модель зависимости объясняет 80,3% дисперсии изучаемого признака (осложнения III-V степени), о чем свидетельствует коэффициент детерминации  $R^2$ . В ходе многофакторного анализа также установлено, что 4 предиктора статистически значимо увеличивают вероятность развития осложнений III-V степени: ИК более 4, продолжительность операции 90 минут и более, диаметр перфорации 10 мм и более, приём нестероидных противовоспалительных средств / глюкокортикостероидов (НПВС/ГКС). Остальные 7 параметров значимы лишь в однофакторных моделях. Отсутствие значимого влияния фактора перитонита на развитие послеоперационных осложнений и летальность в многофакторной модели обусловлено тем, что пациенты во всех группах сравнения, при различных уровнях коморбидности, были исходно уравновешены по характеру и распространённости перитонита. В таблице 5 описаны количественные меры связи выявленных предикторов с шансами развития осложнений III-V степени по Clavien-Dindo.

**Таблица 5 - Факторы прогноза осложнений III-V степени по Clavien-Dindo.**

<b>Фактор</b>	<b>*COR (95% CI)</b>	<b>Значимость различий</b>	<b>**AOR (95% CI)</b>	<b>Значимость различий</b>
Возраст	1,068 (1,024-1,114)	0,002	---	---
Мангеймский индекс перитонита более 29 баллов	6,53 (2,887-14,722)	0,009	---	---
Длительность с момента перфорации более 24 часов	13,545 (5,456-33,63)	<0,001	---	---
Язвенный анамнез	1,16 (1,04-1,3)	0,006	---	---
Сочетанные осложнения ПЯ	15,622 (6,372-38,304)	<0,001	---	---
Индекс Воуе 2-3	23,968 (9,191-62,504)	<0,001	---	---
Миниинвазивное ушивание перфорации	0,101 (0,034-0,3)	<0,001	---	---
Индекс Charlson-Deуо более 4	4,3 (1,9-9,3)	<0,001	68,3 (5,3-878,7)	0,001
Продолжительность операции 90 минут и более	34,3 (13,1-89,7)	<0,001	70,6 (7,3-684,3)	<0,001
Диаметр перфорации 10 мм. и более	76,7 (21,4-275,3)	<0,001	26,8 (4,2-172,5)	0,001
Предшествующее лечение НПВС / ГКС	57,1 (13,1-250,3)	<0,001	151,7 (7,9-2912,8)	0,001

\*-«грубое» отношение шансов, \*\*-«скорректированное» отношение шансов

Диагностическая значимость моделей по прогнозу послеоперационных осложнений III-V степени по Clavien-Dindo была оценена с помощью метода анализа кривой ошибок, представленной на рисунке 2.



**Рисунок 2 - ROC-кривые прогноза послеоперационных осложнений III-V степени**

Для модели, учитывающей коморбидный статус пациента, площадь под ROC-кривой составила  $0,979 \pm 0,01$  (95% ДИ: 0,960-0,998), чувствительность полученной модели составила 91,2% (31 верных прогнозов из 34 случая наличия осложнений III-V степени), специфичность – 97,4% (156 верных прогнозов из 160 случаев отсутствия осложнений III-V степени).

Нами было также выполнено сравнение значимости прогнозов по оценке исходов лечения больных с прободной язвой с учётом фактора коморбидности и без него (таблица 6).

**Таблица 6 – Сравнение прогностических моделей**

№	Параметры сравнения	Модель без коморбидности	Модель с коморбидностью
1	Чувствительность	67,6%	91,2%
2	Специфичность	98,1%	97,5%
3	Диагностическая эффективность	92,8%	96,4%
4	Площадь под кривой (AUC)	0,961	0,979
5	Значение p	<0,001	<0,001
6	Стандартная ошибка (SE)	0,013	0,01
7	95% доверительный интервал	0,936 - 0,986	0,960 – 0,998
8	Коэффициент детерминации $R^2$	71,9%	80,5%
9	Значимость различий (тест ДеЛонг)	p = 0,015	

Как видно из таблицы 6, учёт коморбидного статуса пациента позволяет статистически значимо увеличить чувствительность прогноза (долю истинно положительных результатов) по вероятности развития осложнения с 67,9% до 91,2% и повысить диагностическую эффективность (долю всех истинных прогнозов) разработанной прогностической модели до 96,4%. Подгрупповой анализ, с учётом установленных предикторов, также подтверждает правильность разработанного прогноза. При индексе Charlson-Deyo более 4 баллов

послеоперационные осложнения III-V степени были отмечены в 20/60 (33,3%) случаях, при значении Charlson-Deyo 4 и менее – в 14/134 (10,4%) ( $\chi^2 = 15,017$ ,  $p < 0,001$ ). При продолжительности операции 90 минут и более послеоперационные осложнения III-V степени возникли у 25/37 (67,6%), менее 90 минут – у 9/157 (5,7%) пациентов ( $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 75,  $p < 0,001$ ). При диаметре перфорации 10 мм и более осложнения III-V степени отмечены в 31/50 (62%), менее 10 мм – в 3/144 (2,1%) наблюдениях ( $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 88,1,  $p < 0,001$ ). При приёме НПВС/ГКС послеоперационные осложнения III-V степени имели место в 32/67 (47,8%) наблюдений, у больных не принимающих НПВС/ГКС – в 2/127 (1,6%) ( $\chi^2 = 64,7$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, учёт уровня коморбидности у пациентов с ПЯ целесообразен при прогнозировании послеоперационных осложнений III-V степени по Clavien-Dindo. Прогностическая модель, учитывающая коморбидный статус пациента, позволяет предсказывать развитие послеоперационных осложнений и летальности с наибольшей точностью (площадь под кривой ошибок (AUC) составляет  $0,979 \pm 0,01$  (95% ДИ: 0,960-0,998), чувствительность - 91,2%, специфичность – 97,5%, диагностическая эффективность – 96,4%.

Дальнейшая валидация полученных результатов была проведена на группе из 31 пациента, которые не были включены в генеральную совокупность диссертационного исследования из 194 больных. Результаты показывали клиническую эффективность полученной модели прогноза лечения прободной язвы в условиях коморбидности на уровне 94 % (29 правильных прогнозов из 31).

С учётом того факта, что у части больных с прободной язвой коморбидная нозология была представлена онкологическими заболеваниями, в рамках диссертационной работы были также целенаправленно изучены особенности лечения прободной язвы у больных со злокачественными опухолями. Для этого были сформированы две группы сравнения: первая - пациенты с ПЯ, оперированные в специализированном онкологическом стационаре  $n=45$ , 23% и вторая - пациенты с ПЯ, оперированные в общехирургических центрах  $n=149$ , 77%. Коморбидные онкологические заболевания в первой группе были представлены: опухолями ЖКТ – 18 (40%), гемобластомами – 10 (22,2%), опухолями женских половых органов – 8 (17,8%), опухолями мочеполовой системы – 4 (8,9%), раком лёгкого – 4 (8,9%), меланомой кожи – 1 (2,2%). Сравнение онкологических пациентов с больными в общехирургическом стационаре показало значимые гендерные отличия между группами сравнения с преобладанием мужчин в общехирургическом стационаре и равномерным распределением мужчин/женщин в онкологической клинике ( $p=0,002$ ). Значимыми были и различия по возрасту пациентов – в онкологическом центре пациенты были старше ( $p=0,002$ ). Кроме того, в обеих группах чаще имела место дуоденальная перфорация ( $p=0,062$ ), и не было установлено статистически

значимых различий по характеру перитонита ( $p=0,087$ ). Характерной клинико-anamнестической особенностью ПЯ у онкологических пациентов можно назвать статистически значимо более низкую частоту язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в анамнезе. Также установлено, что продолжительность оперативных вмешательств при ПЯ была статистически значимо выше среди пациентов с онкологическими коморбидными заболеваниями (80 [70-95] минут), чем среди больных в хирургических стационарах (65 [60-70] минут) ( $U=1567,5$ ,  $p<0,001$ ). Основные сравнительные сведения о пациентах в изучаемых группах, с учётом наличия или отсутствия онкологических заболеваний, представлены в таблице 7.

**Таблица 7 - Основные характеристики пациентов с онкологическими заболеваниями и без них**

Характеристики	Пациенты с прободной язвой		Значимость различий
	с ЗНО n=45 (23 %)	без ЗНО n=149 (77 %)	
Мужчины	25 (55,6%)	117 (78,5%)	* $\chi^2=9,292$ , $p=0,002$
Женщины	20 (44,4%)	32 (21,5%)	
Возраст, лет	51 [46-65]	47 [44-51]	** $U=2317,5$ , $p=0,002$
Язвенный анамнез	20 (44,4%)	107 (71,8%)	$\chi^2=11,45$ , $p=0,001$
Локализация ПЯ: -двенадцатиперстная кишка	25 (55,6%)	105 (70,5%)	$\chi^2=3,478$ , $p=0,062$
-желудок	20 (44,4%)	44 (29,5%)	
Местный перитонит	16 (35,6%)	34 (22,8%)	$\chi^2=2,931$ , $p=0,087$
Распространенный перитонит	29 (64,4%)	115 (77,2%)	
из них: -гнойный	6 (13,3%)	21 (14,1%)	*** $\chi^2=0,014$ , $p=0,907$
Индекс по Charlson-Deyo:			$\chi^2=6,794$ , $p=0,009$
≤ 3 баллов	24 (53,3%)	110 (73,8%)	
> 3 баллов	21 (46,7%)	39 (26,2%)	

\* $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$  Пирсона, \*\* $U$  – критерий Манна-Уитни, \*\*\* $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса

Объем выполненных оперативных вмешательств представлен в таблице 8. В 95 из 194 наблюдений (48,9%) были выполнены лапароскопически ассистированные и лапароскопические операции ушивания перфорации, в 76 (39,1%) – лапаротомные ушивания, в 16 (8,2%) – резекции желудка и в 7 (3,6%) - стволовые ваготомии с пилоропластикой. При этом в обеих группах преобладали органосохраняющие операции.

**Таблица 8 - Оперативные вмешательства в группах сравнения**

Оперативные вмешательства	Пациенты с прободной язвой		Значимость различий
	с ЗНО n=45 (23 %)	без ЗНО n=149 (77 %)	
Миниинвазивные ушивания перфорации	3 (6,7%)	92 (61,7%)	$\chi^2 = 41,96$ , $p<0,001$
Лапаротомия, ушивание язвы	36 (80%)	40 (26,8%)	* $\chi^2=38,78$ , $p<0,001$
Резекция желудка	5 (11,1%)	11 (7,4%)	** $p>0,05$
Ваготомия с пилоропластикой	1 (2,2%)	6 (4,0%)	** $p>0,05$

\*  $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса, \*\* $p$  – оценка значимости с помощью критерия Фишера

Основные характеристики послеоперационного периода, в зависимости от наличия коморбидных онкологических заболеваний в группах сравнения представлены в таблице 9.

**Таблица 9 - Сравнительные результаты лечения прободной язвы**

Параметры сравнения	Пациенты с прободной язвой		Значимость различий
	с ЗНО 1 n=45 (23 %)	без ЗНО n=149 (77 %)	
Длительность стационарного лечения	10 [9-14]	8 [7-9]	*U=1901, p<0,001
<b>Послеоперационные осложнения</b>			
Всего	18 (40%)	36 (24,2%)	** $\chi^2=4,316$ , p=0,038
-нагноение раны	7 (15,6%)	12 (8,1%)	*** $\chi^2=1,434$ , p=0,231
-эвентрация	1 (2,2%)	5 (3,4%)	****p>0,05
-несостоятельность швов язвы	1 (2,2%)	5 (3,4%)	****p>0,05
-пневмония	2 (4,4%)	6 (4,0%)	****p>0,05
- ОИМ	1 (2,2%)	1 (0,7%)	****p>0,05
-ДВС-синдром	2 (4,4%)	4 (2,7%)	****p>0,05
-полиорганная недостаточность	4 (8,9%)	3 (2,0%)	****p>0,05
<b>Послеоперационные осложнения (Clavien-Dindo)</b>			
I-II	7 (15,6%)	13 (8,8%)	*** $\chi^2 = 1,084$ , p=0,298
III-V	11 (24,4%)	23 (15,4%)	** $\chi^2=1,904$ , p=0,163
Послеоперационная летальность	7 (15,6%)	11 (7,4%)	*** $\chi^2 = 1,858$ , p=0,173

\*U – критерий Манн-Уитни, \*\* $\chi^2$  – критерий критерий  $\chi^2$  Пирсона, \*\*\* $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса, \*\*\*\*p – оценка значимости с помощью точного критерия Фишера

Выявлено, что больные с ПЯ, оперированные в условиях онкологического диспансера, требовали статистически значимого, более длительного стационарного лечения, чем пациенты, перенесшие операции в общехирургических стационарах. Также определены различия по общей частоте послеоперационных осложнений (40% и 24,2%) и послеоперационной летальности (15,6% и 7,4%), Значимость этих различий существенна, но для показателя послеоперационной летальности из-за малой частоты события и необходимости значительной статистической мощности находится в «серой» зоне. Установленные различия между когортами достаточно существенны, что определяет необходимость дальнейшей оценки влияния различных факторов как на вероятность развития осложнений, так и на послеоперационную летальность при ПЯ у больных с коморбидными онкологическими заболеваниями.

При дальнейшем сравнительном изучении результатов лечения ПЯ в условиях коморбидных онкологических заболеваний были установлены 7 параметров (таблица № 10), наличие которых увеличивает шансы возникновения послеоперационных осложнений и, в соответствии с рассчитанным коэффициентом детерминации R<sup>2</sup> Найджелкерка, эти предикторы составляют 55,5% факторов, оказывающих влияние на развитие послеоперационных осложнений.

Наиболее значимыми факторами, увеличивающими вероятность развития послеоперационных осложнений у больных, прооперированных по поводу ПЯ в онкодиспансере являются индекс коморбидности Charlson-Deyo более 3 и предшествующее лечение нестероидными противовоспалительными средствами или глюкокортикостероидов (НПВС / ГКС).

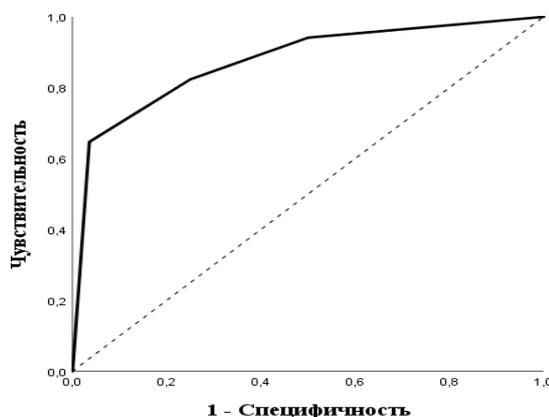
Пять остальных предикторов показали статистически значимое влияние на изучаемый исход при однофакторном анализе, но не продемонстрировали значимости в многофакторной модели, учитывающей их взаимное влияние. Ниже (таблица 10) указаны параметры связи каждого из установленных предикторов с шансами развития осложнений в послеоперационном периоде.

**Таблица 10 - Факторы прогноза послеоперационных осложнений у пациентов с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями**

Фактор	*COR (95% CI)	Значимость различий	*AOR (95% CI)	Значимость различий
Диаметр перфорации более 10 мм	1,73 (1,19-2,51)	0,004	---	---
Наличие гнойного экссудата в брюшной полости	70 (1,01-2,2)	0,004	---	---
Длительность с момента перфорации более 24 часов	1,16 (1,04-1,3)	0,006	---	---
Мангеймский индекс перитонита более 29	1,14 (1,04-1,25)	0,005	---	---
Индекс Воеу 2-3	5,25 (1,73-15,89)	0,003	---	---
Предшествующее лечение НПВС / ГКС	14,0 (3,01-63,51)	0,001	18,29 (2,95-113,26)	0,002*
Индекс Charlson-Deyo более 3	8,12 (2,03-32,57)	0,002	11,05 (1,84-66,35)	0,009*

\*-«грубое» отношение шансов, \*\*-«скорректированное» отношение шансов

Диагностическая значимость определенной модели по прогнозу послеоперационных осложнений при прободной язве у больных с онкологическими заболеваниями была оценена с помощью метода анализа кривой ошибок, представленной на рисунке 3.



**Рисунок 3 - ROC-кривая прогноза послеоперационных осложнений у пациентов с ПЯ и коморбидными онкологическими заболеваниями**

Площадь под ROC-кривой составила  $0,875 \pm 0,057$  (95% ДИ: 0,763-0,987), а дополнительные расчеты показали, что чувствительность полученной модели составила 77,8% (14 верных прогнозов из 18 осложнений), специфичность – 74% (20 верных прогнозов из 27 случаев отсутствия осложнений). Подгрупповой анализ, с учётом установленных предикторов развития послеоперационных осложнений, подтверждает правильность разработанного прогноза. При приеме НПВС/ГКС послеоперационные осложнения имели место в 14/21 (66,7%) наблюдения, а у больных, не принимающих НПВС/ГКС – в 4/24 (16,7%) ( $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 9,676,  $p=0,002$ ). При индексе Charlson-Deyo 2-3 балла послеоперационные осложнения были отмечены в 5/24 (20,8%) случаях, при значении Charlson-Deyo более 3 – в 13/21 (61,9%) ( $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 6,254,  $p=0,013$ ).

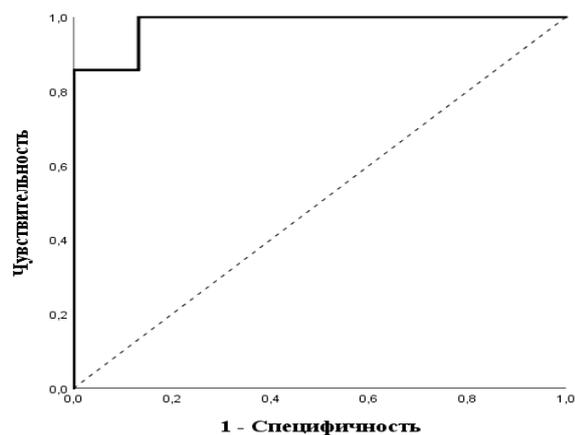
При определении прогностической модели вероятности развития летального исхода у больных с ПЯ на фоне онкологических заболеваний после проведения однофакторного анализа были установлены 6 переменных, статистически значимо увеличивающих риск летального исхода (таблица № 11). В соответствии с расчетным значением коэффициента детерминации  $R^2$  Найджелкерка, отобранные предикторы составляют 80% факторов, оказывающих влияние на развитие летального исхода. При многофакторном анализе возраст старше 65 лет и количество проведённых пациенту (пять и более) курсов химиотерапии (ХТ) определены основными факторами, которые необходимо учитывать при прогнозе послеоперационной летальности. Четыре остальных предиктора, которые показали определенное влияние на летальность при однофакторном анализе, не продемонстрировали значимости в многофакторной модели. В таблице 11 также указаны параметры связи каждого из отобранных предикторов с летальным исходом.

**Таблица 11 - Факторы прогноза летального исхода у пациентов с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями**

Фактор	*COR (95% ДИ)	Значимость различий	**AOR (95% CI)	Значимость различий
Возраст старше 65 лет	1,1 (1,1-1,3)	0,01	1,2 (1,1-1,4)	0,028
Длительность перфорации более 24 часов	70 (6,2-789,7)	<0,001	---	---
Мангеймский индекс перитонита более 29	108 (8,4-1385)	<0,001	---	---
Индекс Воеу 2-3	26,6 (2,7-257,3)	0,001	---	---
Пять и более курсов химиотерапии	1,52 (1,1-2,1)	0,009	2,97 (1,33-6,64)	0,008
Индекс Charlson-Deyo более 3	3 (1,37-6,6)	0,006	---	---

\*-«грубое» отношение шансов, \*\*-«скорректированное» отношение шансов

Диагностическая значимость прогноза летальности при ПЯ у онкологических больных, оценена с помощью ROC-анализа. Полученная кривая представлена на рисунке 4.



**Рисунок 4 - ROC-кривая прогноза послеоперационной летальности у пациентов с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями**

Площадь под ROC-кривой составила  $0,98 \pm 0,02$  (95% ДИ: 0,94-0,99). Чувствительность рассчитанной модели составила 85,7% (6 верных прогнозов из 7 летальных исходов), специфичность – 97,4% (37 верных прогнозов из 38 случаев отсутствия летального исхода). Статическая значимость различий по летальным исходам в зависимости от возраста и количества курсов химиотерапии также подтверждена в подгрупповом анализе (таблица 12)

**Таблица 12 - Подгрупповой анализ послеоперационной летальности**

Параметры сравнения		Живы	Умерли	Значимость различий
Химиотерапия	1-4 курса (n=19)	19 (100%)	0 (0%)	*p<0,001
	5 и более курсов (n=9)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
Возраст	менее 65 лет (n=33)	32 (97%)	1 (3%)	*p=0,001
	65 и более лет (n=12)	6 (50%)	6 (50%)	

\*p – оценка значимости с помощью точного критерия Фишера

## ВЫВОДЫ

1. Использование формализованного подхода к оценке коморбидности у пациентов с прободной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки даёт возможность с большой точностью (чувствительность модели - 91,2%, специфичность – 97,5%, диагностическая эффективность – 96,4%) прогнозировать развитие послеоперационных осложнений III-V степени по Clavien-Dindo.

2. В условиях различной коморбидности пациентов с прободной язвой, значимыми предикторами развития послеоперационных осложнений и летальности являются следующие: индекс Charlson-Deyo более 4 (ОШ – 68,3, 95% ДИ 5,3-878,7), диаметр перфорации 10 мм и более (ОШ – 26,8, 95% ДИ 4,2-172,5), продолжительность операции 90 минут и более (ОШ – 70,6, 95% ДИ 7,3-684,3), лечение НПВС/ГКС (ОШ – 151,7, 95% ДИ 7,9-2912,8).

3. Результаты лечения прободной язвы у онкологических пациентов, по сравнению с пациентами без коморбидных онкологических заболеваний, характеризуются большей длительностью стационарного послеоперационного лечения (соответственно 10 и 8 койко-дней,

$U=1901,0$ ,  $p<0,00$ ) более высокой частотой развития послеоперационных осложнений (40% и 24,2%,  $\chi^2=4,316$ ,  $p=0,038$ ) и летальности (15,6% и 7,5%,  $\chi^2=1,858$ ,  $p=0,173$ ).

4. К значимым факторам риска развития послеоперационных осложнений у больных с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями относятся следующие: анамнез приема НПВС/ГКС (ОШ – 18,29, 95% ДИ 2,95-113,26) и индекс Charlson-Deyo > 3 баллов (ОШ – 11,05, 95% ДИ 1,84-66,35). Чувствительность полученной прогностической модели составляет 77,8%, специфичность – 74%, диагностическая эффективность – 75,6%.

5. Вероятность летального исхода при хирургическом лечении больных с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями статистически значимо возрастает в возрастной группе старше 65 лет (ОШ – 1,2, 95% ДИ 1,1-1,4) и у пациентов, прошедших 5 и более курсов химиотерапии (ОШ – 2,97, 95% ДИ 1,33-6,64). Чувствительность неблагоприятного исхода лечения составляет 85,7%, специфичность – 97,4%, диагностическая эффективность – 95,6%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При анализе результатов хирургического лечения прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки необходимо учитывать влияние коморбидного статуса пациентов, оцененного на основании стандартизированной балльной стратификации по Charlson-Deyo, и широко использовать уровень коморбидности при прогнозировании осложнений и летального исхода.

2. У пациентов с прободной язвой и индексе коморбидности Charlson-Deyo более 4 баллов, с учетом высокой вероятности развития послеоперационных осложнений и летального исхода, предпочтительно выполнение органосохраняющих операций ушивания перфорации в мининвазивных вариантах.

3. С учетом установленного высокого риска развития послеоперационных осложнений и летального исхода у пациентов с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями целенаправленная противоязвенная профилактика абсолютно необходима у пациентов старше 65 лет, с индексом Charlson-Deyo > 3 баллов и прошедших более 5 курсов химиотерапии.

4. С учетом характера осложнений у больных с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями основное внимание в послеоперационном периоде должно быть уделено мониторингу развития и коррекции полиорганной недостаточности.

## СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Суворов, В.А. Прогнозирование осложнений и летальности при хирургическом лечении прободной язвы / С.И. Панин, Н.В. Коваленко, М.П. Постолов, Д.В. Михайлов // Сборник тезисов VII съезда хирургов Юга России. - Пятигорск. – 2021. – С.204-205
2. Суворов, В.А. Особенности перфоративной гастродуоденальной язвы у онкологических пациентов / С.И. Панин, Н.В. Коваленко, М.П. Постолов // Прикаспийский вестник медицины и фармации. - 2021. - № 2. - С.44-50.
3. Суворов, В.А. Отдалённые результаты и качество жизни пациентов после лапароскопически ассистированного ушивания прободной язвы из минидоступа / А.Г. Бебуришвили, С.И. Панин, М.П. Постолов, И.В. Михин, Е.С. Михин // Эндоскопическая хирургия. – 2022. - № 4. – С.12-18 (ВАК)
4. Суворов, В.А. Прободная язва у пациентов с онкологическими заболеваниями: прогнозирование послеоперационных осложнений и летального исхода / С.И. Панин, Н.В. Коваленко, А.В. Быков, М.П. Постолов, А.М. Линченко, О.А. Косивцов, Е.С. Михин // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2022. - № 7. – С. 12-18 (ВАК)
5. Суворов, В.А. Прогностическая роль коморбидного статуса при оценке результатов хирургического лечения пациентов с прободной язвой / С.И. Панин, А.В. Быков, Н.В. Коваленко, М.П. Постолов, А.Е. Бубликов, Е.С. Михин, А.А. Линченко // Вестник хирургии имени И.И. Грекова – статья принята редакцией журнала 29.09.2022 (ВАК)
6. Суворов, В.А. Прогностическая значимость коморбидности при оценке продолжительности стационарного лечения у больных с прободной язвой / С.И. Панин, Н.В. Коваленко, М.П. Постолов, Е.С. Михин, И.А. Пешкурова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. - № 2. – С. 77-84 (ВАК)
7. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620840 Российская Федерация. Результаты хирургического лечения прободной язвы в условиях коморбидности : № 2022620639 : заявл. 04.04.2022 : опубл. 18.04.2022 / В. А. Суворов; заявитель Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации
8. Суворов, В.А. Миниинвазивные операции у больных с прободной язвой / С.И. Панин, А.Г. Бебуришвили, Д.В. Михайлов, А.А. Поляков, Е.С. Михин // Альманах института хирургии им. А.А. Вишневого. – 2022. – № 1. – С. 75-76 (ВАК)

СУВОРОВ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ

ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОБОДНОЙ ЯЗВЫ  
В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

3.1.9. – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Волгоград, 2022 г.

Подписано в печать \_\_\_\_\_

Формат 60x84/16. Печать цифровая. Бумага обычная.

Усл.печ.л.1,0. Тираж 100 экз.

Заказ № \_\_\_\_\_.

Типография