

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

СУВОРОВ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ

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

3.1.9. – Хирургия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Панин Станислав Игоревич

Научный консультант:
кандидат медицинских наук, доцент
Коваленко Надежда Витальевна

ВОЛГОГРАД – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1 Роль коморбидности в оценке результатов лечения больных с хирургическими заболеваниями.....	15
1.2 Предиктивные факторы и шкалы прогнозирования непосредственных результатов лечения прободной язвы.....	21
1.3 Прободная язва у пациентов с коморбидными злокачественными новообразованиями.....	30
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	34
2.1 Материалы исследования.....	34
2.2 Методы исследования	39
Глава 3. Оценка и прогнозирование результатов хирургического лечения прободной язвы с учётом коморбидности.....	45
3.1 Сравнительные характеристики групп сравнения.....	45
3.2 Анализ результатов лечения больных с прободной язвой в условиях коморбидности.....	52
3.3 Прогностическая роль коморбидности у пациентов с прободной язвой	61
Глава 4. Прободная язва у пациентов со злокачественными опухолями: результаты хирургического лечения, прогнозирование осложнений и летальности.....	74
4.1 Анализ результатов лечения прободной язвы у пациентов со злокачественными новообразованиями	74
4.2 Прогнозирование осложнений и летальности у пациентов с прободной язвой и злокачественными опухолями.....	82
Заключение.....	100
Выводы.....	117

Практические рекомендации.....	119
Список терминов.....	120
Список литературы.....	122
Приложение: Свидетельство о государственной регистрации базы данных.....	143

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95 % ДИ – 95% доверительный интервал

АГ - артериальная гипертензия

ГКС - глюкокортикостероиды

ИБС – ишемическая болезнь сердца

МИП – Мангеймский индекс перитонита

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПЯ – прободная язва

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

СДРЖ – субтотальная дистальная резекция желудка

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ЯБЖДК – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

AOR – Adjusted Odds Ratio

ASA – American Society of Anesthesiologists

AUC – area under curve

COR – Crude Odds Ratio

CDC – Clavien-Dindo classification

CHAID – Chi-Squared Automatic Interaction Detection

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale

POMPP - Practical scoring system of mortality in patients with perforated peptic ulcer

PULP – The Peptic Ulcer Perforation Score

ROC – receiver operator characteristic

WSES SSS – WSES Septic Severity Score

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 возрастными пациентами 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, ROMPP, 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 научной разработанности проблемы

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; Панин С.И. и соавт., 2022). 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 (Суворов В.А. и соавт., 2021). 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

Цель работы – 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 учётом формализации коморбидного статуса. Изучены особенности и результаты лечения прободной язвы у пациентов с коморбидными онкологическими заболеваниями. Уточнены количественные показатели предикторов повышенного риска негативных событий в постоперационном периоде 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 свидетельствует 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.

Личный вклад автора в проведённое исследование

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.

Степень достоверности и апробация результатов

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.

Внедрение результатов исследования

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 скорой медицинской помощи №4», ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер».

Апробация работы

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.) и межрегиональной междисциплинарной научно-практической онлайн-конференции «Инновации ради жизни» (г. Волгоград, 26-27 мая 2022 г.), 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.

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.

Публикации

По диссертационным материалам опубликовано 8 работ, из них 5 в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по научной специальности «Хирургия». Кроме этого, зарегистрирована электронная база данных «Результаты хирургического лечения прободной язвы в условиях коморбидности», получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620840 от 18.04.2022.

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.

Объём и структура диссертации

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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль коморбидности в оценке результатов лечения больных с хирургическими заболеваниями

Стабильный рост числа пациентов с несколькими различными заболеваниями за последние годы диктует необходимость пристального изучения коморбидности как явления [25; 33; 63; 79; 122].

Коморбидность в хирургии изучена недостаточно. При этом манифестация острого хирургического заболевания на фоне коморбидной патологии является важной особенностью современного пациента ургентной хирургической клиники [18]. Основные исследования, включающие в себя формализованную оценку коморбидной патологии, проведены в терапевтических специальностях – кардиологии, неврологии, семейной медицине, но отсутствует в хирургии [2; 122].

В хирургии же исследования, посвященные роли коморбидности в непосредственных результатах ургентного и планового лечения, фрагментарны.

Сочетание нескольких болезней у одного пациента сопряжено со снижением качества жизни, увеличением пребывания в стационаре, ростом расходов на лечение, увеличением риска неблагоприятного исхода в непосредственном и отдалённом послеоперационном периоде. Данные обстоятельства необходимо учитывать при организации медицинской помощи [73; 120; 167].

В настоящее время не существует унифицированной системы терминов и понятий, описывающих взаимное влияние сопутствующих заболеваний друг на друга и характер нозологий при коморбидности [47].

Feinstein A.R. в 1970 г. [Feinstein, 1970] определяет коморбидность как «любую отдельную нозологическую форму/единицу, существовавшую, существующую или которая может появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента». Профессор Feinstein обнаружил ухудшение прогноза у пациентов с ревматической лихорадкой, страдающих одновременно несколькими заболеваниями. Его работа впервые в истории науки продемонстрировала негативное влияние сочетания различных нозологий на прогноз лечения.

В литературе также встречаются понятие «мультиморбидность» - совпадение множественных хронических и острых заболеваний у одного человека [71], «полипатия» - болезненное состояние организма человека, обусловленное множеством патологических процессов и их проявлений, осложнений, последствий, которые могут квалифицироваться как клинико-диагностические признаки и симптомы, синдромы и нозологические формы (единицы) [2], «полиморбидность» - сочетание нескольких патологий у одного пациента, возможно, не связанных между собой [27; 30; 71].

В отечественной литературе существует классификация коморбидности на причинную, осложнённую, ятрогенную, неутончённую и «случайную» [17].

При причинной коморбидности удается идентифицировать общий патологический агент – например, абсцессы печени и лёгких при сепсисе.

При осложнённой коморбидности одно из заболеваний является результатом дестабилизации течения другого. Так лёгочно-сердечная недостаточность закономерно развивается при узловом / многоузловом зобе больших/гигантских размеров со сдавлением органов шеи и грудной клетки [65].

Понятие «ятрогенная коморбидность» подразумевает под собой негативное влияние действий медицинского персонала на больного при изначально определённом риске медицинского вмешательства. Примером этого вида коморбидности может быть развивающаяся при длительном

приёме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и/или глюкокортикостероидов (ГКС) ассоциированная с ними язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖДК).

Неуточнённая коморбидность подразумевает предположение о существовании патогенетических взаимосвязей между заболеваниями, но требует дополнительных подтверждений в исследованиях. Так существуют данные о повышенной частоте развития злокачественных новообразований у пациентов с хронической болезнью почек на гемодиализе, однако исследования в этом направлении нуждаются в больших обобщающих выборках, анализ которых подтвердит или опровергнет предположение о коморбидности. Наконец, «случайная» коморбидность обозначает случайную комбинацию нозологий у одного пациента – к примеру, сочетание ишемической болезни сердца и желчно-каменной болезни [7; 34; 62].

В литературе встречаются и иные дефиниции сосуществования нескольких болезней у одного пациента: синтропия, дистропия и нейтропия [24]. Термины «коморбидность» и «синтропия» часто употребляют в качестве синонимов, подразумевая, что при синтропическом взаимодействии удаётся, как правило, установить между заболеваниями общие этиологические или патогенетические связи болезней.

Примером синтропии может служить комбинация ЯБЖДК с остеопорозом. В систематическом обзоре Selvin S. и соавт. синергетические взаимодействия этих нозологий продемонстрированы на 5,6 млн. пациентов в 25 исследованиях [94].

Говоря о «дистропии», подразумевают редкость или отсутствие возможности сочетания конкретных нозологий. Дистропическими механизмами объясняют редкое сочетание туберкулёза лёгких и стеноза митрального клапана [25].

«Нейтропия» характеризуется отсутствием или неопределенностью взаимосвязей между болезнями у одного пациента. Как пример нейтропии

можно привести сочетание пороков клапанов сердца и атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий [8].

Вряд ли можно считать устоявшимся и общепринятым понятийный аппарат вышеупомянутых терминов – существуют нерешённые вопросы определений сочетания нескольких болезней у одного пациента. Вместе с тем термин «коморбидность» видится более комплексным и точным в сравнении с иными дефинициями. Кроме того, он используется в большинстве исследований течения и исходов комплексов нескольких нозологий у одного больного. Исходя из этих соображений, именно термин «коморбидность» будет использован в настоящей диссертационной работе.

Одно из современных определений термина «коморбидность» - сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них [27; 34; 62; 71].

Составление и реализация лечебного плана при различных заболеваниях у пациентов с коморбидной патологией является комплексной задачей. Выполнение её возможно лишь в рамках мультидисциплинарного подхода. Актуальность проблемы коморбидности подтверждается и тем, что большая часть международных гайдлайнов и систематических обзоров не включает в себя данные о лечении рассматриваемых в них заболеваний, с учётом коморбидного статуса пациентов. В то же время, коморбидность может существенно повлиять на выбор тактики лечения пациента. В качестве примера можно привести ситуацию, когда для лечения паховой грыжи, согласно практическим рекомендациями, необходимо оперативное лечение. Однако это не представляется возможным из-за наличия у пациента декомпенсированной формы хронической обструктивной болезни лёгких, являющейся противопоказанием к общему обезболиванию и плановым хирургическим вмешательствам [79].

В настоящее время не разработан единый подход не только к определению, но и к оценке степени выраженности коморбидной патологии,

на что указывает ряд обобщающих исследований [17; 27; 73]. За последние 60 лет было предложено более 10 различных шкал для оценки коморбидности [122]. Большинство из них имеют историческое значение, поскольку не обладают предиктивными возможностями.

Наиболее широкое применение в клинической практике нашла шкала профессора Charlson M. (1987) и её модификация (1992) [67; 88]. Данная прогностическая система включает в себя расчёт по 20 переменным для пациентов различного возраста. В зависимости от наличия хронических заболеваний, пациент может получить от 1 до 40 баллов. Итоговая оценка шкалы Charlson выражается в расчёте 10-летней индивидуальной выживаемости пациента, в зависимости от количества баллов. 75-летний пациент с диссеминированным онкологическим заболеванием и сахарным диабетом (10 баллами по Charlson) переживёт 10-летний рубеж с вероятностью 0,02%. Прогностическая ценность шкалы Charlson валидирована во внешних исследованиях [121]. В работе Таһа А. и соавт. из Шотландии [83] проанализированы результаты лечения 221 пациента, оперированного по поводу ПЯ в период с 1997 по 2006 годы, построены одно- и многофакторные модели прогнозирования 30-дневной послеоперационной смертности. Высокие и средние значения индекса Charlson продемонстрировали статистическую значимость в прогнозировании изучаемого события в обоих типах предиктивных моделей. При этом оценка роли коморбидности в прогнозировании результатов лечения ПЯ не была прямой целью данного исследования. Авторы изучали влияние приёма нестероидных противовоспалительных средств и низких доз аспирина в составе набора других прогностических факторов на 30-дневную летальность после хирургического лечения ПЯ. Следует также отметить, что в данной работе не уточняется, какое именно значение индекса Charlson соответствует дефинициям «низкий», «средний» и «высокий» уровень коморбидности.

Ограничение использования коморбидности в медицинской практике состоит в том, что среди исследователей до сих пор не выработано единого консенсуса по её оценке и методологии применения у конкретного пациента [7].

В систематическом обзоре и мета-анализе Leontiadis G. и соавт. установлено, что при язвенных гастродуоденальных кровотечениях риск летального исхода выше при наличии 3 и более сопутствующих заболеваний, чем при наличии двух и одного [92].

Никитина Д.С. и соавт. выявили коморбидные заболевания среди 78% пациентов из 100 пациентов хирургического профиля, получивших лечение в отделении [25].

Стяжкина С.Н. и соавт. установили при анализе летальных случаев среди хирургических больных, что 3,5 % из них связаны с тяжелой сердечно-сосудистой патологией (инфаркт миокарда, острая коронарная недостаточность). В 2,6 % случаев причиной летальных исходов явилась сердечно-сосудистая патология в сочетании с обструктивной болезнью легких и респираторным дистресс-синдромом. Тяжелый коморбидный фон составили и заболевания крови - 0,5 % (эритремия, лейкоз), эндокринная патология (сахарный диабет - 15 %). При подсчете индекса коморбидности Charlson последний в среднем составил $5,6 \pm 0,84$ у хирургических больных [43].

Среди 41 пациента с инфекционным спондилитом, подвергнутым хирургическому лечению, коморбидная патология выявлена у 39 (95,1%) пациентов, при этом 2 и более сопутствующих заболевания констатированы у 26 (63,4%) пациентов [4].

В то же время для плановых операций коморбидность имеет не меньшее значение, чем в неотложной хирургии. Так исследование Удалова Ю.Д. и соавт. продемонстрировало, что сочетание сопутствующих заболеваний, стойкий психоэмоциональный стресс и недооценка соматического статуса пациента ухудшают прогноз лечения

онкохирургических больных, увеличивают время лечения и затраты лечебных учреждений [39].

Однако в общей хирургии такую оценку нельзя назвать до конца разработанной методологически и внедренной в практическую ежедневную деятельность [41].

1.2 Предиктивные факторы и шкалы прогнозирования непосредственных результатов лечения прободной язвы

В настоящее время «идеальные» предиктивные модели, способные к прогнозированию негативных событий после операций по поводу ПЯ не созданы [1; 23; 53; 66; 86; 117; 119; 140; 141; 144–146; 159; 160]. Сложности разработки таких систем обусловлены полиэтиологичностью, социально-экономическими и географическими различиями заболевания [3; 14; 22; 32; 35; 37; 49; 54; 59; 61; 104; 107; 108; 132; 136; 143; 154–156].

В мировой практике проведено значительное количество попыток выявления факторов развития послеоперационных осложнений и смерти пациентов после хирургического лечения ПЯ [5; 12; 13; 28; 31; 51; 55; 84–86; 91; 127; 132; 166].

Имеются данные о высокой прогностической значимости отдельных факторов как предикторов роста вероятности летального исхода: шока при поступлении, почечной недостаточности, задержки от поступления пациента до операции более 12 ч., тяжелых коморбидных состояний, цирроза печени, иммуносупрессии, возраста. Авторы данных исследований, впрочем, не применяют формализованный подход к оценке коморбидности, а просто делят её на «тяжелую» и «нетяжелую» [112].

Особенно важную роль многие авторы придают фактору задержки от момента возникновения симптомов прободения до поступления пациента в стационар или операции. Летальность при поступлении в стационар спустя сутки после начала заболевания, по данным некоторых авторов, достигает 50% [59]. В исследовании Boyd-Carson Н. и соавт. [87], включавшем 3809

пациентов из Великобритании, с каждым часом от поступления в стационар до разреза 90-дневная послеоперационная летальность возрастала на 6%.

Ряд авторов концентрирует усилия на изучении лабораторных предикторов, помимо клинических факторов. Среди отдельных лабораторных предикторов повышенной вероятности смерти пациента после операции по поводу ПЯ они отмечают гипоальбуминемию, гипербилирубинемию, повышение уровня креатинина крови [50; 169].

Среди значимых предикторов тяжелых осложнений IV-V степени по классификации Clavien-Dindo (т.е. требующих повторных операций и способных привести к летальному исходу) Choi Y. и соавт. приводят в многофакторной модели употребление алкоголя, женский пол, цирроз печени и артериальную гипертензию [80].

Firdaus A. и соавт. среди предикторов летальности после операции отмечают размер перфорации 30 мм и более, наличие послеоперационных осложнений, снижение уровня сывороточного альбумина, метаболический ацидоз, увеличенное время от момента поступления пациента до операции [130].

В исследовании Narashimaswamy P. и соавт. выявлены 3 фактора, способствующие росту летальности пациентов с прободной язвой: длительность более суток с момента появления симптомов болезни, диаметр перфорационного отверстия 1 см и более, а также наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний [125].

В работе Магомедова М.М. и соавт. установлено, что разлитой гнойный перитонит является предиктором послеоперационных осложнений IV-V степени по классификации Clavien-Dindo [19].

В исследовании Zafar M. и соавт. установлено, что время от поступления пациента в приёмное отделение до начала операции статистически значимо влияет на летальность пациентов с прободной язвой [163].

Исследователями из разных стран оценивалась прогностическая роль лапароскопического доступа в разрезе предикции негативных послеоперационных исходов [19–21; 48; 52; 56; 60; 103; 109; 113; 115; 116; 128; 129; 151; 162].

Mirabella A. и соавт. [110] декларировали влияние выбора хирургического доступа на летальность ($p=0,043$). При этом авторы констатировали отсутствие предиктивной роли доступа в развитии послеоперационных осложнений ($p=0,092$). Необходимо отметить, что анализ данных проводился не в формате мультивариантной логистической регрессии, а простыми попарными сравнениями двух номинальных признаков, что снижает возможность сделать корректные выводы о предиктивной роли изучаемых конфаундеров.

В то же время Zogovic S. и соавт. [105], изучив результаты хирургического лечения 1008 пациентов с ПЯ и проведя псевдорандомизацию для устранения ошибки конфаундинга, установили, что выполнение операции лапароскопическим доступом в сравнении с открытыми вмешательствами не снижает статистически значимо 30-дневную летальность пациентов (13,1% и 14,7% соответственно, отношение угроз HR 0,82, 95% ДИ 0,59-1,15).

Leusink A. и соавт. [106] провели исследование данных 13 022 пациентов с ПЯ, и установили при многофакторном анализе статистически значимую роль лапароскопического доступа в снижении вероятности как 30-, так и 90-дневной летальности. При этом данная тенденция наблюдалась и при подгрупповом анализе среди пациентов старше 70 лет, лиц мужского пола и больных с индексом коморбидности Charlson-Deyo >2 .

Unver M. и соавт. при многофакторном анализе установили значимость для развития послеоперационных осложнений и летальности следующих предикторов: возраст, наличие любой коморбидной патологии, уровень ASA [135].

Коморбидная патология рассматривается как важный предиктор прогноза послеоперационных осложнений в исследовании Suriya С. и соавт. [134]. Авторы проанализировали непосредственные результаты хирургического лечения 912 пациентов с ПЯ за период с 2005 по 2010 годы, установив при этом следующие статистически значимые регрессоры при многофакторном анализе: хронические болезни печени и почек, длительность от момента возникновения симптомов заболевания до операции более 3 часов, незапланированный перевод пациента в палату интенсивной терапии, продлённая искусственная вентиляция лёгких длительностью более 24 часов.

В работе группы Ahmed М. и соавт. коморбидность не была значимым предиктором при однофакторном и многофакторном анализе [142]. В данном проспективном исследовании в мультивариатной модели значимыми регрессорами развития послеоперационных осложнений были возраст пациента и уровень креатинина крови. Факторами развития летального исхода помимо возраста и уровня креатинина крови было наличие шока при поступлении.

Sivaram Р. и соавт. выявили прогностическую роль следующих факторов летальности и развития послеоперационных осложнений: женский пол, старшая возрастная группа, интервал от перфорации до операции более 36 часов, размер перфорации более 1 см. Помимо этого, развитие послеоперационных осложнений было обусловлено и наличием тяжёлых сопутствующих заболеваний, опять же – без применения формализованного подхода. Дополнительным фактором негативного прогноза и увеличения длительности послеоперационного периода было нарушение функции почек у пациентов на момент поступления в стационар [153].

При прогнозировании несостоятельности швов язвы, ушитой с применением заплаты из пряди сальника, Wang Y. и соавт. выявили повышение риска в 3,3 раза с увеличением размера язвенного дефекта на каждые 10 мм. Размер язвы более 25 мм является статистически значимым

предиктором в многофакторной модели, повышающим риск несостоятельности [126].

Wejiga G. и соавт. [75] при анализе 5-летних результатов хирургического лечения пациентов с ПЯ в логистическом регрессионном анализе установили, что в наибольшей степени на развитие послеоперационных осложнений влияет женский пол, задержка диагностики заболевания, снижение АД и локализация прободного отверстия. Предикторами риска летального исхода были уровень интраоперационной контаминации брюшной полости и развитие послеоперационных осложнений.

На сегодняшний день разработан ряд неспецифических и специфических для ПЯ прогностических шкал [26; 40; 46; 57; 72; 82; 123; 138; 153; 168; 171]. Большинство из них изначально были разработаны для больных в условиях блоков интенсивного лечения [131; 135; 137; 164; 168; 172]. В рутинной практике они сложны для расчётов и применяются редко.

Отметим, что целенаправленное изучение эффективности неспецифических шкал для прогнозирования осложнений и летальности при ПЯ проводилось, но результаты в разных центрах противоречивы. В частности, один из основополагающих показателей эффективности прогнозирования – площадь под кривой ошибок (AUC) - для шкалы ASA в исследовании Lohsiriwat W. и соавт. [111] составил 0,91, в работе Moller M. и соавт. [165] - 0,78, а в статье Bueck D. и соавт. [78] - 0,73.

Meena A. и соавт. провели внешнюю валидацию МИП среди пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу перфорации полых органов. Летальность в группе пациентов с МИП > 29 баллов составила 40%, а из больных с МИП < 21 балла ни один человек не умер [74].

По мнению ряда авторов, МИП может стать одним из основных индексов для решения вопроса о проведении программной релапаротомии [6].

Прогностическая способность МИП в сравнении с ASA и индексом Воеу, речь о котором пойдет ниже, изучена в исследовании Lohsiriwat W. и соавт. [111]. AUC для МИП в данной работе оказался ниже (0,64), чем для ASA (0,91) и Воеу (0,86).

Остановимся детально специфических прогностических шкалах, нашедших применение в клинической практике при ПЯ.

Шкала Воеу.

Первоначально John Воеу, John Wong и другие исследователи выявили ряд факторов риска у 213 пациентов, оперированных с 1978 по 1981 годы в Queen Mary Hospital (Гонг-Конг) [77].

Сочетание всех 3 регрессоров у 1 пациента детерминировало летальность в 100%, 2 – 45,5%, 1 – 10%.

В 1987 г. Воеу и соавторы доложили о результатах проспективного исследования влияния этих 3 факторов на летальность пациентов после хирургического лечения ПЯ у 259 других больных, оперированных в той же клинике с 1981 по 1984 годы [69]. В этом исследовании результаты противоречивы: диагностическая точность прогнозирования достигла 93,8% при количестве ложноположительных прогнозов 50% среди 32 пациентов, кому модель прогнозировала летальный исход. Результаты внешней валидации шкалы Воеу спорные: есть исследования, где продемонстрирована её эффективность на малой выборке пациентов в 50 человек [95].

Shah J. и соавт. доложили о высокой точности прогнозирования шкалы Воеу в выборке из 60 больных. Площадь по ROC-кривыми для предикции летальности и развития послеоперационных осложнений составили 0,854 и 0,751 [152].

В других работах точность, декларированная Воеу и соавторами, не была подтверждена [46].

The Peptic Ulcer Perforation Score (шкала PULP).

В 2012 году Moller M. и соавт. опубликовали результаты исследования факторов, повлиявших на 30-дневную летальность 2668 пациентов с ПЯ [165]. Созданная шкала включала в себя 8 предикторов:

- возраст старше 65 лет;
- злокачественная опухоль или синдром приобретённого иммунодефицита;
- цирроз печени;
- прием кортикостероидов;
- время от перфорации до поступления в стационар более 24 часов;
- признаки шока при поступлении;
- креатинин крови выше 130 мкмоль/л;
- ASA II-V.

Прогностическая эффективность шкалы PULP, продемонстрированная в исходном исследовании (AUC, 0,83), была выше, чем у шкалы Bоеу (AUC 0,7) и ASA (AUC 0,78).

Внешние исследования свидетельствуют в пользу умеренной эффективности шкалы PULP в сравнении со шкалой Bоеу. Так, к примеру, Meidiansyah N. и соавт., сравнив ключевые показатели предиктивной мощности у этих 2 шкал, установили для них чувствительность / специфичность 78,6 % / 68,8 % и 57,1% / 62,5% соответственно [114].

Шкала Nасеттере.

Прогностическая шкала Nасеттере разработана Altаса G. и соавторами [139], и включает в себя четыре предиктора развития летального исхода у пациентов с ПЯ:

- тяжёлое коморбидное заболевание;
- острая почечная недостаточность;
- уровень лейкоцитов в крови;
- мужской пол пациента.

Шкала Hacettepe показала умеренную эффективность предикции во внешнем валидационном исследовании (AUC 0,72) [118].

Practical scoring system of mortality in patients with perforated peptic ulcer (POMPP).

В 2015 году Menekse E. и соавт. была предложена шкала прогнозирования летальности и осложнений у пациентов с ПЯ [68]. Авторы ретроспективно исследовали ряд предоперационных предикторов у 227 пациентов с ПЯ в Ankara Numune Training and Research Hospital с 2009 по 2010 годы. При многофакторном анализе статистически значимыми оказались 3 регрессора: возраст, гипоальбуминемия и гиперазотемия. Шкала POMPP в оригинальном исследовании прогнозировала летальность пациентов с чувствительностью 82,6% и специфичностью 89,2%. Площадь под ROC-кривой составила 0,931 (95% ДИ 0,89-0,96). Данная прогностическая система учитывает лабораторные показатели, что отличает её от многих других шкал. Значимая предиктивная роль снижения концентрации сывороточного альбумина, повышения уровня азота мочевины и пожилого возраста пациентов коррелирует с ведущими звеньями патогенеза перитонита.

Шкала POMPP валидирована Putu I. и соавт. во внешнем исследовании [173], где продемонстрировала чувствительность 80,7% и специфичность 91,6%. Также подтверждается более высокая предиктивная эффективность шкалы POMPP в исследовании Khadka D. и соавт. [133].

Шкала Jabalpur.

Данная шкала была впервые опубликована Mishra A. и соавт. в 2003 г. [118] как прогностическая система летальности пациентов с ПЯ в Индии. Как и во многих развивающихся странах, ПЯ имеет в Индии ряд особенностей: преобладание (в статьях некоторых исследователей до 94%) мужчин, молодой возраст пациентов (средний возраст больных в исследовании разработчиков шкалы – 39 лет). Шкала учитывает 6 предикторов:

- продолжительность периода от появления симптомов ПЯ до хирургической операции;
- среднее АД в предоперационном периоде;
- частоту сердечных сокращений;
- концентрацию креатинина в крови пациента;
- возраст больного;
- сопутствующие заболевания.

Проведенная Dharmendra B. и соавт. валидация шкалы на другой выборке из 50 пациентов из Индии показала чувствительность 95,45%, специфичность до 100% [89]. Как и в случае внешней валидации шкалы POMPP, эти данные нуждаются в проверке на больших выборках из-за малого количества пациентов.

В исследовании Koranne A. и соавт. проведено сравнение прогностических шкал PULP, МИП, ASA и Jabalpur. При этом авторами установлено, что наилучшей точностью прогнозирования летального исхода отличается МИП и шкала Jabalpur. Наиболее высокий предиктивный потенциал в отношении послеоперационных осложнений продемонстрирована шкала PULP [66].

Шкала Thorsen.

В 2014 г. Søreide K. и соавт. построили свою модель предикторов послеоперационной летальности пациентов. В многофакторном анализе значимыми были возраст, задержка операции более чем на 24 ч., присутствие активного рака, альбумин менее 37 г/л, общий билирубин более 19 мкмоль/л, креатинин выше 118 мкмоль/л. Позднее та же группа авторов доработала данную модель с помощью искусственной нейросети, доведя значение AUC до 0,9 [155]. Однако данная модель не учитывает фактор коморбидности как значимый конфаундер для стратификации пациентов [169].

Шкала TNM.

Schietroma M. и соавт. разработали и валидировали шкалу прогнозирования летальности при ПЯ, основанную на 3 параметрах: температуре тела (Temperature, T), уровне нейтрофилов (Neutrophils count, N), и полиорганной недостаточности (Multiple organ failure, M). Каждому пациенту производится «стадирование» по системе TNM. От 0 до IV стадии тяжесть сепсиса у пациента нарастает. Шкала TNM продемонстрировала высокую предсказательную способность у пациентов с прободной язвой, площадь под ROC-кривой 0,8. Третья и четвёртая стадии по TNM в 4,49 раза увеличивали вероятность летального исхода, в сравнении с первой и второй стадиями. Авторы подчёркивают, что данная шкала требует исследований для внешней валидации [161].

1.3 Прободная язва у пациентов с коморбидными злокачественными новообразованиями

Среди больных со злокачественными опухолями ПЯ и её хирургическое лечение не были предметом сравнительных исследований. В литературе имеются лишь публикации одного или нескольких клинических случаев [29; 42; 98; 150; 157; 158; 170]. В отечественных и зарубежных источниках обнаружить данные сравнительных исследований на эту тему нам не удалось [15; 99]. Также необходимо отметить, что по мере широкого внедрения неинвазивного лекарственного лечения злокачественных новообразований (химиотерапия, таргетное лечение и иммунотерапия) частота перфораций желудка и двенадцатиперстной кишки не имеет тенденции к снижению. В отдельных работах по неотложным хирургическим заболеваниям органов брюшной полости у пациентов с онкологической патологией ПЯ выделяется как частный случай гастроинтестинального прободения [76; 147; 148].

Bossher M. и соавт. установили, что статистически значимыми предикторами 30-дневной летальности онкологических пациентов с неотложными хирургическими состояниями брюшной полости (в числе которых была и гастроинтестинальная перфорация) явились паллиативный характер изначально планируемого лечения, статус Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale (ECOG) > 0 и уровень ЛДГ выше нормы. 90-дневную летальность определяли паллиативный характер изначально планируемого лечения, статус ECOG > 0, сниженная сила ручного хвата динамометра и низкий уровень сывороточного альбумина. Авторы отмечают, что все эти факторы могут рассматриваться как следствие сниженного функционального статуса пациентов, мальнутриции и/или распространённого рака [96].

Maeda Y. и соавт. изучили результаты лечения 30 пациентов со злокачественными опухолями, которым проведено лечение urgentных хирургических заболеваний на фоне цитотоксической терапии в период с 2009 по 2020 г. У 24 из них возникла гастроинтестинальная перфорация. Авторы сообщают о возникновении тяжелых осложнений (Clavien-Dindo IIIa и более) в 8 (27%) случаях. Летальный исход наступил в 6 (20%) наблюдениях. Предикторами, определяющими летальность в многофакторной модели, были возраст старше 70 лет, ECOG 1-2, уровень сывороточного альбумина менее 2,6 г/дл [70].

Изучение особенностей патогенеза перфорации у онкологических больных показывает, что кроме анамнеза язвенной болезни, факторами риска её развития являются: химиотерапия (ХТ), лечение рекомбинантными моноклональными антителами, радиотерапия, прием НПВС [76; 148].

По данным литературы, перфорация встречается у 0,9% больных, получающих лечение рекомбинантными моноклональными антителами, ингибирующими активность фактора роста эндотелия сосудов. При этом осложнения со стороны органов ЖКТ могут развиваться в любой период терапии моноклональными антителами, но в 80% наблюдений - в первые

полгода ее проведения [76; 158]. Считается, что эта группа препаратов оказывает воздействие на сосудистую стенку, вызывая вазоконстрикцию, микротромбозы, и нарушает пролиферацию слизистой ЖКТ, что может привести к развитию язвенного поражения, в том числе желудка и двенадцатиперстной кишки. С повреждением эндотелия кровеносных сосудов, ишемией и клеточной гибелью связывают формирование язв ЖКТ в ходе воздействия радиотерапии. Химиотерапия также отмечается как фактор повышенного риска возникновения ПЯ [155].

Госпитальная летальность при перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки у онкологических больных варьирует в пределах 18,2% - 44,4% [157].

Пациенты с онкологическими заболеваниями по любой из существующих на сегодня прогностических шкал относятся к популяции больных с неблагоприятным исходом лечения ПЯ.

При этом в прогностических моделях исхода лечения прободной язвы онкологическая патология считается как вместе с остальными коморбидными заболеваниями, либо, как в разработке Søreide K et al. (2015), является отдельным фактором, влияющим на исход лечения [169].

В плане прогнозирования исходов лечения в опубликованном многофакторном анализе Maeda Y. (2020) были изучены предикторы летального исхода при возникновении острых хирургических нозологий у больных с онкологическими заболеваниями при проведении химиотерапии [70]. Однако в доступной литературе мы не обнаружили научных исследований, в которых бы целенаправленно разрабатывались модели прогноза развития осложнений и летального исхода при ПЯ у онкологических больных, в том числе в рамках одно- и многофакторного анализа и с учетом количества курсов ХТ, при неизменных остальных предикторах риска [38].

Научные задачи, рассматриваемые в диссертационном исследовании, не являются решёнными на сегодняшний день для практического здравоохранения.

Постоянно увеличивающееся количество пациентов со множеством различных нозологий, влияющих друг на друга, усложняет лечебный процесс и ставит перед клиницистом вопрос об учёте коморбидности при курации больных. При этом единый формализованный подход к оценке сопутствующих заболеваний до настоящего времени не выработан. Наиболее близка к этому определению, по нашему мнению, шкала Charlson-Deyo, учитывающая различные коморбидные патологии и позволяющая прогнозировать выживаемость пациента.

Научные исследования, оценивающие роль коморбидного фона пациентов при острых хирургических заболеваниях с точки зрения формализованного подхода, единичны. По ПЯ, в частности, таких работ мы не встретили в доступной русскоязычной и англоязычной литературе. В большинстве предложенных на сегодня шкалах прогнозирования сопутствующие заболевания либо не рассматриваются, либо упоминаются как тяжёлые / нетяжёлые нозологии, без формализации.

Злокачественные новообразования являются частным случаем коморбидных заболеваний при ПЯ. Возникновение язвенной перфорации на фоне активного онкологического процесса у больного, получающего специализированное противоопухолевое лечение, является прогностически неблагоприятной ситуацией. В то же время целенаправленных научных исследований особенностей течения и факторов, влияющих на прогноз у этой группы пациентов, в сравнении с пациентами без коморбидных злокачественных новообразований, не опубликовано.

Таким образом, решение указанных в диссертационном исследовании задач даст возможность уменьшить количество послеоперационных осложнений и летальных исходов после операций по поводу ПЯ у пациентов в условиях коморбидности.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы 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 ПЯ
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 результатов лечения ПЯ. 3. Анализ результатов хирургического лечения ПЯ у пациентов с онкологическими заболеваниями.	Результаты диссертационного исследования Первичная медицинская документация	Математический Описательный Статистический	Пациенты с ПЯ
4	1. Разработка моделей	Результаты	Аналитический	Пациенты с

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

Клиническая часть диссертационной работы для решения поставленных научных задач проведена на базах трех кафедр ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России: кафедра общей хирургии с курсом урологии, кафедра факультетской хирургии и кафедра онкологии, гематологии и трансплантологии Института НМФО в период 01.01.2016 по 01.01.2020 годы.

На начальном этапе частично ретроспективно, частично проспективно выполнен анализ результатов лечения больных с прободной язвой, затем проспективно сформированы прогностические модели развития

неблагоприятных событий в послеоперационном периоде, а также выполнена валидация.

К критериям включения пациентов в исследование были отнесены: пациенты с прободной язвой, поступившие в общехирургические стационары; пациенты с онкологическими заболеваниями и прободной язвой, находящиеся на стационарном лечении в специализированном стационаре.

К критериям исключения из исследования отнесены прободения злокачественных опухолей желудка и 12-перстной кишки.

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.

Лечение пациентов заключалось в экстренной операции, показанием к которой служил установленный на основании клинико-инструментального обследования диагноз ПЯ. Консервативного лечения ПЯ без хирургического вмешательства не проводили.

Диагностику и лечение основного хирургического заболевания – ПЯ - осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Прободная язва» [44]. Для определения распространённости и характера перитонита, осложнявшего течение ПЯ, использовали клинические рекомендации МЗ РФ «Острый перитонит» и классификацию В.С. Савельева и соавт. (2017) [45].

Для оценки тяжести состояния и выбора метода хирургического лечения пациентов с ПЯ использовали 3 прогностические системы: шкала Boey [77], American Society of Anesthesiologist physical status (ASA) [149] и Мангеймский индекс перитонита (МИП) [100].

Шкала ASA имеет 5 градаций:

ASA I — здоровый пациент

ASA II — пациент с легким системным заболеванием

ASA III — пациент с тяжелым системным заболеванием

ASA IV — пациент с тяжелым системным заболеванием, которое представляет собой постоянную угрозу для жизни

ASA V — умирающий пациент.

Мангеймский индекс перитонита учитывает следующие факторы:

- возраст старше 50 лет;
- полиорганная недостаточность;
- женский пол;
- злокачественная опухоль
- длительность перитонита более 24 часов;
- не-толстокишечный генез сепсиса;
- диффузный генерализованный перитонит;
- характер экссудата (серозный, гнойный, каловый)

Каждому из факторов присваивается определенное количество баллов, а итоговое значение МИП детерминирует прогноз.

Шкала Воеу принимает в расчёт следующие предикторы:

- >24 часов с момента возникновения симптомов ПЯ;
- шок при поступлении в стационар;
- тяжелая сопутствующая патология.

В 95 из 194 наблюдений (49%) были выполнены лапароскопически ассистированные и лапароскопические операции ушивания перфорации, в 76 (39%) – лапаротомные ушивания прободной язвы. Показанием для ушивания язвы был диаметр перфоративного отверстия менее 20 мм. Помимо это условием для ушивания при расположении язвенного дефекта в желудке считали отсутствие подозрения на злокачественный характер язвы. Решение об аппликации пряди большого сальника было прерогативой оперирующего хирурга. Также на усмотрение оператора был вопрос о доступе: при наличии навыков лапароскопического оперирования и доступности оборудования, ушивание производили с применением мини-инвазивных политехнологий. При этом дополнительным фактором, учитываемом при выборе лапароскопического доступа, были стабильное общее состояние пациента,

локализация прободного отверстия на передней стенке органа, а также диаметр язвы желудка менее 10 мм, язвы 12-перстной кишки менее 6 мм.

В 16 (8%) случаях проведена резекции желудка. Показаниями для этого вмешательства были язвы желудка с подозрением на малигнизацию в 10 (5%) случаях, выраженная периульцерозная инфильтрация и невозможность ушивания у 4 (2%) пациентов, сочетанное осложнение язвенной болезни (ПЯ передней стенки луковицы 12-перстной кишки с кровотечением из «зеркальной» язвы задней её стенки с неэффективностью консервативного эндоскопического гемостаза) у 2 (1%) больных.

В 7 (4%) случаях выполнена стволовая ваготомия с пилоропластикой. Показанием для данного вида вмешательств была прободная язва передней стенки луковицы 12-перстной кишки в сочетании со стенозом просвета пилородуоденальной зоны у пациентов с нестабильной гемодинамикой и/или выраженной коморбидностью.

Для оценки коморбидности у больных с ПЯ применяли индекс Charlson-Deyo [67]. Для вычисления данного индекса каждому сопутствующему заболеванию присваивается соответствующая балльная оценка [47; 67]. Система стратификации коморбидности Charlson-Deyo представлена на рисунке 1.

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени СД без осложнений
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)

Примечание. Добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.).

Рисунок 1 – Индекс коморбидности Charlson-Deyo

Осложнения в послеоперационном периоде стратифицированы согласно шкале Clavien-Dindo [90]. Методология оценки послеоперационных осложнений в соответствии с данной системой представлена на рисунке 2 (стр. 40).

Степень	Определение
I	Любые вариации от нормального течения послеоперационного периода, которые не требуют лекарственного, оперативного, эндоскопического или радиологического лечения. Допускается возможность медикаментозной терапии: анальгетики, антипиретики, электролиты, диуретики, физиотерапия. Также относится лечение инфекции области хирургического вмешательства.
II	Необходимо лечение, кроме осложнений, указанных для I степени (гемотранфузия, энтеральное или парентеральное питание).
III	Необходимо оперативное, эндоскопическое или радиологическое лечение:
IIIa	Операция без общей анестезии.
IIIb	Операция под общей анестезией.
IV	Фатальные осложнения (в т.ч. нейро-сосудистые осложнения, такие как инсульт, субарахноидальное кровотечение), требующие интенсивного лечения в условиях реанимации, резекции органа:
IVa	нарушение функции одного органа.
IVb	полиорганная недостаточность.
V	Летальный исход.
Индекс «d»	В случае, если пациент страдает от осложнения при выписке из клиники, то индекс «d» (disability – нарушение функции) добавляется к соответствующей степени. Данный индекс показывает необходимость контроля за больным для объективной оценки осложнения.

Рисунок 2 – Шкала послеоперационных осложнений Clavien-Dindo.

2.2 Методы исследования

Нами проводился анализ историй болезни на бумажных и электронных носителях. В связи с тем, что часть пациентов, вошедших в исследование, уже находилась в стационаре по поводу другого заболевания, внимание обращали на интервал от появления симптомов заболевания до начала операции, а не от начала болезни до поступления в стационар. Такой подход позволил избежать ошибок при анализе данных. Кроме того, оценивали результаты лабораторных и инструментальных исследований, доступных в медицинской документации. Регистрировали описанную хирургом визуальную картину в протоколе операции, особенно в отношении

локализации и размера перфоративного отверстия в гастродуоденальной зоне, а также визуальные признаки перитонита. Фиксировали продолжительность оперативного вмешательства, указанную в анестезиологической карте. В послеоперационном периоде регистрировали количество дней нахождения больного в стационаре после операции, а также любые возникавшие послеоперационные осложнения.

Помимо этого, нами проводилась оценка данных клинического обследования, лабораторно-инструментальных показателей у пациентов, оперированных по поводу ПЯ.

Клинический компонент обследования включал в себя применение физикальных методов исследования: опрос и осмотр больного с оценкой тяжести его состояния, пальпация, перкуссия и аускультация живота с определением симптомов «острого живота».

Всем больным выполняли общий и биохимический анализ крови, определяли группу и резус-фактор, исследовали коагулограмму, проводили анализ мочи.

Всем пациентам с подозрением на ПЯ производили обзорное рентгенологическое исследование органов брюшной полости при вертикальном положении тела больного с помощью рентгеновского диагностического телеуправляемого комплекса «ТелеКоРД». При этом свободный газ обнаружен у 165/194 (85,1%) пациентов, что согласуется с данными литературы.

Ультрасонография живота проводилась с применением УЗИ-сканеров Esaote MyLab и Siemens S2000. УЗИ органов брюшной полости проведено 146/194 (75,3%) больных. При этом язвенный дефект определялся у 96/146 (65,8%) пациентов. Кроме того, УЗИ позволяло выявлять свободную жидкость в брюшной полости у 121/146 (82,9%) больных.

При неоднозначной клинической и лабораторно-инструментальной семиотике заболевания, а также для выявления иных осложнений язвенной болезни (кровотечение, пилородуоденальный стеноз) выполняли

эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Для этого использовали аппараты «Olympus» и «Pentax» с торцевой оптикой. Исследование проведено 117/194 (60,3%) пациентов. Язвенный дефект с перфорацией удалось обнаружить у 103/117 (88%) больных.

12/194 (6,2%) пациентов выполнена КТ органов брюшной полости на аппаратах Toshiba Aquilion S16 и Toshiba Aquilion LB. Условиями для проведения этого исследования были наличие технической возможности, а также отсутствие верификации диагноза другими методами, в особенности при прикрытии перфорации прядью сальника или левой долей печени. При этом точность исследования составила 100% - у всех 12 пациентов выявлена свободная жидкость в брюшной полости, дефект желудочной или дуоденальной стенки в зоне перфорации, свободный газ в сальниковой сумке.

С учётом преобладания пациентов с индексом коморбидности в интервале от 0 до 4 баллов по шкале Charlson-Deyo, нами была проведена стратификация пациентов на 3 группы: с индексом Charlson-Deyo 0-2 балла, 3-4 балла и выше 4 баллов (более детально описание исследуемых групп пациентов будет дано в главе 3).

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 отличного от нормального распределения, использовали медианы (Me), 25-й и 75-й квартили [Q1-Q3] [58]. Непараметрические сравнения количественных признаков в случае 2 групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни [9]. Непараметрические сравнения непрерывных данных в случае 3 групп проводили при помощи Н-критерия Краскела-Уоллиса, в случаях выявления статистически значимых различий – с поправкой Бонферрони на post-hoc этапе [11]. Для описания номинальных параметров использовали абсолютные значения и процентные доли.

Сравнения их проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность (при ожидаемом значении менее 10 хотя бы в одной из ячеек четырёхпольной таблицы), χ^2 с поправкой Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений (при анализе многопольных таблиц) [10]. Различия расценивали как статистически значимые при уровне значимости $p\text{-value} < 0,05$.

Для разработки прогностических моделей использовали метод бинарной логистической регрессии [36; 102]. 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. Выбор критерия обусловлен его наибольшей прогностической значимостью применительно к медицинским исследованиям [36]. Контроль соответствия количества предикторов числу изучаемых исходов проводили, опираясь на расчёты E. Vittinghoff и E. McCulloch (2006) [174].

В качестве меры определенности получаемой модели считали коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка [124]. Для оценки прогностической способности моделей был использован метод анализа кривой ошибок (ROC – Receiver Operating Characteristic) [175]. Построение ROC-кривых основано на математической зависимости чувствительности (количества верно классифицированных положительных случаев) от обратной специфичности (количества неверно классифицированных отрицательных случаев). Для сравнения ROC-кривых прогностических моделей применяли тест ДеЛонг.

Для формирования прогностических подгрупп в рамках разработанных предиктивных моделей использовали метод построения деревьев решений Chi-Squared Automatic Interaction Detection (CHAID) [81; 101]. Деревья решений – метод изучения взаимосвязи одной зависимой переменной с

несколькими независимыми переменными. При этом взаимосвязь представлена не в виде прогнозного уравнения (как в методе регрессии), а в виде древовидной структуры. Применение метода деревьев решений позволяет разбить выборку на несколько подгрупп, каждая из которых имеет определённое отношение к зависимой переменной.

Для внутренней валидации прогностических моделей использовали метод bootstrap [93]. Методика основана на компьютерной генерации эмпирического распределения данных на имеющейся выборке. Это позволяет на множестве искусственных псевдовыборок аналогичного с исходной размера изучить вероятностные распределения анализируемых данных.

Внешнюю валидацию, подразумевающую анализ не вошедших в исходную выборку пациентов [64], выполнили на когорте из 32 больных, оперированных в хирургическом стационаре и онкологическом диспансере в период с 1.01.2021 по 1.06.2022.

ГЛАВА 3

**ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОБОДНОЙ ЯЗВЫ С УЧЁТОМ
КОМОРБИДНОСТИ****3.1 Сравнительные характеристики групп сравнения**

Среди больных было 73,2% (n=142) мужчин и 26,8% (n=52) женщин. Пропорция лиц мужского и женского пола составила 2,7:1 (рисунок 3).

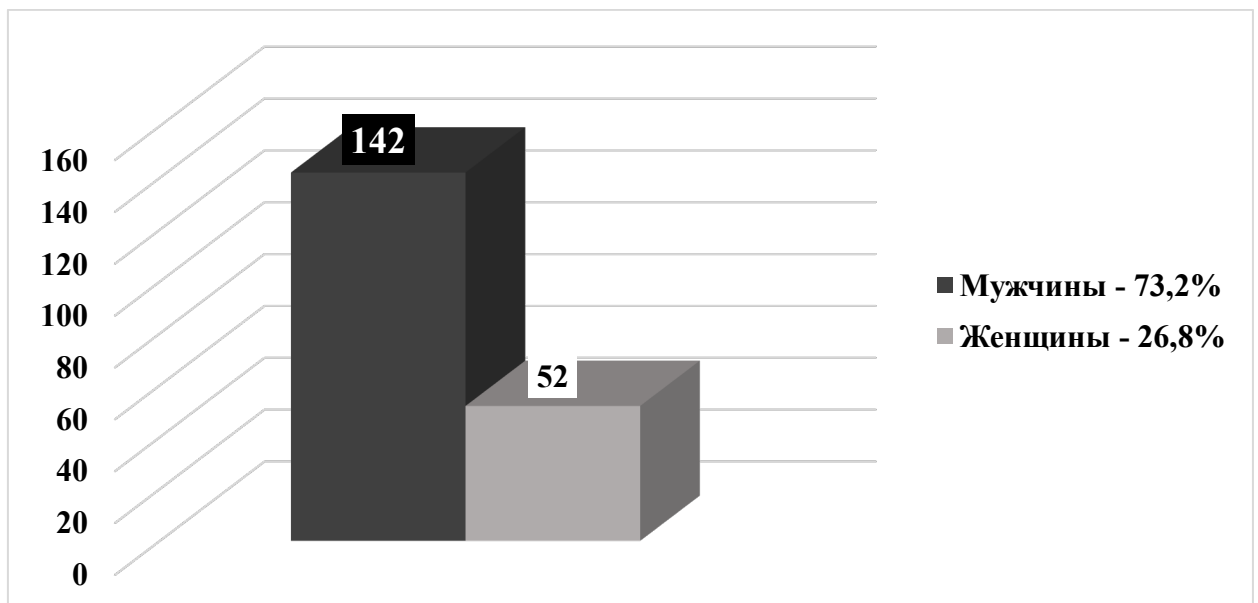


Рисунок 3 – Соотношение мужчин и женщин среди исследуемых пациентов

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. Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рисунке 4 (стр. 46).

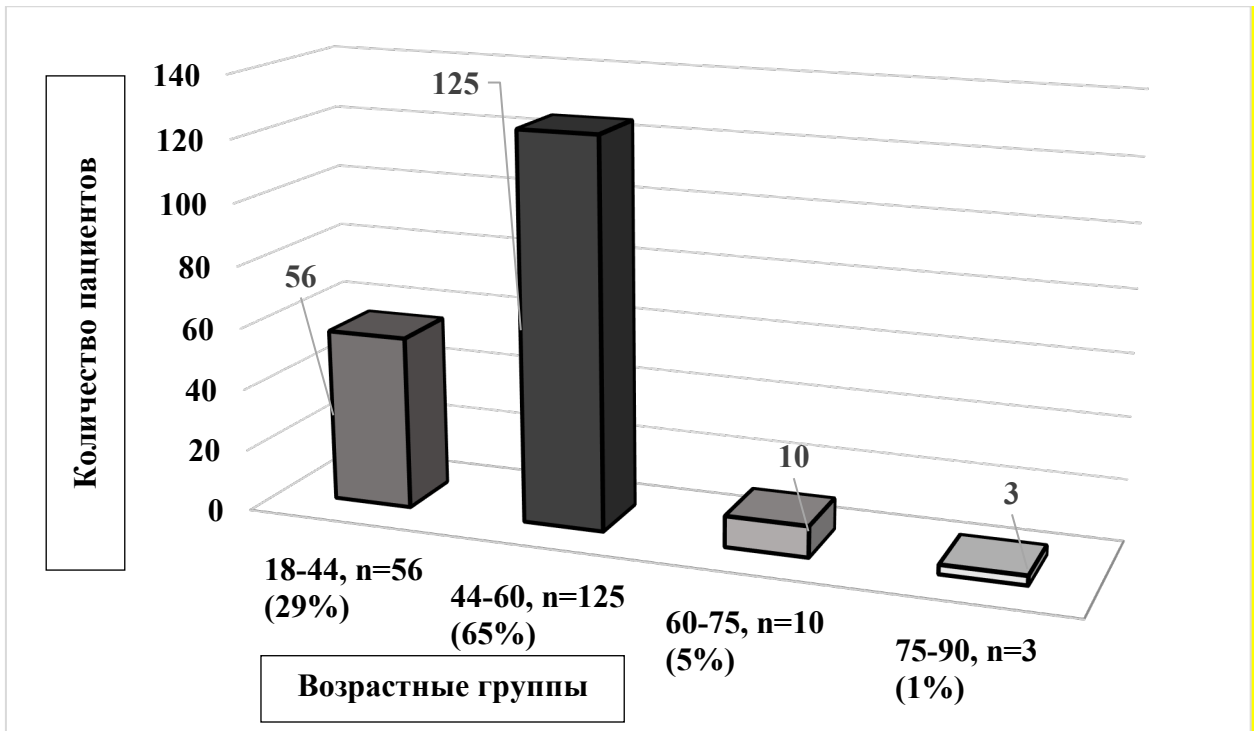


Рисунок 4 – Количество пациентов различных возрастных групп

Большей части больных (50%, (n=97)) хирургическое лечение проведено спустя 6-12 часов от появления симптомов (рисунок 5).

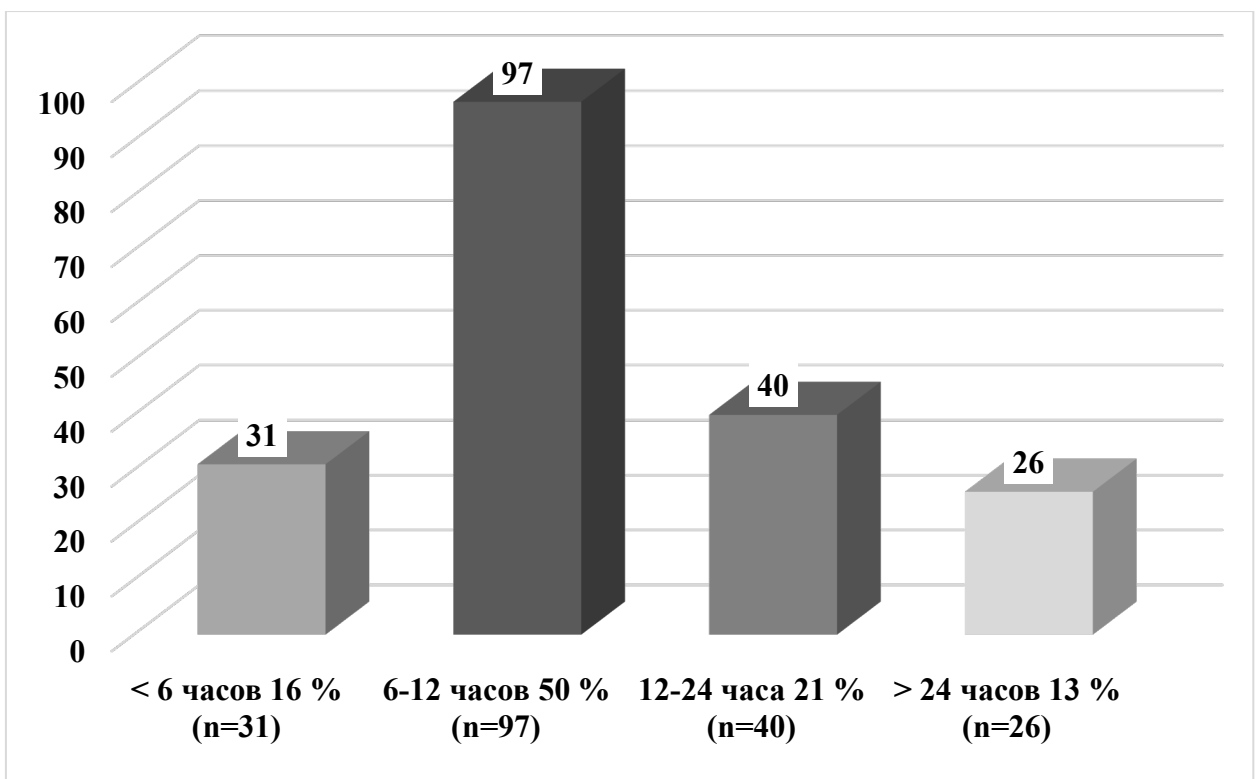


Рисунок 5 – Количество часов от начала заболевания до операции

Из 194 пациентов, оперированных по поводу ПЯ, в 55,2 % (n=107) случаев перфорация располагалась на передней стенке луковицы 12-перстной

кишки. В желудке язва располагалась в 33 % клинических наблюдений (n=64). Наиболее редкой локализацией ПЯ была вертикальная ветвь 12-перстной кишки – 3,1 % (n=6). Распределение локализаций ПЯ представлено на рисунке 6.



Рисунок 6 – Распределение локализаций прободной язвы

В предоперационном периоде всем больным проводили короткую подготовку, включавшую антибиотикопрофилактику, коррекцию водно-электролитных нарушений, назогастральное зондирование, гигиеническую подготовку области будущего операционного поля. При наличии признаков шока (САД < 65 мм.рт.ст., диурез < 0,5 мл/кг/час), декомпенсации коморбидных заболеваний, предоперационную подготовку пациентов проводили в условиях реанимационного отделения.

Те или иные формы перитонита имелись у всех пациентов в изучаемой генеральной совокупности. Согласно классификации В.С. Савельева (2017), к серозному перитониту относятся 139 (71,6%) случаев, менее часто

встречались фибринозный – у 28 (14,4%), гнойный – у 17 (8,8%) и геморрагический либо смешанный перитонит – у 10 (5,2%) пациентов (рисунок 7).

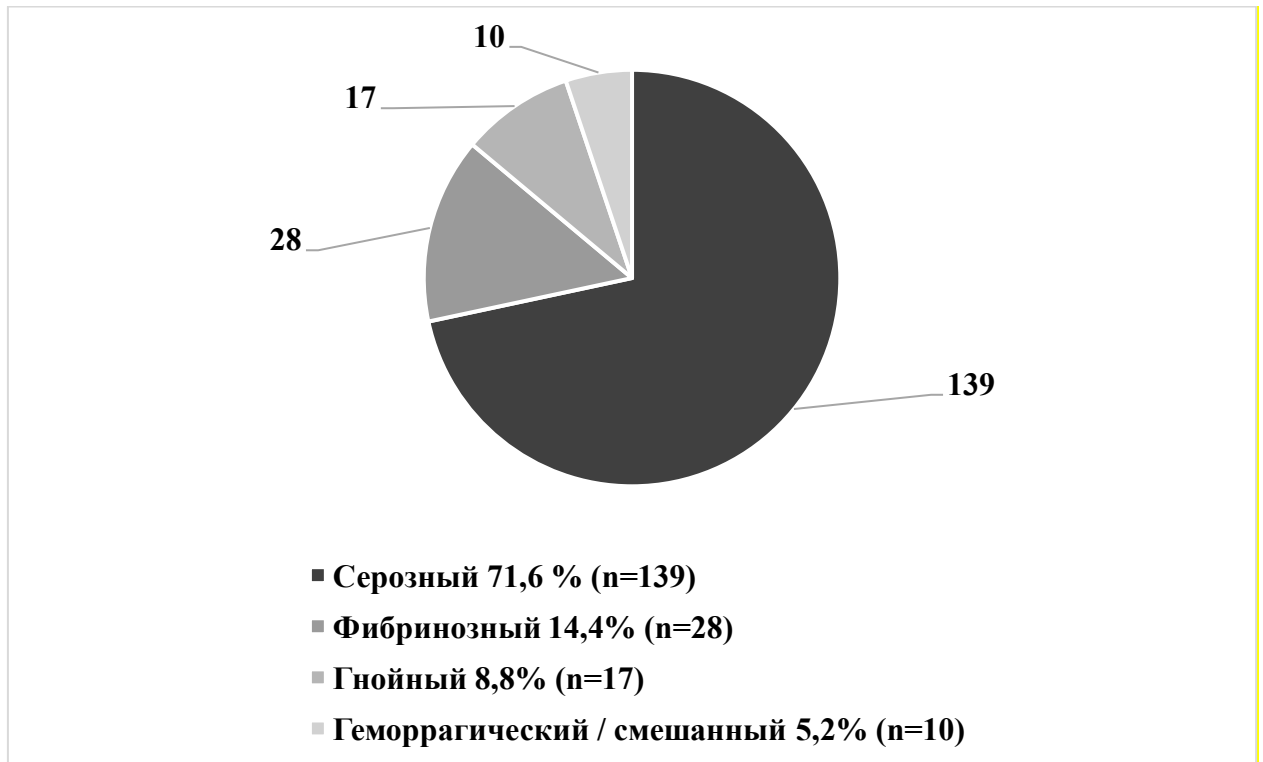


Рисунок 7 – Распределение больных по характеру перитонита

По распространённости среди клинических наблюдений наиболее часто отмечен местный перитонит, характеризующийся поражением одной (отграниченный) или двух (не отграниченный) анатомических областей – у 144 (74,2%) пациентов. На рисунке 8 (стр. 49) представлена структура распространённости перитонита.

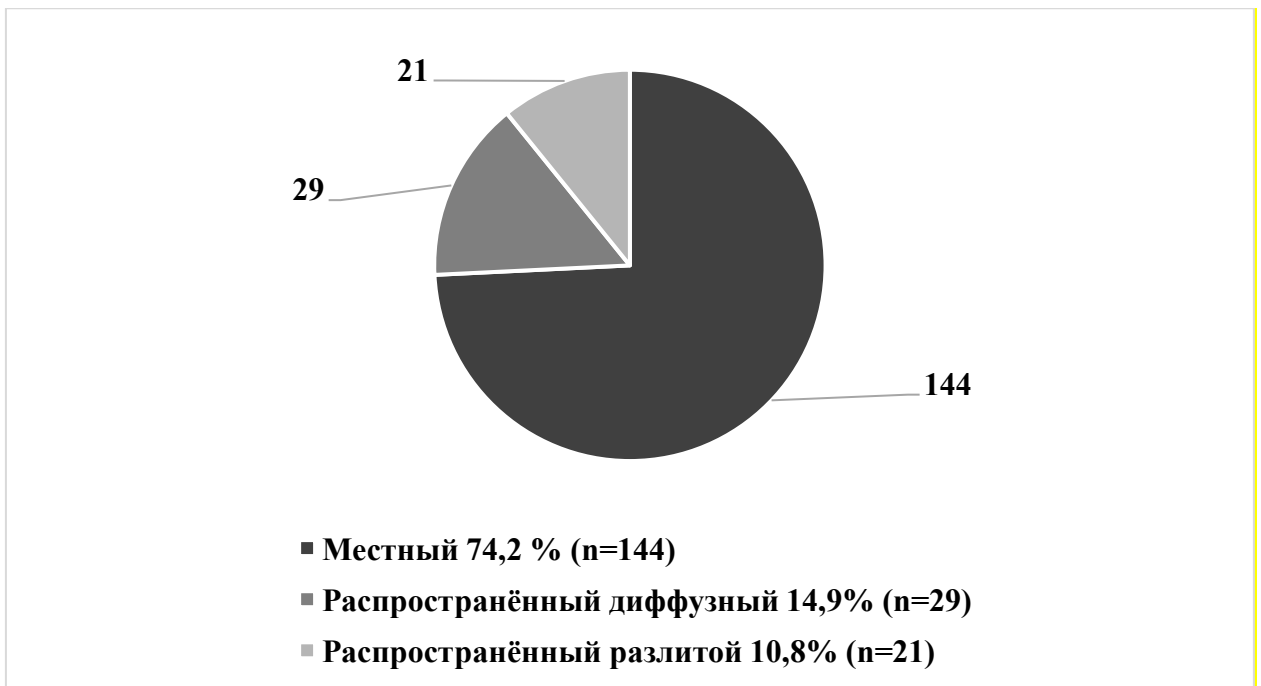


Рисунок 8 – Структура распространённости перитонита

Объем выполненных оперативных вмешательств зависел от индивидуальных особенностей пациента и предпочтений оперирующего хирурга. Распределение оперативной активности в нашей выборке больных представлен на рисунке 9.

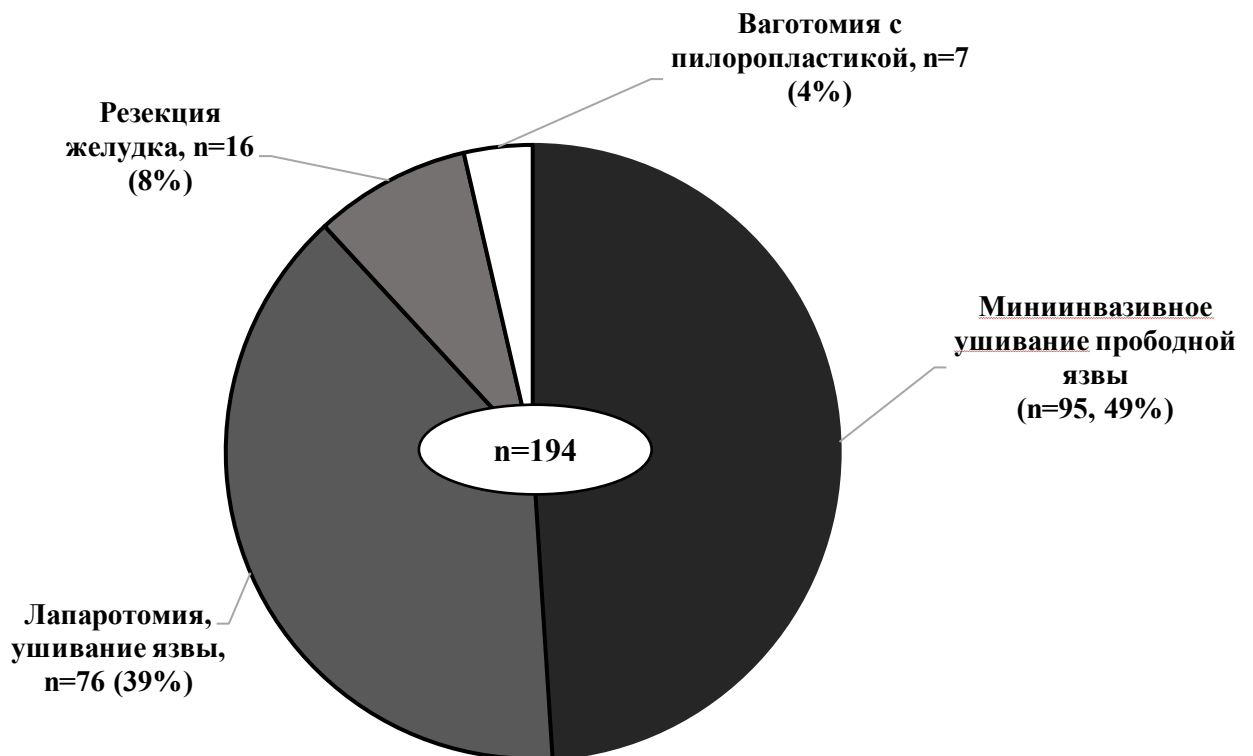


Рисунок 9 - Оперативные вмешательства, выполненные пациентам

Значения шкал стратификации риска для генеральной совокупности пациентов приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Значения шкал стратификации риска для генеральной совокупности пациентов

Параметры	Воey	ASA	МПИ
Среднее значение ± стандартное отклонение	0.943±0.783	1.58±0.812	10.4±9.46
Медиана	1	1	9
Минимум-максимум	0-3	1-4	0-37
25-я квартиль-75-я квартиль	0-1	1-2	4-14

Число сопутствующих заболеваний превышало количество пролеченных пациентов (поскольку у некоторых больных имело место сочетание нескольких заболеваний) и они были представлены: болезнями сердечно-сосудистой системы (хроническая ишемическая болезнь сердца I25, гипертоническая болезнь I11, закупорка и стеноз прецеребральных (I65) и церебральных (I66) артерий) – 120 (62,2%), болезнями органов пищеварения (гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом (K21.0), алкогольный (K70.3) цирроз печени, болезнь Крона тонкой и толстой кишки (K50.8), желчекаменная болезнь (K80) – 121 (62,4%), болезнями органов дыхания (эмфизема J43, хронический бронхит J42) – 32 (16,6%), локализованной солидной злокачественной опухолью – 32 (16,5%), болезнями эндокринной системы (сахарным диабетом (E11) – 22 (11,4%), заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани (полиартроз (M15), системная красная волчанка (M32), остеопороз без патологического перелома (M81) – 17 (8,8%), диссеминированным онкологическим заболеванием – 13 (6,7%), инфекционными заболеваниями (хронический вирусный гепатит В (B18.0) и С (B18.2) – 9 (4,7%).

Медиана индекса Charlson-Deyo составила 1,5 [Q1-Q3=0-3, минимум 0, максимум 24 балла). При этом в большей части (69,1% (n=134)) клинических наблюдений индекс коморбидности Charlson-Deyo составил 0-4 балла. Характеристика коморбидности изучаемой выборки пациентов с точки

зрения формализованной оценки по Charlson-Deyo в дихотомизированном варианте представлена на рисунке 10.

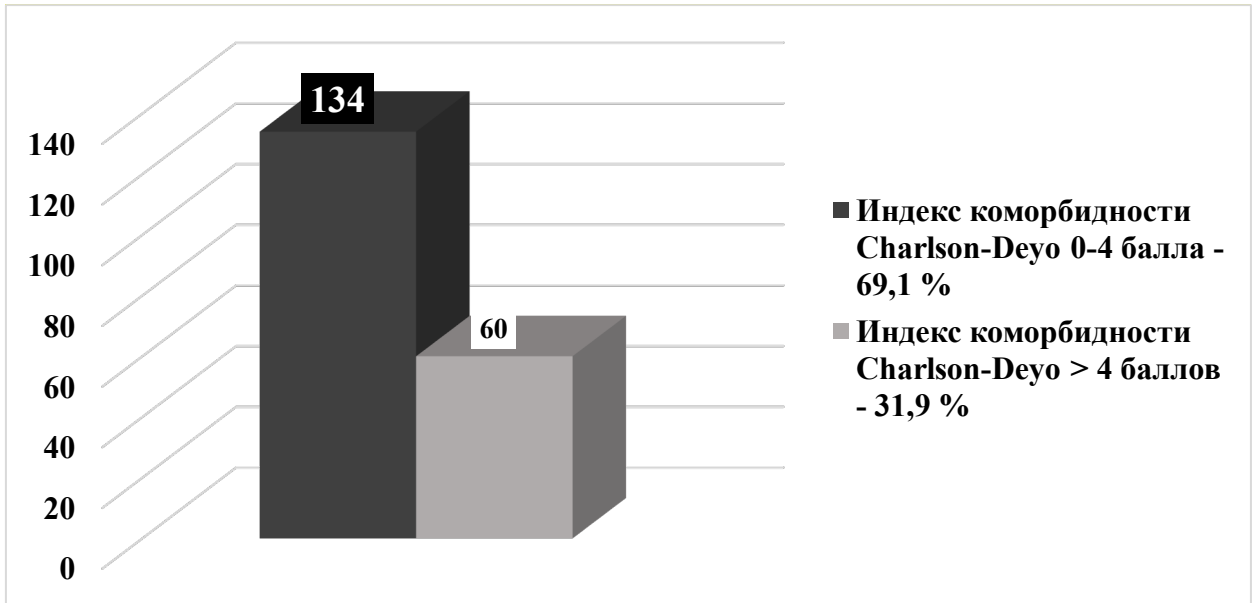


Рисунок 10 – Характеристики коморбидности в изучаемой выборке пациентов, с точки зрения формализованной оценки по Charlson-Deyo

Распределение осложнений по шкале Clavien-Dindo в общей выборке пациентов представлено на рисунке 11.

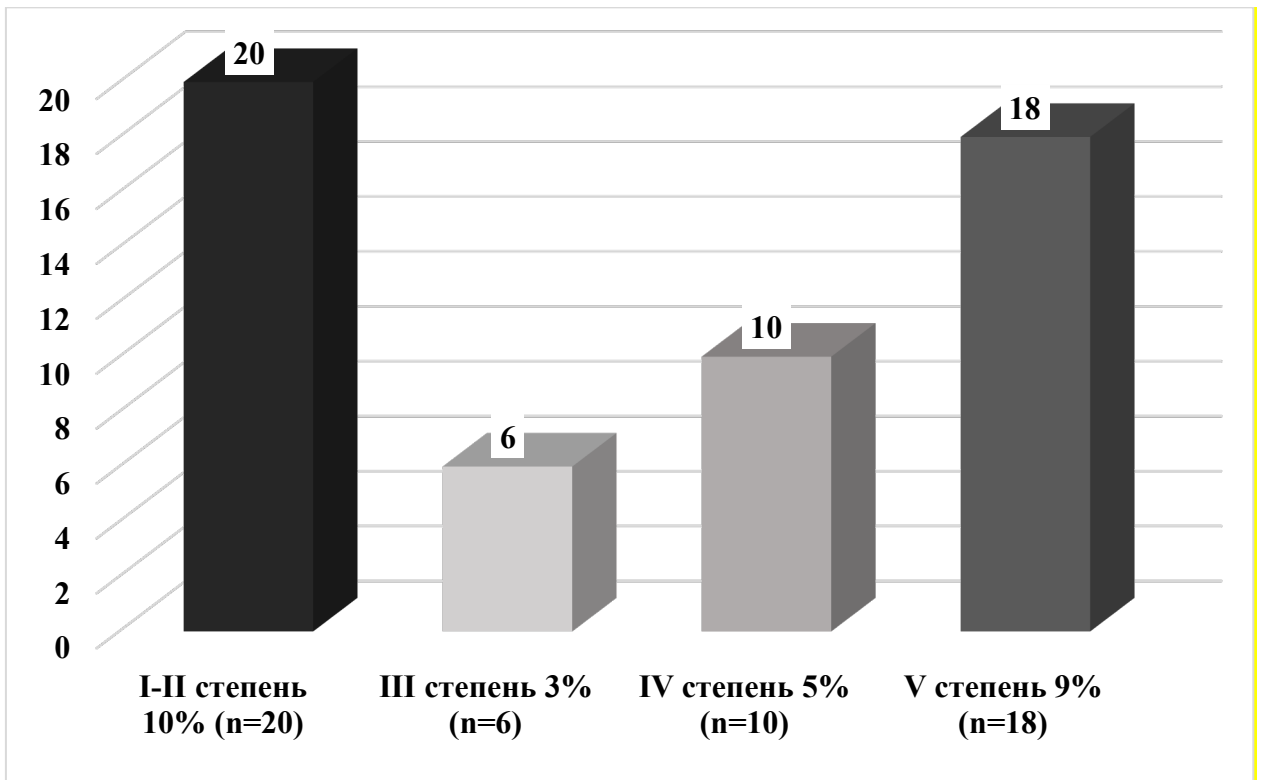


Рисунок 11 - Распределение осложнений по шкале Clavien-Dindo в общей выборке пациентов

3.2 Анализ результатов лечения больных с прободной язвой в условиях коморбидности

Больные с ПЯ были разделены на 3 группы сравнения на основе учета количества баллов, в соответствии с индексом Charlson-Deyo.

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

В ходе сравнительного анализа трёх изучаемых групп статистически значимых различий по полу и возрасту установлено не было, группы были сбалансированы по этим показателям. При этом некоторые различия были выявлены по показателям Мангеймского индекса перитонита, операционно-анестезиологической шкалы ASA и индекса тяжести пациентов с прободной язвой Боуе.

Комплексный показатель ухудшения состояния пациентов, отражённый в более высоких баллах этих шкал, нарастал от группы 1 с индексом коморбидности Charlson-Deyo 0-2 к группе с высокой коморбидностью с индексом коморбидности Charlson-Deyo более 4. Эти отличия могут быть объяснены тем, что сопутствующие заболевания у пациентов в той или иной степени учитываются при формировании итоговой оценки каждой из этих шкал. Основные характеристики групп сравнения представлены в таблице 3 (стр. 53).

Таблица 3 - Основные характеристики групп сравнения

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

* χ^2 – критерий χ^2 Пирсона, **H – критерий Краскела-Уоллиса (в случае множественных сравнений – с поправкой Бонферрони), *** χ^2 – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений, ***** - в случае значения 0 в многопольной таблице попарные сравнения не проводились, в том числе и при наличии статистически значимых различий

При изучении объёмов выполненных оперативных вмешательств установлено, что преобладающими были лапароскопически ассистированные и лапароскопические операция ушивания перфорации - 95 из 194 наблюдений (48,9%). В 76 (39,1%) случае проведены лапаротомные ушивания прободной язвы. 16 (8,2%) пациентам выполнены резекции желудка. Минимальную долю среди всех оперативных вмешательств

составили стволовые ваготомии с пилоропластикой - 7 (3,6%) случаев. Проведённые пациентам хирургические операции приведены в таблице 4.

Таблица 4 - 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

* χ^2 – критерий χ^2 Пирсона

При этом в группах 1 и 2 преобладали миниинвазивные операции, а в группе 3 – открытые вмешательства (критерий χ^2 Пирсона = 4,255, p=0,119) (рисунок 12).

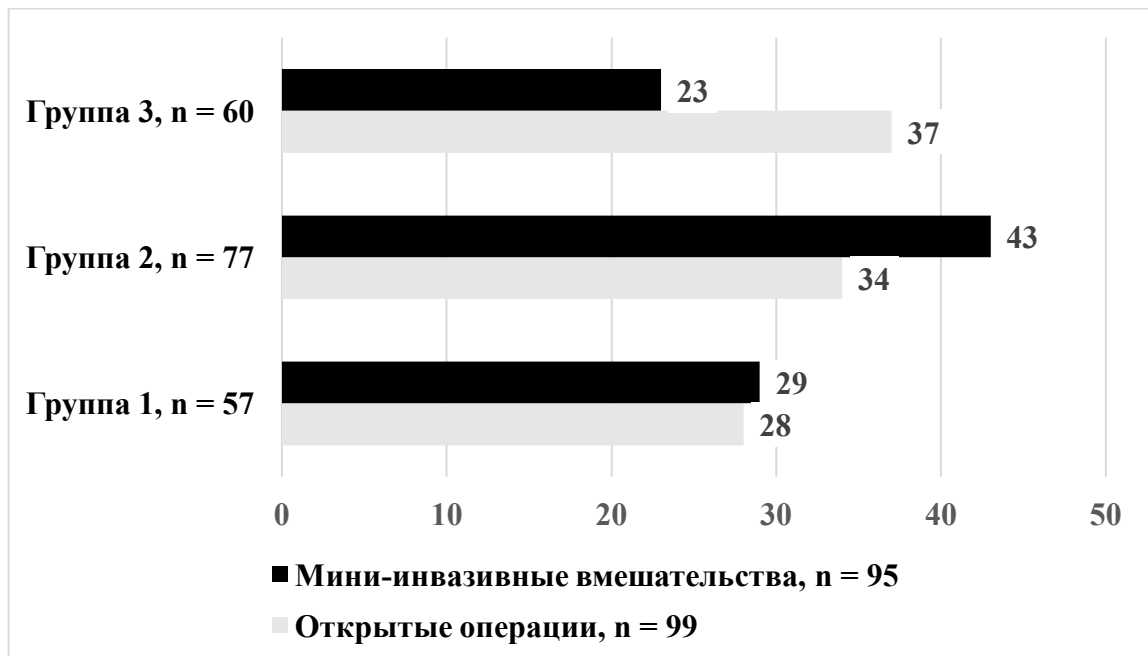
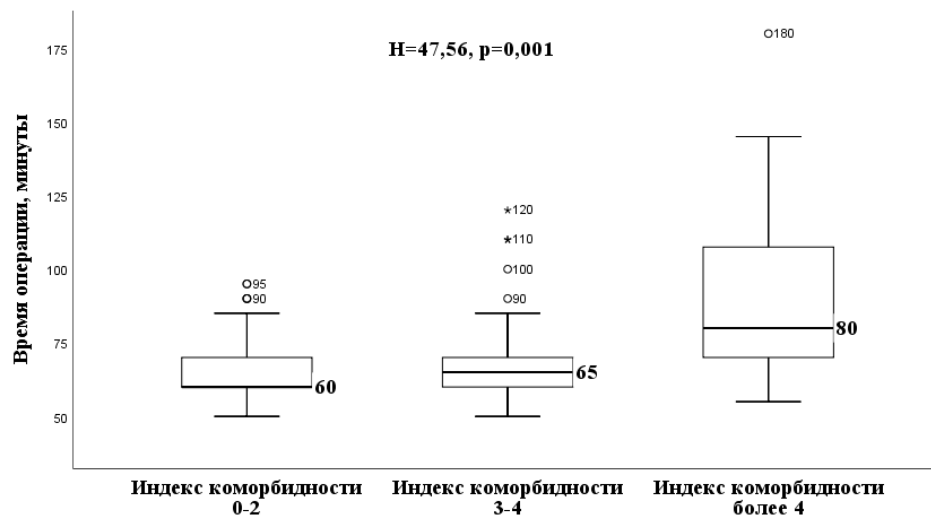


Рисунок 12 – Оперативные доступы в лечении больных с прободной язвой

Изучение результатов лечения больных с ПЯ показало, что в генеральной совокупности послеоперационная летальность составила 9,3% (18/194), а частота послеоперационных осложнений - 27,8% (54/194).

При сравнительной оценке длительности операций выявлены статистически значимые различия между группами (рисунок 13), что обусловлено объективными сложностями дифференциальной диагностики прободной язвы и, как следствие, более частым выполнением лапаротомных операций пациентам с более высокой коморбидностью.



H – критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений

Рисунок 13 – Длительность операций в группах сравнения

В ходе апостериорных сравнений установлено, что различия между 1 и 2 группами носят случайный характер. Различия между 1 и 3, а также 2 и 3 группами статистически значимы (H=47,563, p=0,001).

Схожая тенденция выявлена и при сравнительном анализе продолжительности послеоперационного периода (рисунок 14, стр. 56)

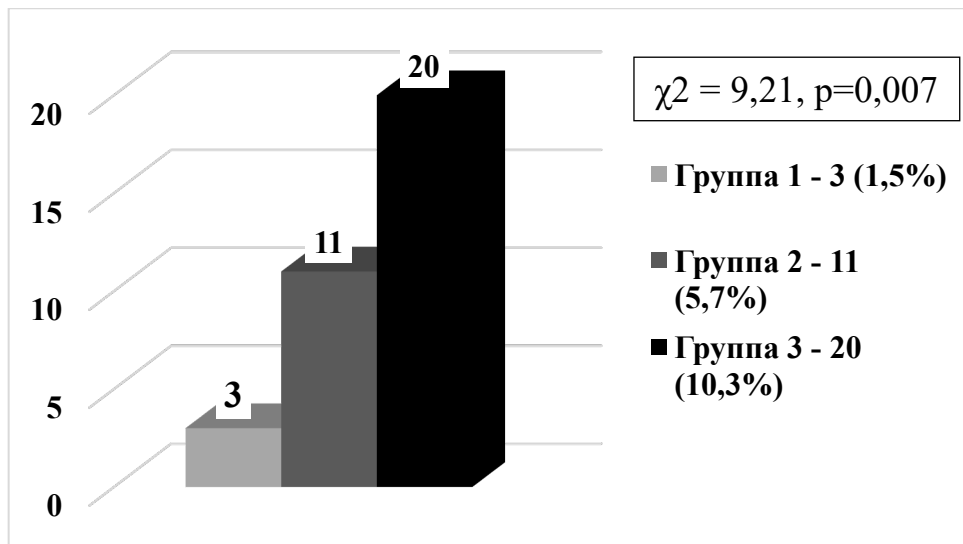


H – критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений

Рисунок 14 – Длительность послеоперационного периода в группах сравнения

При межгрупповой оценке определены статистически значимые различия между группами 1 и 2, а также 1 и 3 ($H=20,15$ $p=0,001$). Факт более продолжительного стационарного послеоперационного лечения мы связываем с более частым возникновением осложнений у пациентов группы 3.

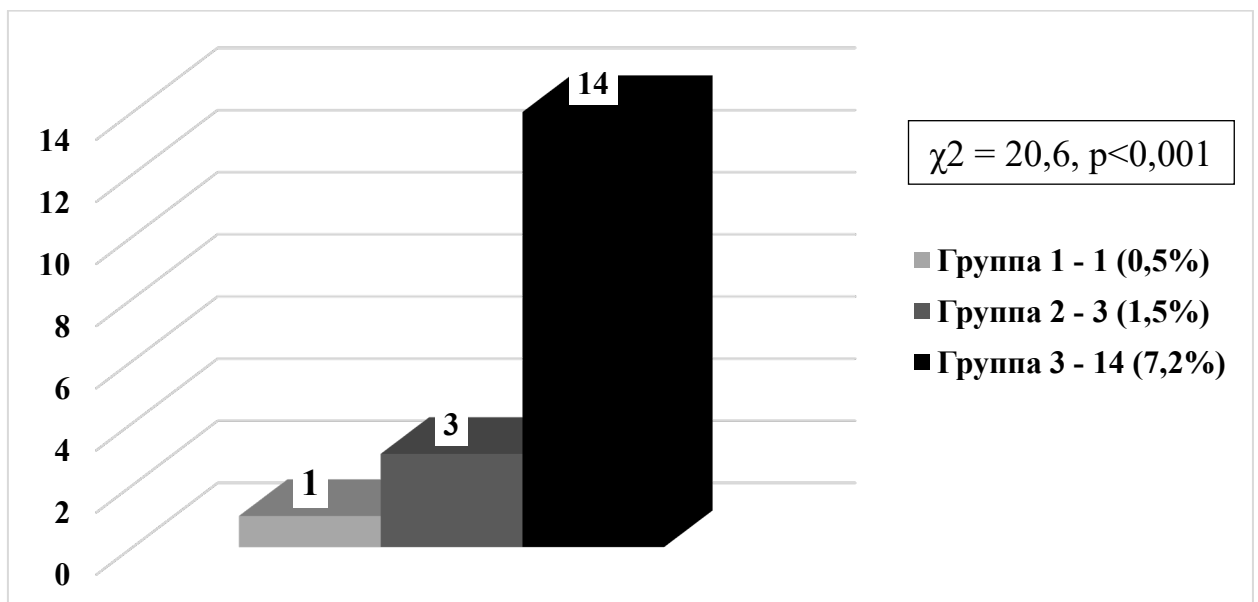
В ходе апостериорных сравнений установлено, что различия по количеству осложнений между первой (индекс коморбидности 0-2 балла) и второй (индекс коморбидности 3-4 балла) группами носят случайный характер. Различия между первой и третьей (индекс коморбидности > 4 баллов) и второй и третьей группами были статистически значимыми (рисунок 15, стр. 57). Значение χ^2 (критерий χ^2 Пирсона с поправкой Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений) составило 9,21 ($p=0,007$).



χ^2 – критерий χ^2 Пирсона для множественных сравнений

Рисунок 15 – Послеоперационные осложнения III-V степени по Clavien-Dindo в группах сравнения

При анализе летальности в каждой из изучаемых групп различия выявлены также между группами 1 и 2, а также 2 и 3 (рисунок 16). Значение χ^2 (критерий χ^2 Пирсона с поправкой Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений) составило 20,6 ($p < 0,001$).



χ^2 – критерий χ^2 Пирсона для множественных сравнений

Рисунок 16 – Послеоперационная летальность среди изучаемых пациентов

Среди пациентов группы 3 статистически значимо чаще встречались послеоперационные осложнения III-V степени по Clavien-Dindo и была выше послеоперационная летальность.

Характеристика послеоперационных осложнений представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Послеоперационные осложнения среди пациентов с прободной язвой, с учётом формализованных уровней коморбидности

Параметры сравнения	Группы			Значимость различий
	Группа 1 n=57 (29%)	Группа 2 n=77 (40%)	Группа 3 n=60 (31%)	
Нагноение раны	2 (1%)	9 (4,6%)	7 (3,6%)	$\chi^2=3,19$, p=0,203
Эвентрация	1 (0,5%)	2 (1%)	3 (1,5%)	$\chi^2=1,13$, p=0,568
Несостоятельность швов ушитой язвы	1 (0,5%)	1 (0,5%)	5 (2,6%)	$\chi^2=5,6$, p=0,061
Пневмония	2 (1%)	0	6 (3,1%)	$\chi^2=9,32$, p=0,009
ОИМ	0	0	2 (1%)	$\chi^2=4,51$, p=0,105
ДВС-синдром	2 (1%)	0	4 (2,1%)	$\chi^2=5,05$, p=0,08
Полиорганная недостаточность	1 (0,5%)	1 (0,5%)	5 (2,6%)	$\chi^2=5,6$, p=0,061

* χ^2 – критерий χ^2 Пирсона для множественных сравнений

Нами определено, что в структуре послеоперационных осложнений у пациентов с более высоким уровнем коморбидности преобладали пневмония, ДВС-синдром и полиорганная недостаточность. Более частое возникновение данных осложнений у пациентов группы 3 связано с несколькими причинами. С одной стороны, можно предположить снижение иммунореактивности на фоне синдрома взаимного отягощения у коморбидных пациентов. Кроме того, 44 из 60 (73,3%) пациентов с индексом коморбидности выше 4 получали лечение НПВС или ГКС, угнетающих

активность иммунной системы, что стало предпосылкой для инфекционных осложнений, в частности, пневмонии. С другой стороны, повышение склонности к диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию можно объяснить большой долей пациентов с коморбидными злокачественными новообразованиями среди пациентов с высоким индексом коморбидности – 21 из 60 (35%). У данной категории пациентов тромбофилические состояния могут быть как проявлением паранеопластического синдрома, так и вызваны длительной иммобилизацией и специфическим противоопухолевым лечением. Наконец, полиорганная недостаточность является следствием тяжести состояния больных группы 3, обусловленной запущенностью основного заболевания и выраженностью коморбидной патологии.

Полученные результаты позволяют подтвердить, что исходный уровень коморбидности у больных с прободной язвой является достаточно весомым фактором, влияющим на результаты лечения пациентов с ПЯ, который должен учитываться при прогнозировании послеоперационных осложнений и летальности. При этом в ходе апостериорных сравнений установлено, что различия по количеству осложнений между первой (индекс коморбидности 0-2 балла) и второй (индекс коморбидности 3-4 балла) группами носят случайный характер. Различия между первой и третьей (индекс коморбидности > 4 баллов) и второй и третьей группами были статистически значимыми.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее гладкое течение послеоперационного периода у пациента с типичной клинической картиной и низким уровнем коморбидности. Проведённое мини-инвазивное оперативное вмешательство позволило сократить период послеоперационного лечения больного в хирургическом стационаре до 6 суток, снизить интенсивность болевого синдрома и выписать пациента для продолжения активной социальной жизни в короткие сроки после операции.

Пациент С., 42 года, поступил в ГУЗ «КБСМП №7» в 2019 году с диагнозом Прободная язва 12-перстной кишки. Индекс коморбидности Charlson-Deyo 1 балл.

Из анамнеза: страдает язвенной болезнью 12-перстной кишки около 3 лет. Осложнений язвенной болезни до настоящего момента отмечено не было. Уреазный дыхательный тест на *H. Pylori* положительный в 2018 году. Стационарное лечение не проводилось, назначенные гастроэнтерологом препараты принимал нерегулярно, диету не соблюдал. Злоупотребляет алкоголем, курит 1 пачку сигарет в день. Заболевание началось остро, за 3 часа до поступления, когда во время семейного праздника после употребления алкоголя появилась острая боль в животе «кинжального» характера, тошнота и рвота съеденной ранее пищей. Тёмного стула, рвоты желудочным содержимым с примесью «кофейной гущи» не отмечает.

Пациент доставлен в клинику каретой СМП. При поступлении состояние тяжелое, обусловленное выраженным болевым синдромом, кожа покрыта холодным потом, отмечается тахикардия, гипотонии нет. По конституции астеничен, индекс массы тела 21 кг/м². Беспокоен, отмечается запах алкоголя изо рта. Живот напряжен, перитонеальные симптомы положительные в эпи- и мезогастрии. Перистальтика аускультативно ослаблена над всей передней брюшной стенкой. *Per rectum*: на высоте пальца патологических изменений не выявлено, в ампуле прямой кишки кал обычного цвета.

Лабораторно выявлено увеличение числа лейкоцитов в крови ($15 \cdot 10^9$ в литре), повышение содержания палочкоядерных лейкоцитов до 7 % от общего количества лейкоцитов. При биохимическом анализе патологические изменения не обнаружены. При УЗИ органов брюшной полости выявлено около 300 мл свободной жидкости в отлогих местах живота. В ходе рентгенологического исследования брюшной полости обнаружена полоска газа толщиной 2 см под диафрагмой справа. Заподозрена прободная язва гастродуоденальной зоны.

Пациент оперирован в экстренном порядке в течение 1 часа с момента поступления. В ходе ревизии в брюшной полости до 300 мл мутного желудочного содержимого с примесью желчи – осушено. Петли тонкого кишечника обычной окраски, не расширены, перистальтика сохранена, налёта фибрина нет. При ревизии гастропанкреатодуоденальной зоны выявлена прободная язва передней стенки луковицы 12-перстной кишки, диаметр перфоративного отверстия 5 мм. Выполнено лапароскопически ассистированное ушивание язвы из минидоступа, санация и дренирование брюшной полости. Время операции составило 60 минут.

Послеоперационный период протекал гладко. Период нахождения в реанимационном отделении – 12 часов, с последующим переводом больного в профильное отделение. Дренажи удалены на 4 и 5 сутки. Пероральный приём жидкостей и полужидкой пищи разрешён больному в те же сроки. Пациент полностью восстановил двигательную активность, выписан на 6 сутки после операции. Рекомендовано наблюдение и лечение у терапевта, гастроэнтеролога по месту жительства, регулярная эзофагогастродуоденоскопия, соблюдение противоязвенной диеты.

3.3 Прогностическая роль коморбидности у пациентов с прободной язвой

Дальнейший логистический регрессионный анализ позволил выявить 11 предикторов развития негативного непосредственного результата лечения - послеоперационных осложнений III-V степени по Clavien-Dindo - у пациентов с ПЯ.

Алгоритм выявления данных регрессоров использовали следующий. При отборе предикторов среди всех бинарных признаков из электронной базы данных сначала проводили простой сравнительный анализ для установления грубых отношений шансов развития изучаемого исхода (развития осложнений III-V степени по Clavien-Dindo). Грубые отношения

шансов для количественных признаков рассчитывали, выполняя однофакторную бинарную логистическую регрессию, где в качестве изучаемого исхода также рассматривали развитие осложнений III-V степени по Clavien-Dindo. Затем формировали многофакторную логистическую модель, вводя в неё только статистически значимые регрессоры, выявленные на предыдущем этапе.

Выявленная модель зависимости объясняет 80,3% дисперсии изучаемого признака и, соответственно, учитывает 80,3% всех факторов, вызывающих появления 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: индекс коморбидности 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: Мангеймский индекс перитонита более 29 баллов, время от момента появления симптомов ПЯ до операции более суток, наличие язвенного анамнеза и сочетанных осложнений ЯБЖДК, индекс Boey 2-3, возраст пациента и мини-инвазивное ушивание перфорации. Мини-инвазивное ушивание перфорации оказывало обратное воздействие на развитие изучаемого исхода при однофакторном анализе, уменьшая вероятность развития осложнений III-V степени по Clavien-Dindo.

Отсутствие значимого влияния фактора перфоративного перитонита на непосредственные результаты лечения ПЯ в нашем исследовании в процессе многофакторного анализа обусловлено тем, что исходно пациенты во всех группах сравнения при различных уровнях коморбидности, были уравновешены по характеру и распространённости перитонита. В таблице 6 (стр. 63) представлены количественные связи установленных предикторов с шансами развития осложнений III-V степени по Clavien-Dindo.

Таблица 6 – Предикторы развития послеоперационных осложнений III-V степени по классификации Clavien-Dindo

Предиктор	*COR (95% CI)	Значимость различий	**AOR (95% CI)	Значимость различий
Возраст	1,07 (1,02-1,11)	0,002	---	---
Мангеймский индекс перитонита более 29 баллов	6,5 (2,89-14,72)	0,009	---	---
Длительность от появления симптомов ПЯ до операции более 1 суток	13,54 (5,456-33,63)	<0,001	---	---
Язвенный анамнез	1,16 (1,04-1,3)	0,006	---	---
Сочетанные осложнения ЯБЖДК	15,62 (6,37-38,3)	<0,001	---	---
Индекс Воуе 2-3	23,968 (9,19-62,5)	<0,001	---	---
Миниинвазивное ушивание перфорации	0,101 (0,034-0,3)	<0,001	---	---
Индекс Charlson-Deуо более 4	4,3 (1,9-93)	<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

На рисунке 17 (стр. 64) представлено графически распределение отношения шансов для предикторов при многофакторном анализе.

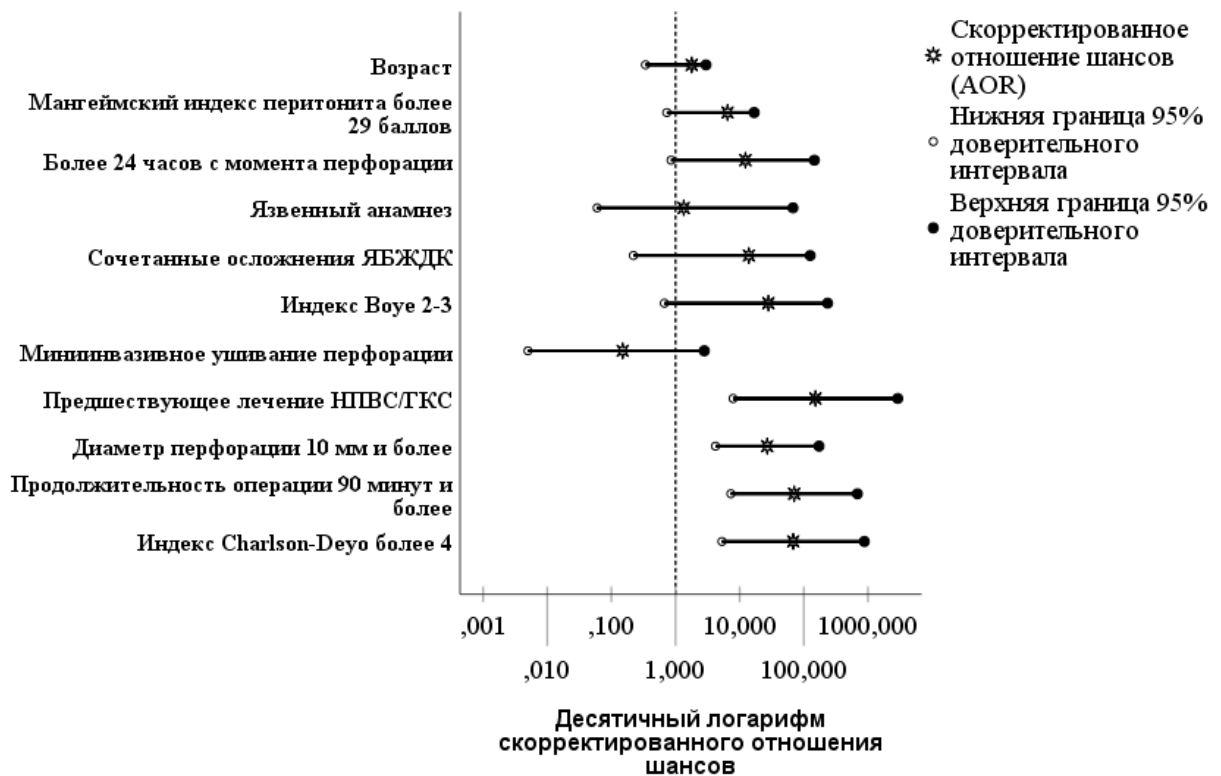


Рисунок 17 – Скорректированные отношения шансов для предикторов в составе многофакторной модели

Поскольку диапазон 95% доверительного интервала для скорректированных отношений шансов в разработанной прогностической модели включает в себя большой разброс значений (от 0,01 до 2912,8), для удобства восприятия древовидной диаграммы избран логарифмический масштаб по основанию 10. При этом длина каждого отрезка по оси X пропорциональна десятичному логарифму отношения величин, отмеченных на концах этого отрезка, а не разности этих величин (как в линейной шкале).

В результате пошагового отбора факторов методом исключения (обратный критерий Вальда) была получена логистическая функция (P_1), включающая 4 вышеуказанных предиктора. Наблюдаемая зависимость изучаемого исхода от них описывается уравнением:

$$P_1 = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = 5,01 * X_{\text{НПВС}} + 4,2 * X_{\text{Ch}} + 3,3 * X_{\text{d}} + 4,3 * X_{\text{t}} - 10,8,$$

где

- P_1 – вероятность развития осложнений (в долях единицы),
- $X_{\text{НПВС}}$ - приём НПВС/ГКС (0– нет, 1 – да),

- X_{Ch} – индекс Charlson-Devo более 4 (0– нет, 1 – да),
- X_d - диаметр прободного отверстия более 1 см (0– нет, 1 – да),
- X_t – время операции 90 минут и более (0– нет, 1 – да)
- -10,8 - константа
- e - число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$)

Уравнение логистической регрессии позволяет рассчитать индивидуальную вероятность наступления изучаемого события для пациента, исходя из определенных нами факторов риска.

Интерпретация данного уравнения выглядит так: при прочих равных факторах наличие у пациента индекса коморбидности Charlson-Devo выше 4 повысит вероятность развития осложнения III-V степени по классификации Clavien-Dindo в 4,2 раза.

Аналогичные утверждения верны и для остальных 3 статистически значимых предикторов модели.

При отсутствии всех 4 факторов вероятность развития изучаемого исхода зависит от 19,7% других факторов, не учтённых данной прогностической системой.

Оценка диагностической эффективности (зависимость чувствительности от обратной специфичности) проведена нами с применением метода анализа ROC-кривых. Сравнение данных кривых ошибок по прогнозам развития послеоперационных осложнений III-V степени по классификации Clavien-Dindo представлено на рисунке 18 (стр. 66).

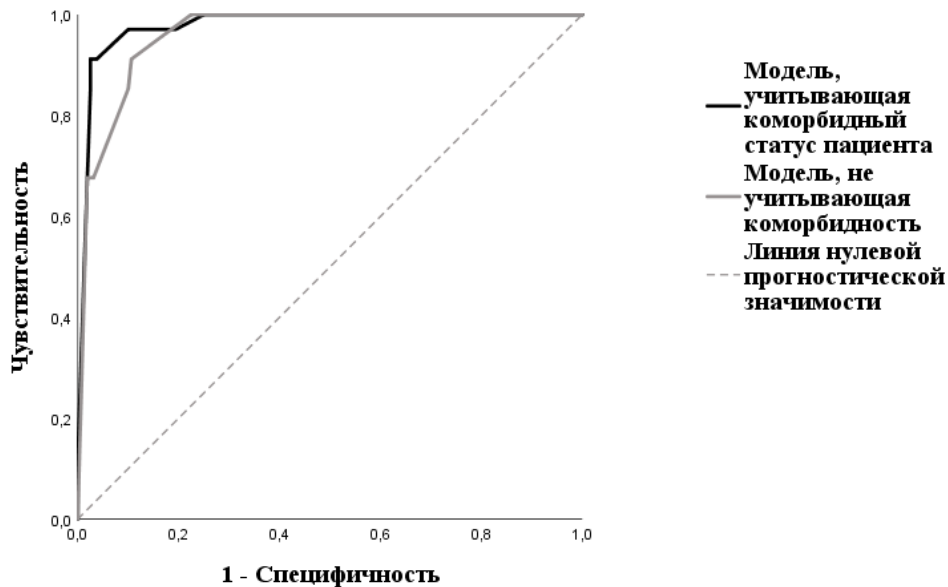


Рисунок 18 – Сравнительный ROC-анализ предикции развития негативных событий в послеоперационном периоде у пациентов с прободной язвой

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 90,2% (37 верных прогнозов из 41 случая наличия осложнений), специфичность – 97,4% (149 верных прогнозов из 153 случаев отсутствия осложнений).

Как видно из рисунка 18, кривая чёрного цвета, соответствующая предиктивной модели с учётом коморбидности, перекрывает большую часть зоны над линией нулевой прогностической значимости (диагональная линия), что интерпретируется при ROC-анализе как большая прогностическая способность модели.

Преимущество в прогностической точности модели, учитывающей коморбидный статус пациента, подтверждается и количественными показателями при сравнительном анализе значимости прогнозов по оценке исходов лечения больных с прободной язвой с и без учета фактора коморбидности. Нами выполнено сравнение ключевых показателей эффективности прогностических алгоритмов (таблица 7, стр. 67).

Таблица 7 - Параметры моделей прогнозирования осложнений III-V степени по Clavien-Dindo

№	Параметры сравнения	Модель без коморбидности	Модель с коморбидностью
1	Чувствительность	67,6%	90,2%
2	Специфичность	98,1%	97,4%
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 7, учёт коморбидного статуса пациента позволяет статистически значимо увеличить чувствительность прогноза (долю истинно положительных результатов) по вероятности развития осложнения с 67,9% до 90,2% и повысить диагностическую эффективность (долю всех истинных прогнозов) разработанной прогностической модели до 96,4%.

В ходе попарных сравнений внутри подгрупп, с учётом выявленных регрессоров, корректность установленной тенденции удалось подтвердить. При индексе коморбидности Charlson-Deyo более 4 баллов послеоперационные осложнения III-V степени были отмечены в 20/60 (33,3%) случаях, при значении индекса коморбидности Charlson-Deyo 4 и менее – в 21/134 (15,7%) ($\chi^2 = 7,756$, $p=0,006$). 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 (χ^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 (χ^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%) ($\chi^2= 64,7, p<0,001$).

Возможность прогнозирования осложнений III-V степени по Clavien-Dindo исходя из определенных нами факторов риска, была дополнительно изучена и подтверждена нами с помощью метода деревьев классификации.

В результате проведенного анализа было разработано трёхуровневое дерево классификации (рисунок 19).

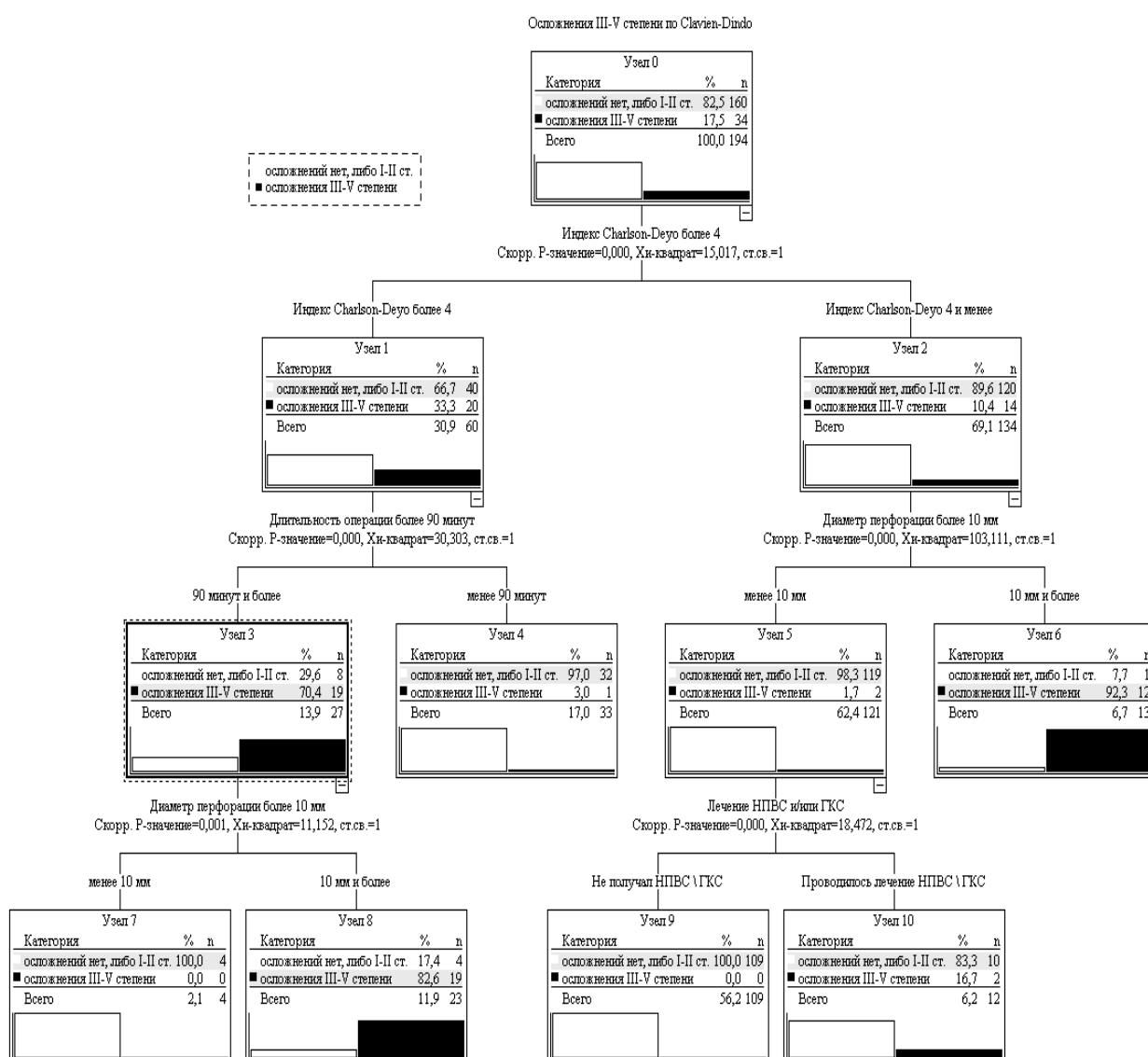


Рисунок 19 – Дерево классификации, характеризующее риск развития осложнений III-V степени по классификации Clavien-Dindo в зависимости от наличия факторов риска

В результате построения иерархической диаграммы, отражающей взаимосвязь одной зависимой переменной (послеоперационных осложнений III-V степени по Clavien-Dindo) от нескольких независимых переменных разработан прогностический алгоритм. В качестве независимых переменных выступают регрессоры, выявленные в ходе многофакторного анализа выше: индекс Charlson-Deyo более 4, диаметр прободного отверстия в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки более 1 см, длительность операции более 90 минут, лечение НПВС / ГКС. В результате вся выборка разбивается на несколько подгрупп (узлов), каждый из которых имеет определённое математически рассчитанное отношение к зависимой переменной. Каждому объекту соответствует узел, дающий решение задачи вида «если..., то...»

Исходя из проведённых расчётов, полученное дерево классификации включает 6 терминальных узлов (листьев). Каждый лист представляет из себя решение задачи по прогнозированию изучаемой зависимой переменной (в данном случае – послеоперационных осложнений III-V степени по классификации Clavien-Dindo).

На 1 уровне алгоритм предполагает разделение всей совокупности пациентов на имеющих один из факторов риска изучаемого исхода (т.е. индекса коморбидности Charlson-Deyo выше 4) и не имеющих такового. Проводится анализ четырёхпольной таблицы с применением критерия χ^2 Пирсона, в ходе которого устанавливается статистически значимо более высокая вероятность изучаемого события среди пациентов с индексом коморбидности выше 4.

На 2 уровне подгрупповые анализы в рамках каждой «ветви» дерева проводятся по такому же принципу, но добавляются другие факторы: длительность операции и диаметр перфорации. Для каждого конечного узла задача будет звучать так: «если есть фактор риска 1 и фактор риска 2, то вероятность развития изучаемого исхода...».

Если узел не является терминальным (делится на два следующих), то включается 3 уровень иерархии. К каждому из узлов применяется та же дихотомия на основе χ^2 Пирсона и устанавливается вероятность развития послеоперационных осложнений III-V степени по Clavien-Dindo, исходя уже из наличия 3 предикторов риска.

Дерево классификации позволило уточнить и дополнить прогностический анализ, выполненный с помощью бинарной логистической регрессии. При этом для быстрой оценки вероятности наступления изучаемого события необходимо найти пациента, отвечая на вопрос о наличии / отсутствии того или иного предиктора.

Используя представленный выше рисунок, можно найти для каждого больного соответствующий терминальный узел и сделать предположение о прогнозе. К примеру, для пациента с индексом коморбидности 0-4 балла, диаметром перфорации менее 10 мм, получавшему лечение НПВС/ГКС, вероятность развития в послеоперационном периоде осложнения III-V степени по классификации Clavien-Dindo составляет 16,7%. У пациента с индексом коморбидности более 4 баллов, длительностью операции 90 минут и более, диаметром перфорации 10 мм и более вероятность наступления изучаемого события составляет 82,6%.

В качестве примера лечения больной с прободной язвой в условиях выраженной коморбидной патологии приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее возникновение серьёзного послеоперационного осложнения. Данное осложнение потребовало повторной операции, длительного и дорогостоящего стационарного лечения у пациентки с высоким индексом коморбидности, предшествующим лечением НПВС и диаметром перфоративного отверстия более 10 мм (3 из 4 установленных при прогностическом анализе факторов риска).

Пациентка Т., 53 года, поступила в ГБУЗ «ВОКБ №1» в 2018 году с диагнозом: Прободная язва 12-перстной кишки. Индекс Charlson-Deyo 5 баллов. Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет 2 типа,

инсулинзависимый, средней тяжести, компенсация. Диабетическая ретинопатия. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (пациентка длительное время работала на производстве в угольной промышленности). Полиартропатия, спондилодисцит.

Из анамнеза: страдает язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки около 7 лет. В 2016 году – язва 12-перстной кишки с кровотечением, успешно проведено консервативное лечение в одной из городских больниц. Регулярно наблюдается у гастроэнтеролога, проходит курсы противоязвенной терапии. За 5 дней до обращения в клинику завершён недельный курс лечения остеохондроза, включавший в себя НПВС «Найс» (действующее вещество – Нимесулид). В последние 2 дня чаще обычного отмечала боли в животе натошак, уменьшавшиеся после приёма пищи, тошноту. Резкое ухудшение состояния в виде появления острой боли в эпигастрии наступило за 2 часа до госпитализации на фоне психоэмоционального стресса в семье.

При поступлении состояние тяжёлое за счёт болевого синдрома. ЧСС 105 уд/мин, АД 70-80 мм.рт.ст. Гемодинамика нестабильная, с тенденцией к гипотонии. При перкуссии живота печеночная тупость не определяется. При пальпации живот напряжён, перитонеальные симптомы положительные. В анализе крови лейкоцитоз до $18 \cdot 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы «влево» до 12% палочкоядерных форм, гипергликемия 17 ммоль/л, повышение уровня креатинина крови до 142 мкмоль/л, гипоальбуминемия 55 г/л. При рентгенологическом исследовании органов брюшной полости обнаружено скопление свободного газа под правой гемидиафрагмой.

После предоперационной подготовки в условиях АРО в течение 1 часа и стабилизации гемодинамики в срочном порядке выполнена срединная лапаротомия. В ходе ревизии обнаружена прободная язва передней стенки луковицы 12-перстной кишки диаметром 15 мм, распространённый диффузный серозно-фибринозный перитонит. Прободное отверстие ушито 2-

рядными серо-серозными швами. Брюшная полость санирована, промыта антисептическими растворами, дренирована и ушита.

В послеоперационном периоде отмечались многократные эпизоды гипергликемии до 15-25 ммоль/л, несмотря на проводимую инсулинотерапию под контролем эндокринолога. Послеоперационный период осложнился эвентрацией послеоперационной раны, потребовавшей операции под наркозом – ушивания эвентрации (осложнение Шб, по классификации Clavien-Dindo), в дальнейшем – нагноением послеоперационной раны, купированным регулярным промыванием раны и антибиотикотерапией. Пациентка выписана с рекомендацией постоянного наблюдения и лечения у гастроэнтеролога по месту жительства. Длительность послеоперационного периода составила 32 койко-дня.

Одной из проблем разрабатываемых прогностических моделей в современной науке признается частое несоответствие высокой точности созданной в научном исследовании предиктивной системы получаемым в реальных клинических условиях результатам прогнозирования [64]. К причинам невоспроизводимости результатов одних исследователей в работах других учёных и реальной клинической практике относят непреднамеренные и осознанные систематические ошибки в сборе и обработке данных, фальсификацию, а также искусственное увеличение статистической значимости. Для исключения ошибок и фальсификаций существует процедура валидации, выполняемая на той же выборке пациентов путем деления её на обучающую и тестовую выборки (вариант валидации «сразу») или на другой выборке пациентов, поступающих позже (вариант валидации «потом»).

Внутренняя валидация («сразу») проведена методом бутстрэп и подтвердила данные, полученные при разработке прогностической модели.

Внешняя валидация («потом») полученных результатов была проведена на группе из 31 пациента, которые не были включены в генеральную совокупность диссертационного исследования из 194 больных.

Пациенты находились на лечении в ГБУЗ «ВОКОД» и ГБУЗ «ВОКБ №1» с 01.01.2021 по 01.05.2022 года. В качестве прогнозируемого исхода лечения были выбраны осложнения III-V степени по классификации Clavien-Dindo, как и для исходной выборки. Оценивалась прогностическая точность того же набора предикторов.

Изучаемый исход возник у 7/31 (22,6%) пациентов. Результаты валидации показывали клиническую эффективность, полученную модели прогноза лечения прободной язвы в условиях коморбидности: чувствительность 85,7% (6 из 7 верных прогноза наступления изучаемого исхода), специфичность 95,8% (23 из 24 случаев отсутствия наступления изучаемого исхода). В условиях внешней валидации, при относительно небольшой выборке пациентов, диагностическая эффективность на уровне 94 % (29 правильных прогнозов из 31) может быть признана, по нашему мнению, приемлемой для использования в клинической практике.

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%

ГЛАВА 4**ПРОБОДНАЯ ЯЗВА У ПАЦИЕНТОВ СО
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТИ****4.1 Анализ результатов лечения прободной язвы у пациентов со
злокачественными новообразованиями**

С учётом того факта, что наиболее тяжелая сопутствующая патология имела место у больных с прободной язвой и злокачественными новообразованиями, мы целенаправленно провели изучение этой категории пациентов.

Для выполнения поставленной задачи был проведён сравнительный анализ непосредственных результатов лечения пациентов с коморбидными заболеваниями в онкологическом стационаре (n=45, 23%) и с коморбидными заболеваниями в общехирургических стационарах (n=149, 77%). Отметим, что больных с активными онкологическими заболеваниями, т.е. проходящих специализированное противоопухолевое лечение на момент возникновения ПЯ, среди контингента общехирургических клиник в изученной нами выборке не было. Излеченные в прошлом опухоли, если таковые имелись, не учитывались нами в расчёте индекса коморбидности.

При формировании изучаемой группы пациентов из онкологического учреждения были взяты сведения только о больных, находящихся на круглосуточном стационарном лечении. Пациентов, проходящих лечение в рамках дневного стационара или в амбулаторном режиме, в изучаемую группу не включали.

Информация о половой и возрастной характеристике, локализации язвы, характере перитонита и коморбидности пациентов приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристики пациентов, с учётом наличия злокачественного процесса и его отсутствия

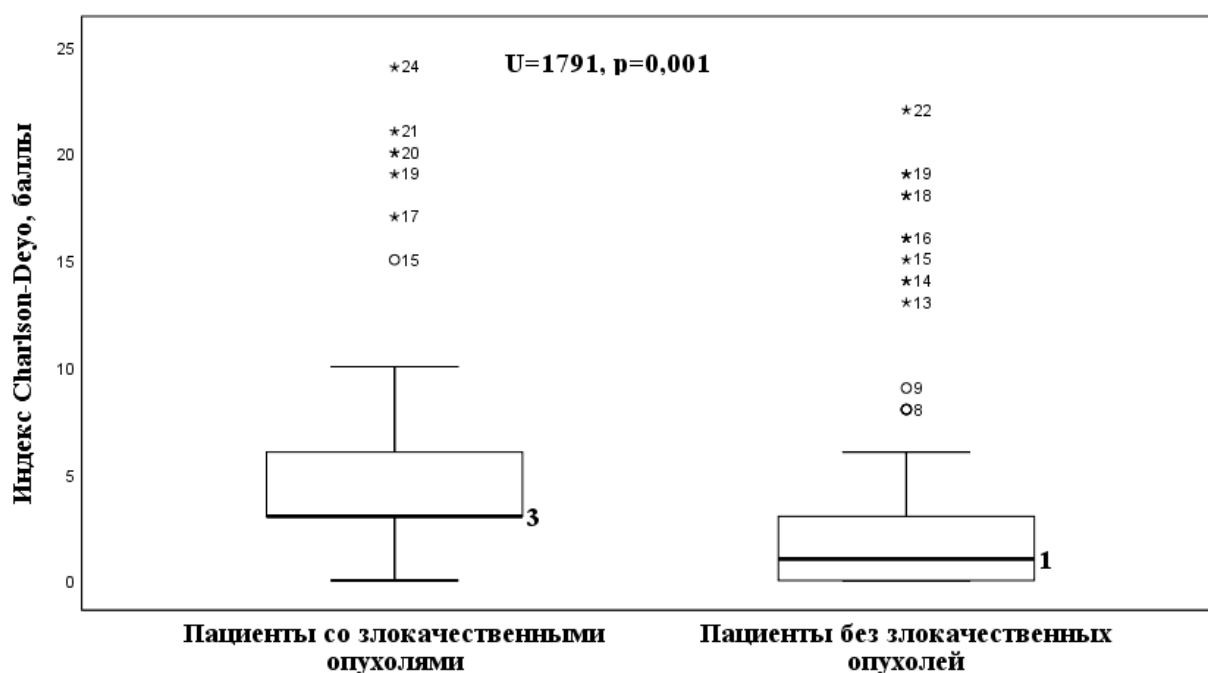
Характеристики	Пациенты с прободной язвой		Значимость различий
	с ЗНО n=45 (23 %)	без ЗНО n=149 (77 %)	
Мужчины Женщины	25 (55,6%) 20 (44,4%)	117 (78,5%) 32 (21,5%)	* $\chi^2=9.292$, p=0,002
Возраст, лет	51 [46-65]	47 [44-51]	**U=2317,5, p=0,002
Язвенный анамнез	20 (44,4%)	107 (71,8%)	* $\chi^2=11,45$, p=0,001
Локализация ПЯ: 12-ПК желудок	25 (55,6%) 20 (44,4%)	105 (70,5%) 44 (29,5%)	* $\chi^2=3,478$, p=0,062
Распространенный перитонит	29 (64,4%)	115 (77,2%)	* $\chi^2=2,931$, p=0,087
Гнойный экссудат	6 (13,3%)	21 (14,1%)	*** $\chi^2=0,017$, p=0,908
Индекс Charlson-Devo ≤ 3 баллов > 3 баллов	24 (53,3%) 21 (46,7%)	110 (73,8%) 39 (26,2%)	* $\chi^2=6,794$, p=0,009

* χ^2 – критерий χ^2 Пирсона, **U – критерий Манн-Уитни, *** χ^2 – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса

Сравнение популяции пациентов с коморбидными злокачественными новообразованиями 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: пациенты со злокачественными опухолями были старше (p=0,002). В обеих группах прободное отверстие наиболее часто располагалось в двенадцатиперстной кишке (p=0,062). Различия между

группами по степени распространённости перитонита не достигли уровня статистической значимости ($p=0,087$). Аналогичная тенденция отмечена и в отношении характера экссудата в брюшной полости – различия не были статистически значимыми между пациентами с коморбидным онкологическим заболеванием и без него ($p=0,908$). Характерной клиническо-anamнестической особенностью ПЯ у пациентов со злокачественными опухолями можно назвать статистически значимо более низкую частоту ЯБЖДК в анамнезе ($p=0,001$).

На рисунке 20 представлена сравнительная графическая характеристика коморбидного статуса пациентов в соответствии со шкалой Charlson-Deyo.



U – критерий Манна-Уитни

Рисунок 20 – Оценка коморбидности по шкале Charlson-Deyo

Среди локализаций злокачественных коморбидных новообразований лидировали по частоте встречаемости опухоли желудочно-кишечного тракта – 18 (40%). На втором месте были опухоли кроветворной и лимфатической системы – 10 (22,2%). Злокачественные новообразования женской половой сферы отмечены у 8 (17,8%) пациенток. Реже у пациентов исследуемой

выборки имелись опухоли почек и мочевыводящих путей – 4 (8,9%), рак лёгкого – 4 (8,9%) и меланома кожи – 1 (2,2%).

Подробная характеристика коморбидных онкологических нозологий представлена на рисунке 21.



Рисунок 21 - Нозологическая характеристика установленных онкологических заболеваний

Из указанных выше, 3 нозологические группы составили 71,1% от всех пациентов с ПЯ и коморбидными онкологическими заболеваниями: опухоли желудочно-кишечного тракта, кроветворной и лимфатической системы, а также рак лёгкого. Существенное превышение частоты возникновения ПЯ у этих пациентов мы связываем с применением 2-3 видов агрессивного специального противоопухолевого лечения, что может привести к экзогенному (медикаментозному) синдрому взаимного отягощения и возникновению выделяемой некоторыми авторами ятрогенной коморбидности.

Так 10/45 (22,2%) случаев ПЯ возникли у больных со злокачественными новообразованиями толстого кишечника, в 8 (17,8%) наблюдениях опухоль располагалась в прямой кишке. 5 (11,1%) пациентам

была проведена радиотерапия, 2 (4,4%) – комбинированная химиолучевая терапия. У 4 (8,9%) больных ПЯ возникла после проведения химиолучевой терапии и хирургического лечения.

Пациентам с гемобластомами (лимфомой и лимфогранулематозом), в совокупности составившими 8/45 (17,8%) наблюдений до возникновения ПЯ, было реализовано цитотоксическое лекарственное лечение. У большинства из них лечение проходило с применением больших доз глюкокортикостероидов.

Всем 4/45 (8,9%) больных со злокачественными опухолями лёгкого проводилось до возникновения ПЯ химиолучевое лечение по поводу нейроэндокринного рака (мелкоклеточной гистологической формы).

Характеристика полученного пациентами хирургического лечения представлен в таблице № 9.

Таблица № 9 – Хирургические операции среди изучаемых пациентов

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%)	** $p > 0,05$

* χ^2 – критерий χ^2 Пирсона, ** χ^2 – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, *** p – оценка значимости с помощью точного критерия Фишера

Среди пациентов со злокачественными опухолями в 3 из 45 наблюдений (6,7%) были выполнены миниинвазивные операция ушивания перфорации, в 36 (80%) – лапаротомные ушивания прободной язвы. Показанием для ушивания язвы был диаметр перфоративного отверстия менее 20 мм. Также условием для проведения данного вида вмешательства был клинический исключение злокачественного характера язвы при

расположении её в желудке. Решение об аппликации пряди большого сальника было прерогативой оперирующего хирурга. Также на усмотрение оператора был вопрос о доступе: при наличии навыков лапароскопического оперирования и доступности оборудования ушивание производили с применением мини-инвазивных политехнологий. При этом дополнительным фактором, учитываемым при выборе лапароскопического доступа, были стабильное общее состояние пациента, локализация прободного отверстия на передней стенке органа, а также диаметр язвы желудка менее 10 мм, язвы 12-перстной кишки менее 6 мм. Необходимо отметить, что эндовидеохирургические вмешательства были использованы среди онкологических пациентов значительно реже, чем среди пациентов общехирургического стационара. Данное обстоятельство мы связываем, с одной стороны, с тем, что лапароскопия не всегда доступна в ночное время по техническим причинам в учреждении, с другой стороны, – с тем, что далеко не все дежурные врачи онкологического диспансера обладают навыками проведения эндовидеохирургического ушивания ПЯ.

В 5 (11,1%) случаях проведена резекция желудка. Показаниями для этого вмешательства были язвы желудка с подозрением на малигнизацию в 3 (6,7%) случаях, прорезывание швов ушиваемых тканей и сомнения оператора в возможности герметичного ушивания в 2 (4,4%) случаях.

В 1 (2,2%) случаях выполнена стволовая ваготомия с пилоропластикой. Показанием для данного вида вмешательств была прободная язва передней стенки луковицы 12-перстной кишки в сочетании со стенозом просвета пилородуоденальной зоны у пациентки с нестабильной гемодинамикой и индексом коморбидности Charlson-Deyo 22 балла.

При этом в обеих группах преобладали органосохраняющие операции.

В ходе сравнительного анализа установлено, что продолжительность оперативных вмешательств при ПЯ была статистически значимо выше среди пациентов со злокачественными новообразованиями (80 [70-95] минут), чем

среди больных в хирургических стационарах (65 [60-70] минут) ($U=1567,5$, $p<0,001$) – рисунок 22.

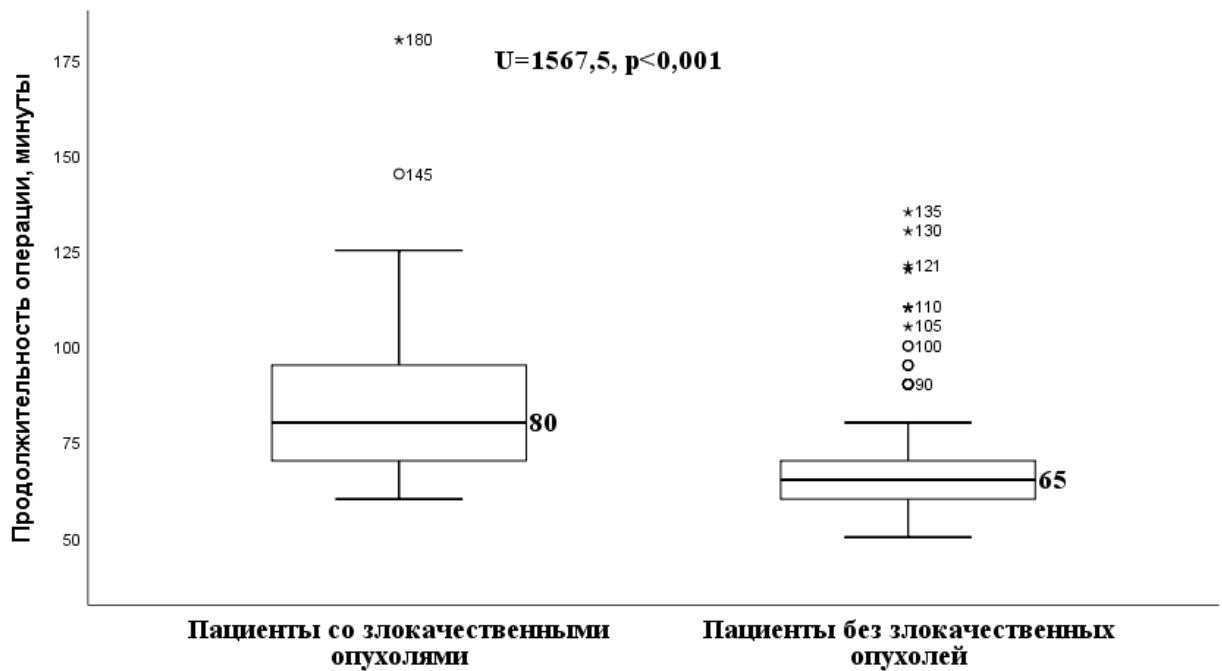


Рисунок 22 – Продолжительность оперативных вмешательств при прободной язве у пациентов со злокачественными опухолями и без них

Большую длительность операций у пациентов со злокачественными новообразованиями мы связываем с преобладающим лапаротомным типом хирургического доступа у этой категории больных.

При анализе результатов хирургического лечения пациентов с ПЯ и коморбидными злокачественными новообразованиями нами установлено, что им требовался более длительный период послеоперационного стационарного лечения, чем пациентам, перенесшим операции в общехирургических стационарах.

Также определены различия по общей частоте послеоперационных осложнений (40% и 24,8%) 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.

Основные характеристики послеоперационного периода в группах сравнения представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнительные результаты лечения прободной язвы

Параметры сравнения	Пациенты с прободной язвой		Значимость различий
	с ЗНО n=45 (23 %)	без ЗНО n=149 (77 %)	
Длительность стационарного лечения	10 [9-14]	8 [7-9]	*U=1901,0, p<0,001
Послеоперационные осложнения			
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	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
Послеоперационные осложнения (Clavien-Dindo)			
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, ** χ^2 – критерий критерий χ^2 Пирсона, *** χ^2 – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, ****p – оценка значимости с помощью точного критерия Фишера

Как уже было указано выше, установленные различия между когортами по частоте осложнений и уровню летальности с клинической точки зрения достаточно существенны. Вследствие этого нами было принято решение провести дальнейший анализ вклада разнообразных предикторов в прогноз развития негативных событий в послеоперационном периоде у пациентов с коморбидными злокачественными новообразованиями.

В ходе анализа предикторов развития осложнений III-V степени по Clavien-Dindo у пациентов с ЗНО и ПЯ статистически значимых моделей не

получено, в связи с чем в качестве прогнозируемых событий были выбраны вероятность развития осложнений и послеоперационная летальность.

4.2 Прогнозирование осложнений и летальности у пациентов с прободной язвой и злокачественными опухолями

В ходе анализа результатов лечения прободной язвы у пациентов со злокачественными опухолями нами были выявлены 7 параметров (таблица 11), наличие которых при однофакторном анализе увеличивает шансы возникновения послеоперационных осложнений: диаметр перфорации 10 мм и более, наличие гнойного экссудата в брюшной полости, длительность с момента перфорации более 24 часов, Мангеймский индекс перитонита более 29 баллов, индекс Воуе 2-3, предшествующее лечение НПВС / ГКС, индекс Charlson-Deуо более 3 баллов.

Таблица 11 - Факторы прогноза послеоперационных осложнений у пациентов с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями

Предиктор	*COR (95% ДИ)	Значимость различий	*AOR (95% ДИ)	Значимость различий
Диаметр перфорации 10 мм и более	1,73 (1,19-2,51)	0,004	---	---
Наличие гнойного экссудата в брюшной полости	70 (1,01-200,2)	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 Воуе 2-3	5,25 (1,73-5,89)	0,003	---	---
Предшествующее лечение НПВС / ГКС	14,0 (3,01-3,51)	0,001	18,29 (2,95-113,26)	0,002*
Индекс Charlson-Deуо более 3	8,12 (2,03-2,57)	0,002	11,05 (1,84-66,35)	0,009*

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

Для определения и отбора предикторов использовали тот же алгоритм, что в главе 3.3.

Наиболее значимыми факторами, увеличивающими вероятность развития послеоперационных осложнений у больных с ПЯ и коморбидными злокачественными опухолями, являются индекс коморбидности Charlson-Deo 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. В таблице 11 (стр. 82) указаны параметры связи каждого из установленных предикторов с шансами развития осложнений в послеоперационном периоде.

Распределение отношений шансов на древовидной диаграмме в логарифмированном виде представлено на рисунке 23.

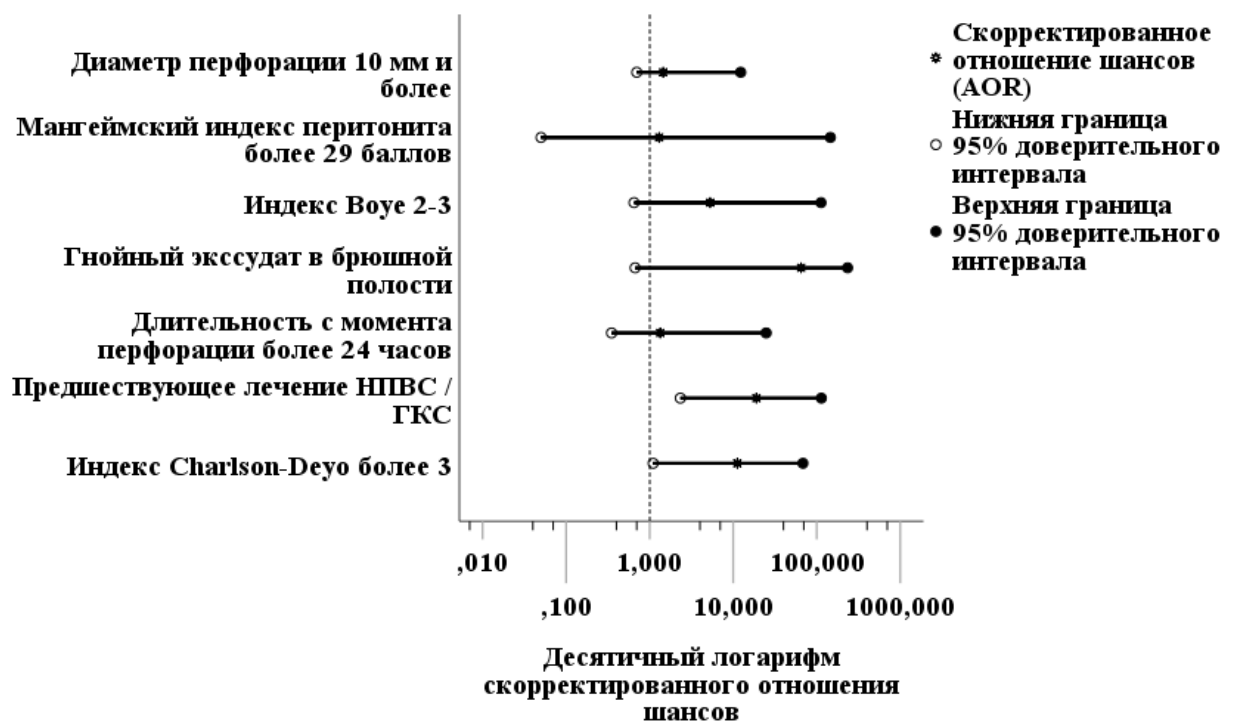


Рисунок 23 – Скорректированные отношения шансов для предикторов в составе многофакторной модели

В соответствии с рассчитанным коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, эти предикторы составляют 55,5% факторов, оказывающих влияние на развитие послеоперационных осложнений.

В результате проведения бинарного логистического регрессионного анализа получена функция (P_2), включающая 2 предиктора:

$$P_2 = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = 2,4 * X_{Ch-D} + 2,91 * X_{НПВС/ГКС} - 3,36,$$

где P_2 – вероятность развития послеоперационных осложнений (в долях единицы), X_{Ch-D} – индекс коморбидности Charlson-Deyo более 3 (0 – нет, 1 – да), $X_{НПВС/ГКС}$ – предшествующее лечение НПВС / ГКС (0 – нет, 1 - да), -3,36 – константа

Данное уравнение позволяет провести персонализированный расчёт вероятности возникновения послеоперационных осложнений у пациентов с ПЯ и коморбидными злокачественными опухолями. При неизменности других факторов наличие коморбидной патологии по шкале Charlson-Deyo более 3 баллов увеличивает вероятность развития изучаемого события в 2,4 раза. Лечение НПВС / ГКС повышает эту вероятность в 2,91 раза при аналогичном условии. При отсутствии данных предикторов послеоперационные осложнения зависят от 44,5% факторов, не учитываемых данной моделью.

При проведении ROC-анализа для оценки диагностической значимости разработанной модели по прогнозу послеоперационных осложнений при прободной язве у больных с онкологическими заболеваниями была получена кривая ошибок, характеризующая зависимость чувствительности разработанной прогностической модели от её обратной специфичности (рисунок 24, стр. 82)

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 82,4% (14 верных прогнозов из 17

осложнений), специфичность – 75,0% (21 верных прогнозов из 28 случаев отсутствия осложнений).

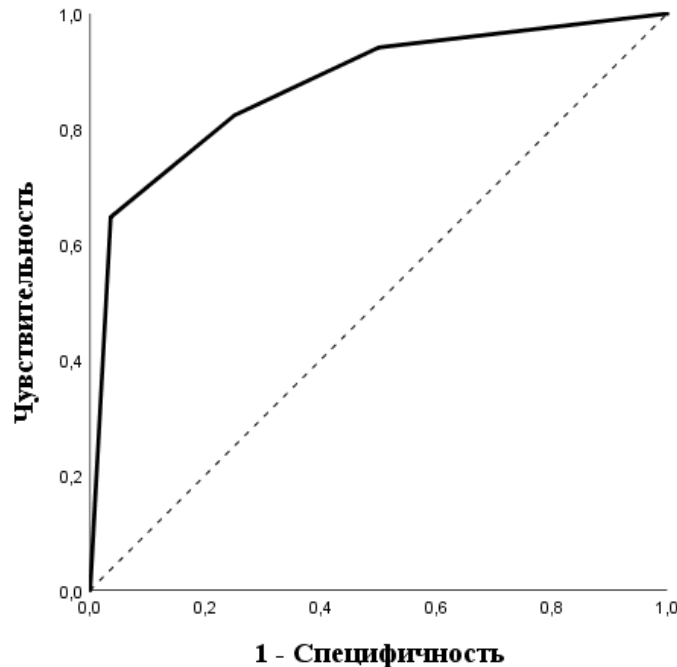


Рисунок 24 - ROC-кривая прогноза послеоперационных осложнений у пациентов с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями

Подгрупповой анализ, с учетом установленных предикторов развития послеоперационных осложнений подтверждает правильность разработанного прогноза (таблица 12).

Таблица 12 - Подгрупповой анализ послеоперационной летальности

Параметры сравнения		Без осложнений	С осложнениями	Значимость различий
НПВС / ГКС	не принимали (n=24)	21 (87,5%)	3 (12,5%)	*p<0,001
	принимали (n=21)	7 (33,3%)	14 (66,7%)	
Индекс Charlson-Deo	3 и менее (n=24)	20 (83,3%)	4 (16,7%)	*p=0,002
	более 3 (n=21)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	

*p – оценка значимости с помощью точного критерия Фишера

При приеме НПВС/ГКС послеоперационные осложнения имели место в 14/21 (66,7%) наблюдения, у больных не принимающих НПВС/ГКС – в 3/24

(12,5%) ($p < 0,001$). При индексе Charlson-Deyo 2-3 балла послеоперационные осложнения были отмечены в 4/24 (16,7%) случаях, при значении Charlson-Deyo более 3 – в 13/21 (61,9%) ($p = 0,002$).

При индексе Charlson-Deyo 2-3 балла послеоперационные осложнения были отмечены в 4/45 (8,9%) случаях, при значении Charlson-Deyo более 3, что соответствует наличию у больного диссеминированного злокачественного процесса – в 13/45 (28,9%) ($p = 0,002$).

Возможность прогнозирования развития послеоперационных осложнений, исходя из факторов риска, была изучена с помощью метода деревьев классификации, построенных методом CHAID. В результате был получен следующий пошаговый алгоритм (рисунок 25)

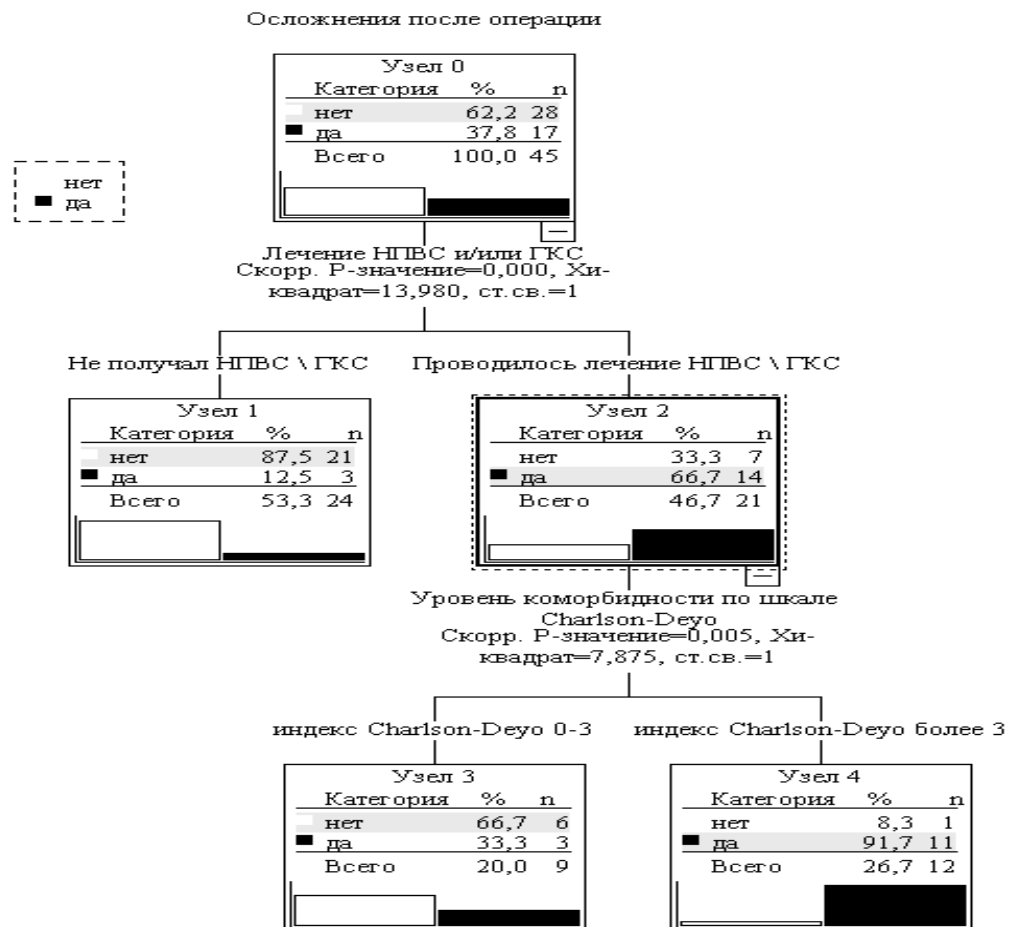


Рисунок 25 – Дерево классификации, характеризующее риск развития осложнений в зависимости от наличия факторов риска

В результате проведенного анализа было получено двухуровневое дерево классификации, включающее 4 терминальных узла. Каждый узел включает в себя решение задачи по прогнозированию послеоперационных осложнений.

На 1 уровне вся выборка пациентов с ПЯ и коморбидными онкологическими заболеваниями разделена на 2 когорты, исходя из того, получал ли больной лечение НПВС / ГКС или нет.

Расчёт четырёхпольной таблицы позволяет провести разбивку подгруппы пациентов, получавших лечение, на имеющих индекс коморбидности Charlson-Deyo 0-3 либо более 3 баллов, т.е. 2 уровень классификации.

Для каждого терминального узла задача будет звучать так: «Какова вероятность развития изучаемого исхода при наличии, либо отсутствии фактора 1 и фактора 2?» К примеру, для пациента с индексом коморбидности Charlson-Deyo выше 4, получавшего лечение НПВС / ГКС, вероятность возникновения послеоперационных осложнений составляет 91,7%.

Данное дерево классификации подтверждает полученные на этапе бинарной логистической регрессии результаты и позволяет визуальным путем оценить вероятность развития негативного события в послеоперационном периоде у пациента с ПЯ и коморбидным онкологическим заболеванием.

В качестве примера развития послеоперационных осложнений у пациента с ПЯ, злокачественным новообразованием и наличием обоих установленных факторов риска приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациент Ц., 56 лет, госпитализирован в ГБУЗ «ВОКОД» в 2017 году с диагнозом: Центральное ЗНО верхнедолевого бронха правого лёгкого с метастазами во внутригрудные лимфатические узлы cT4N2M0G3, st. IIIb, инвазия в средостение. Осложнения опухоли: синдром сдавления верхней полой вены. Интоксикация. Дыхательная недостаточность 2 ст.

Сопутствующий диагноз: Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Индекс коморбидности Charlson-Deyo 4 балла. В анамнезе язвенной болезни пациент не отмечает.

При фибробронхоскопии верифицирован низкодифференцированный нейроэндокринный (мелкоклеточный) рак лёгкого. Больному начато специализированное лечение – химиолучевая терапия, гормонотерапия ГКС, на фоне чего отмечена положительная динамика в виде уменьшения синдрома сдавления верхней полой вены, дыхательной недостаточности и интоксикации. Вечером на 4-й день госпитализации пациент отметил возникновение острой интенсивной боли в животе. При осмотре пациент возбуждён, кожа покрыта холодным потом. Отмечается тахикардия до 95 ударов в минуту. В анализе крови выявлено увеличение числа лейкоцитов до $14 \cdot 10^9$ в л, рост процентной доли палочкоядерных форм нейтрофильных лейкоцитов 8%. При обзорной рентгенографии обнаружено скопление газа под правой гемидиафрагмой. Заподозрена прободная язва гастродуоденальной зоны. Пациент был оперирован в экстренном порядке через 2 часа после появления симптомов.

В ходе срединной лапаротомии в животе выявлено до 200 мл желудочного содержимого с остатками пищи, примесью желчи. Сосуды париетальной и висцеральной брюшины инъецированы. При ревизии по правой боковой стенке привратника желудка обнаружена прободная язва 10 мм в диаметре неправильной формы с неровными краями, без признаков кровотечения, стеноза привратника и пенетрации. В сальниковой сумке и подпечёночном пространстве – явления местного перитонита.

С учётом локализации перфоративного отверстия в желудке с высокой вероятностью малигнизации язвы, отсутствия распространённого перитонита и стабильности витальных показателей пациента, выполнена субтотальная дистальная резекция желудка с соблюдением принципов онкологической хирургии, с D2-лимфодиссекцией. При плановом гистологическом

исследовании в крае язвы выраженное хроническое воспаление, отдельные участки мета- и дисплазии различной степени выраженности.

В послеоперационном периоде на 4-е сутки диагностирована нижнедолевая правосторонняя пневмония, парапневмонический экссудативный плеврит (II степень осложнения по градации Clavien-Dindo). Пациенту проведено 2 курса антибиотикотерапии, дважды выполнена плевральная пункция справа с эвакуацией 1,5 и 2,0 л экссудата. При цитологическом исследовании экссудатов опухолевые элементы не были обнаружены.

Пациент выписан на 24-е сутки послеоперационного периода с рекомендациями явиться через 3 недели для продолжения специального лечения по поводу ЗНО лёгкого. Общий койко-день составил 28 суток.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения прободной язвы у пациентов с онкологическими заболеваниями, свидетельствует о высокой вероятности развития послеоперационных осложнений у больных из категорий риска с соответствующими, определёнными нами неблагоприятными прогностическими факторами.

Кроме того, клиническое наблюдение показывает различия в тактике лечения и выборе объёма хирургической операции при ПЯ среди врачей общехирургического стационара и хирургов-онкологов. Несомненно, в общехирургическом стационаре такому тяжёлому больному было бы выполнено ушивание перфорации. В то же время, с онкологических позиций, опухолевый процесс у данного пациента относится к категории курабельных, с высокой вероятностью получения частичного или полного ответа на специальное противоопухолевое лечение. При этом вероятность наличия второй злокачественной опухоли при уже существующей первой, т.е. первично-множественного синхронного рака, выше, чем в общей популяции. Последним обстоятельством был обусловлен выбор объёма операции, позволивший избавить пациента от язвы с высоким потенциалом

малигнизации – облигатного предрака, гистопатологически выражающегося в наличии мета – и диспластических очагов в крае язвенного дефекта.

На следующем этапе работы нами была определена прогностическая вероятность 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: возраст старше 65 лет, длительность перфорации более 24 часов, Мангеймский индекс перитонита более 29 баллов, индекс Воеу 2-3, проведение пяти и более курсов химиотерапии, индекс Charlson-Deуо более 3. В таблице 13 указаны параметры связи каждого из отобранных предикторов с летальным исходом. В соответствии с расчётным значением коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, отобранные предикторы составляют 80% факторов, оказывающих влияние на развитие летального исхода.

Таблица 13 - Факторы прогноза летального исхода у пациентов с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями

Предиктор	*COR (95% ДИ)	Значимость различий	**AOR (95% ДИ)	Значимость различий
Индекс Charlson-Deуо более 3	3 (1,37-6,6)	0,006	---	---
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	---	---
Возраст старше 65 лет	1,1 (1,1-1,3)	0,01	1,2 (1,1-1,4)	0,028
Пять и более курсов химиотерапии	1,52 (1,1-2,1)	0,009	2,97 (1,33-6,64)	0,008

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

При многофакторном анализе - возраст старше 65 лет и количество проведённых пациенту (пять и более) курсов химиотерапии (ХТ) - определены основные факторы, 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.

Распределение отношений шансов на древовидной диаграмме в логарифмированном виде представлено на рисунке 27.

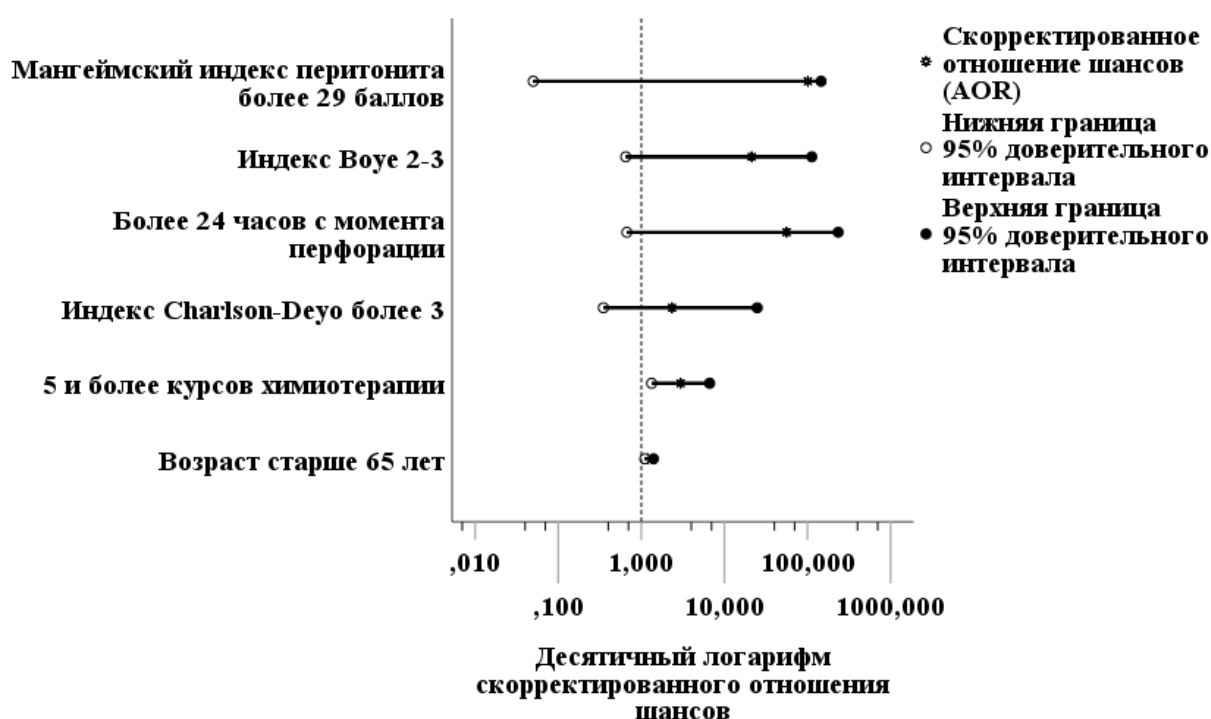


Рисунок 27 – Скорректированные отношения шансов для предикторов в составе многофакторной модели

В результате анализа получена логистическая функция (P_3), включающая 2 предиктора:

$$P_3 = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = 1,19 * X_{\text{возр}} + 1,01 * X_{\text{ХТ}} - 17,23,$$

где P_1 – вероятность развития летального исхода (в долях единицы), $X_{\text{возр}}$ – возраст пациента (годы), $X_{\text{ХТ}}$ – количество проведенных пациенту курсов химиотерапии (курсы), -17,23 – константа

Практическая значимость полученного уравнения логистической регрессии состоит в возможности индивидуального расчета вероятности изучаемого негативного события – смерти пациента.

Возраст старше 65 лет увеличивает вероятность летального исхода в 1,19 раза, проведение 5 и более курсов химиотерапии – в 1,01 раза. При отсутствии данных факторов риска вероятность летального исхода зависит от 20% факторов, не учитывающихся данной прогностической моделью.

Диагностическая значимость прогноза летальности оценена с помощью ROC-анализа. Полученная кривая представлена на рисунке 28.

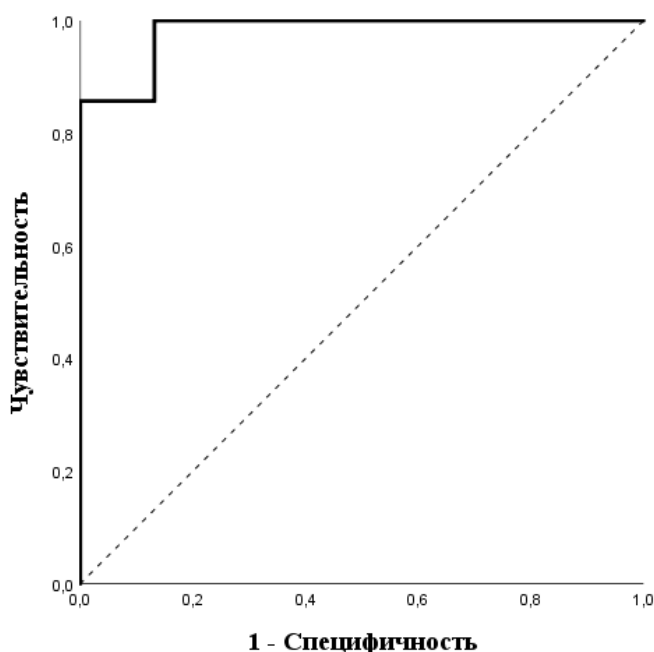


Рисунок 28 - ROC-кривая прогноза послеоперационной летальности у пациентов с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями

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). Из-за относительно малого количества исходов в изучаемой когорте пациентов, кривая лишь приблизительно отражает соотношение чувствительности и обратной

специфичности модели. Для большей прогностической репрезентативности требуется большая мощность исследования.

Статическая значимость различий по летальным исходам в зависимости от возраста и количества курсов химиотерапии также подтверждена в подгрупповом анализе (таблица 14)

Таблица 14 - 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

Для проверки и уточнения прогностической модели был использован метод построения дерева классификации CHAID. В результате проведенного анализа было получено двухуровневое дерево классификации, включающее 4 терминальных узла (рисунок 29, стр. 94).

Разработанное нами дерево классификации подтвердило и позволило дополнить прогностическую модель развития летального исхода у пациентов с ПЯ и коморбидными злокачественными новообразованиями.

На 1 уровне дерева классификации вся выборка пациентов с ПЯ и коморбидными онкологическими заболеваниями разделена алгоритмом на 2 части: до 60 лет включительно и старше. На 2 уровне классификационная дихотомия построена на основе количества курсов химиотерапии.

Так, например, при количестве проведённых курсов химиотерапии более 4 и возрасте 60 лет и моложе дерево классификации позволяет прогнозировать летальный исход у 33,3% пациентов с прободной язвой. При этом количество пациентов в выборке не даёт возможности гарантированно прогнозировать результат и требует обязательного совместного применения дерева классификации с логистической регрессией.

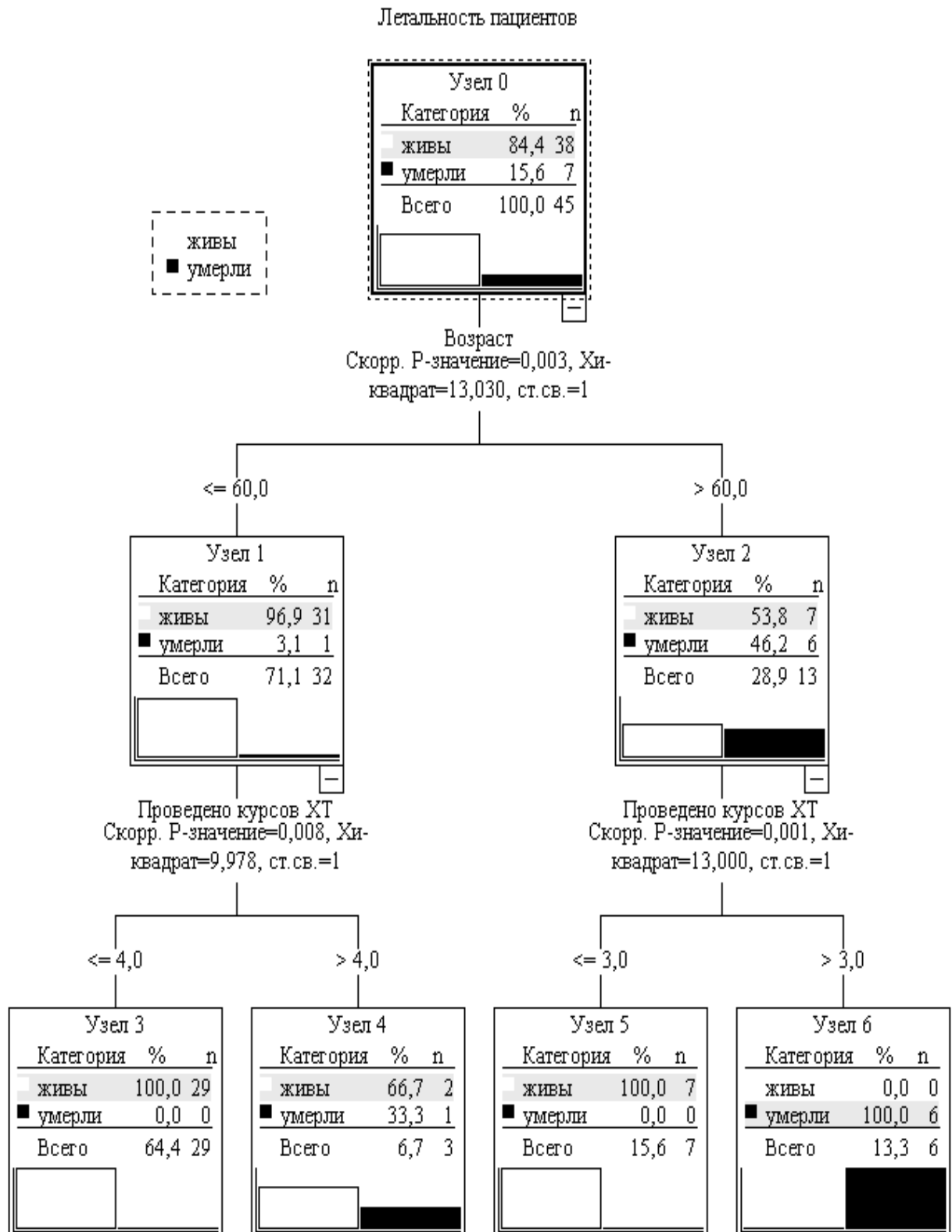


Рисунок 29 – Дерево классификации, характеризующее риск летального исхода в зависимости от наличия факторов риска

Приводим клиническое наблюдение возрастной пациентки с высоким индексом коморбидности, находившейся в процессе специального комбинированного противоопухолевого лечения на момент возникновения ПЯ.

Пациентка К., 72 года, госпитализирована в ГБУЗ «ВОКОД» в 2016 году с диагнозом Первично-множественный синхронный рак. ЗНО левой молочной железы pT4N1M0, стадия III. Распад опухоли, состояние после радикальной мастэктомии по Маддену слева, 5 курсов адъювантной полихимиотерапии. ЗНО сигмовидной кишки cT3N1M1, стадия IV, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, множественные метастазы в печень. Асцит. Осложнения основного заболевания: Динамическая кишечная непроходимость. Хронический болевой синдром (3-5 баллов по визуальной аналоговой шкале). Хроническая гипохромная анемия. Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет 2 типа, компенсированный. Артериальная гипертензия 2 стадии, риск 3. Ожирение 1 степени. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность 1 степени. Индекс коморбидности Charlson-Deyo 10 баллов.

ЯБЖДК в анамнезе пациентка не отмечает.

После стандартной предоперационной подготовки, включавшей введение низкомолекулярного гепарина за 12 часов до операции, эластической компрессии нижних конечностей и антибиотикопрофилактики за 30 минут до разреза, пациентка оперирована. Выполнена срединная лапаротомия, резекция сигмовидной кишки, биопсия метастазов в печени, эвакуация асцитической жидкости. В ходе интраоперационной ревизии патологии желудка и 12-перстной кишки не выявлено.

Послеоперационный период протекал с явлениями периодической гипергликемии до 12-15 ммоль/л, купированной приёмом сахароснижающих пероральных препаратов и введением инсулина короткого действия. Помимо этого, послеоперационная терапия стандартная: инфузии, антибиотикотерапия, противоязвенная профилактика ингибиторами

протонной помпы, наркотические и ненаркотические анальгетики, профилактика венозных тромбоэмболических осложнений.

Утром на 8-е сутки после операции пациентка отметила появление тошноты и умеренного усиления болей в области послеоперационной раны. В анализе крови, а также при ультрасонографии органов брюшной полости и обзорном рентгенологическом исследовании живота патологических изменений не выявлено. На фоне нестероидных противовоспалительных средств, инфузий кристаллоидных растворов и противорвотных препаратов состояние пациентки улучшилось.

В 19-00 на следующий день (9-е сутки после операции) пациентка обратилась к дежурному медицинскому персоналу с жалобами на нарастающие около 12 последних часов боли в эпигастрии, слабость, сухость во рту, вздутие живота, отсутствие стула и газов около 24 часов. В анализе крови отмечен лейкоцитоз до 19 тысяч клеток, «сдвиг» лейкоцитарной формулы до юных форм, гиперкреатинемия до 190 мкмоль/л, нарастание мочевины до 15 ммоль/л. Клинически состояние пациентки тяжелое, живот вздут, напряжен, положительные перитонеальные симптомы в эпигастрии, перкуторно печёночная тупость не определяется, аускультативно перистальтика отсутствует. При обзорной рентгенографии живота выявлено скопление свободного газа под куполом правой гемидиафрагмы.

Выполнена экстренная релапаротомия. Интраоперационно выявлена прободная язва малой кривизны желудка диаметром 25 мм, частично прикрытая левой долей печени, диффузный распространённый перитонит (до 1,0 литра мутного выпота с неприятным запахом эвакуировано из брюшной полости). Петли тонкой кишки раздуты до 4,0 см, брюшина покрыта фибрином. Ранее сформированный колоректальный анастомоз без признаков несостоятельности. Выполнено ушивание прободной язвы 2-рядным швом, санация и дренирование брюшной полости. Продолжительность операции составила 95 минут.

В послеоперационном периоде пациентка находилась на лечении в реанимационном отделении ввиду тяжести состояния и интоксикации. Отмечалась периодическая гипергликемия, явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

На 12-е сутки после первой операции состояние больной ухудшилось – резко усилилась одышка, появился цианоз верхней половины тела, гипотония и тахикардия. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлена тромбоэмболия лёгочного ствола и устья правой лёгочной артерии. Дозы антикоагулянтов увеличены до лечебных, проводилась неинвазивная вентиляция лёгких с переходом к искусственной вентиляции лёгких. Несмотря на интенсивное лечение, в течение 2 часов после ухудшения состояния наступила смерть.

В ходе патологоанатомической секции отмечено совпадение диагноза. Причина смерти - массивная тромбоэмболия лёгочного ствола и устья правой лёгочной артерии, ателектаз правого лёгкого, острая недостаточность кровообращения.

Колоректальный анастомоз и швы ушитой язвы желудка состоятельны, признаки острого перитонита в животе отсутствуют.

Данное наблюдение указывает на высокую вероятность тяжелого течения послеоперационного периода у этой прогностически неблагоприятной категории больных. С одной стороны, установить возникновение прободения у пациентки не позволила стёртая клиническая картина на фоне постоянного введения анальгетиков. С другой стороны, частичное прикрытие перфоративного отверстия стало причиной отсутствия ультрасонографической и рентгенологической семиотики в первый день появления ПЯ. В то же время, факторы риска летального исхода совпадают с установленными нами при прогностическом анализе. Развитие у больной тромбоэмболии лёгочной артерии является осложнением V степени по классификации Clavien-Dindo

Таким образом, стратификация больных с прободной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки позволяет повысить точность прогнозов послеоперационных осложнений и летальности в условиях неоднородности популяции пациентов.

В ходе сравнительного анализа нами установлено, что пациенты с ПЯ и коморбидными злокачественными новообразованиями чаще имели послеоперационные осложнения, чем пациенты с ПЯ без коморбидных онкологических заболеваний - 40% и 24,8% соответственно. Также мы выявили различия по и послеоперационной летальности между этими больными - 15,6% и 7,4%. Эти различия стали основанием для детального анализа факторов повышенного риска негативных событий в послеоперационном периоде у пациентов с ПЯ и коморбидными злокачественными новообразованиями.

Установленные нами на основании на основании полученных данных прогностические критерии возникновения послеоперационных осложнений и летального исхода после хирургического лечения у пациентов с ПЯ и коморбидными онкологическими заболеваниями просты и не требуют лабораторно-инструментальных методов исследований. Использование данных прогностических моделей позволяет выделить прогностически неблагоприятные когорты больных, целенаправленно проводить у них мониторинг и профилактику негативных событий в послеоперационном периоде.

Разработанные нами модели позволяют с высокой прогностической точностью предсказать развитие послеоперационных осложнений (чувствительность 82,4%, специфичность – 75,0%) и летального исхода (чувствительность 85,7%, специфичность – 97,4%).

Внутренняя валидация методом bootstrap подтвердила правильность построенных предиктивных моделей.

Внешняя валидация на имеющемся в нашем распоряжении клиническом материале может быть продолжена в дальнейших

исследованиях. В настоящий момент из 31 пациента, упомянутых в главе 3.3 (стр. 70), только 6 человек имели ПЯ и злокачественную опухоль. При этом лишь у 1 из них развилось послеоперационное осложнение, приведшее к летальному исходу. Проведение валидации рассчитанных прогностических моделей будет корректным при дальнейшем наборе данных о пациентах.

Полученные в результате нашего исследования данные дают возможность говорить о существенно более высоком риске негативных событий в послеоперационном периоде у пациентов с ПЯ и коморбидными злокачественными новообразованиями. Данная категория пациентов должна рассматриваться как группа особого риска в стационарах, где проводится специализированное, зачастую комбинированное или комплексное, противоопухолевое лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение проблемы ПЯ сохраняет свою актуальность ввиду не снижающейся в последнее десятилетие высокой госпитальной (12,11-13,23%) и послеоперационной (10,77-11,4%) летальности пациентов в клиниках Российской Федерации [54]. Смертность в постоперационном периоде достигает 40-50% у больных в преклонном возрасте и с сопутствующими заболеваниями, а частота послеоперационных осложнений – 50-66% [28; 56; 155].

Общепризнанным является тот факт, что наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний ухудшает прогноз и увеличивает финансовую составляющую лечения.

Согласно исходному определению коморбидности [97], она представляет собой «любую отдельную нозологическую форму/единицу, существовавшую, имеющуюся или которая может появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента». В диссертационном исследовании прободная язва рассматривается нами как основное (индексное) заболевание. При этом другие нозологии мы учитывали как факторы, оценить степень влияния которых на исход лечения мы и планировали. Такое сочетание заболеваний рассматривается как хронологическая коморбидность, т.е. временное совпадение у пациента двух и более болезней. В то же время подобная комбинация может быть отнесена к нейтропии или случайному сочетанию болезней [16].

Коморбидные злокачественные новообразования отягощают течение любого острого хирургического заболевания. Особенности клинического течения заболевания и результаты хирургических операций при ПЯ у пациентов с онкологическими нозологиями изучены недостаточно. Одновременно с этим прогностические закономерности, предикторы риска

развития неблагоприятных исходов во взаимодействии с другими факторами до настоящего времени не были исследованы.

Прогнозирование осложнений и летальности среди пациентов с прободной язвой изучается уже около 30 лет. За это время предложено более 10 общих и специальных шкал прогнозирования негативных исходов её хирургического лечения. При этом ни одна из разработанных предиктивных систем не признана хирургическим сообществом исчерпывающей и универсальной.

Коморбидная патология пациентов в большинстве шкал либо не учитывается совсем, либо формулируется как неоднозначно трактуемые «тяжёлые сопутствующие заболевания». Стратификация больных по уровню коморбидности и формализованная её оценка как предиктор прогнозирования не обнаружена нами при анализе доступной отечественной и международной литературы.

Основная цель работы заключалась в получении новых данных, касающихся оценки и прогнозирования результатов хирургического лечения прободной язвы в условиях различной коморбидности.

Для оценки клинических результатов хирургического лечения пациентов с прободной язвой была отобрана генеральная совокупность из 194 клинических наблюдений. При этом 149/194 (77%) больных лечение проведено в условиях общехирургических клиник (хирургические отделения ГБУЗ «ВОКБ №1» и ГУЗ «КБСМП № 7»), а 23% (n=45) пациентов было пролечено в онкологическом диспансере (хирургические отделения ГБУЗ «ВОКОД»). Среди больных было 73,2% (n=142) мужчин и 26,8% (n=52) женщин. Возраст пациентов колебался от 26 до 76 лет, в среднем составляя $48,7 \pm 8,46$ лет (медиана 48 лет, Q1-Q3 = 44-52 года).

Комплекс лечебно-диагностических мероприятий, проводимых больным по поводу прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, был основан на клинических рекомендациях МЗ РФ «Прободная язва» (2021).

Клинический компонент обследования включал в себя сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, применение физикальных методов исследования (осмотр больного с оценкой тяжести его состояния, пальпация, перкуссия и аускультация живота с определением симптомов «острого живота»).

Лабораторная диагностика состояла в определении группы крови и резус-фактора, общем анализе крови и мочи, биохимических тестах с оценкой общего белка, мочевины, креатинина, печёночных проб, билирубина, исследовании уровня глюкозы в крови и активности амилазы, взятии коагулограммы.

Всем пациентам с подозрением на прободную язву проводили обзорную рентгенографию органов брюшной полости при вертикальном положении тела больного. При этом свободный газ обнаружен у 165/194 (85,1%) пациентов, что согласуется с данными литературы.

Ультрасонография органов брюшной полости проведена 146/194 (75,3%) больных. При этом язвенный дефект определялся в виде перерыва наружного контура стенки желудка или 12-перстной кишки у 96/146 (65,8%) пациентов. Кроме того, УЗИ позволяло выявлять свободную жидкость в брюшной полости у 121/146 (82,9%) больных.

При неоднозначной клинической и лабораторно-инструментальной семиотике заболевания, а также для выявления иных осложнений язвенной болезни (кровотечение, пилородуоденальный стеноз) выполняли эзофагогастродуоденоскопию. Исследование проведено 117/194 (60,3%) пациентов. Язвенный дефект с перфорацией удалось обнаружить у 103/117 (88%) больных.

12/194 (6,2%) пациентов выполнена КТ органов брюшной полости. Условиями для проведения этого исследования были наличие технической возможности, а также отсутствие верификации диагноза другими методами, в особенности при прикрытии перфорации прядью сальника или левой долей печени. При этом точность исследования составила 100% - у всех 12

пациентов выявлена свободная жидкость в брюшной полости, дефект желудочной или дуоденальной стенки в зоне перфорации, свободный газ в сальниковой сумке.

Распространённость и характер острого перитонита, сопровождавшего течение основного заболевания, определяли с помощью клинических рекомендаций МЗ РФ «Острый перитонит» и классификации В.С. Савельева и соавт. (2017).

Всем пациентам генеральной совокупности было проведено хирургическое лечение. В 95 из 194 наблюдений (49%) были выполнены 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. Таким образом, доля миниинвазивных вмешательств составила 49% (95/194, лапаротомных 51% (99/194).

Для анализа осложнений хирургического лечения прободной язвы мы применяли общепризнанную градацию Clavien-Dindo (2004). Учитывали любые отклонения от нормально протекающего послеоперационного периода. В рамках данного подхода при осложнениях I/II степени не проводится хирургическое лечение, при III необходимы вмешательства без (IIIa) или с наркозом (IIIb), осложнения IV степени детерминируют лечение пациента в блоке интенсивной терапии, а V степень означает летальный исход.

Статистические расчеты проводили в программном обеспечении Microsoft Excel 2019 и Statistical Package for Social Sciences (SPSS) версии 26. Характер распределения количественных признаков анализировали при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Во всех совокупностях данных нами выявлено распределение, отличное от нормального, поэтому в качестве меры центральной тенденции мы использовали медианы (Me), 25-й и 75-й квартили [Q1-Q3].

Сравнительный анализ непрерывных данных в двух группах проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни. В трёх группах общие сравнения выполняли при помощи H-критерия Краскела-Уоллиса, в случаях выявления статистически значимых различий – с поправкой Бонферрони на апостериорном этапе.

Для описания качественных параметров использовали абсолютные значения и процентные доли. Сравнения бинарных и мультиномиальных признаков проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона, критерия χ^2 Пирсона 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 χ^2 Пирсона с поправкой Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений (при анализе многопольных таблиц).

Разработка моделей прогнозирования проведена с использованием метода бинарной логистической регрессии. 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 Вальда.

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).

Одной из задач диссертационной работы являлась оценка результатов лечения больных с прободной язвой в условиях формализованного подхода к оценке коморбидности. В рамках решения этой задачи оценивали уровень коморбидности по шкале Charlson-Deyo (Charlson M. et al., 1987). Расчёт индекса у пациентов подразумевал соответствие каждому сопутствующему заболеванию определённой балльной оценки. (Самородская И.В. и соавт., 2013).

Нозологически коморбидные заболевания были представлены 8 группами: болезнями органов пищеварения – 121 (62,4%), болезнями сердечно-сосудистой системы – 120 (62,2%), злокачественными новообразованиями - 45 (23,2%), болезнями органов дыхания – 32 (16,6%), болезнями эндокринной системы – 22 (11,4%), заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани – 17 (8,8%), инфекционными заболеваниями – 9 (4,7%). Некоторые больные имели комбинации различных коморбидных нозологий, поэтому число заболеваний превышает количество пациентов с прободной язвой.

Для анализа результатов хирургического лечения прободной язвы в рамках формализованного подхода к оценке коморбидности генеральная совокупность была разделена на три группы. В группу 1 вошли 57 пациентов (29%) с индексом коморбидности Charlson-Deyo 0-2, в группу 2 – 77 пациентов (40%) с индексом коморбидности Charlson-Deyo 3-4, в группу 3 – 60 пациентов (31%) с индексом коморбидности Charlson-Deyo > 4.

Сформированные группы были сбалансированы по гендерно-возрастным характеристикам. В первой группе было 40/57 (70,2%) мужчин и 17/57 (29,8%) женщин, во второй группе было 55/77 (71,4%) мужчин и 22/77 (28,6%) женщин, а в третьей группе было 47/60 (78,3%) мужчин и 13/60 (21,7%) женщин (критерий χ^2 Пирсона для множественных сравнений 1,195, $p=0,55$). В первой группе медиана возраста составила 46 [44-50] лет, во второй группе - 47 [43-54] лет, в третьей группе - 50 [46-52] лет (Н-критерий Краскелла-Уоллиса 4,868, $p=0,868$).

При сравнительном анализе между изучаемыми группами были обнаружены различия по показателям комплексных клинико-операционных шкал. Так количество больных с Мангеймским индексом перитонита выше 29 баллов в первой группе составило 2/57 (3,5%), во второй группе - 2/77 (2,6%), а в третьей группе - 18/60 (30%) (критерий χ^2 Пирсона для множественных сравнений 30,11, $p < 0,001$). Количество пациентов со значением шкалы ASA 4-5 в первой группе 0, во второй группе 4/77 (5,2%), а в третьей группе 16/60 (26,7%) (критерий χ^2 Пирсона для множественных сравнений 28,16, $p < 0,001$). Значение индекса Воуе 2-3 балла отмечено у 4/57 (7%) больных первой группы, 5/77 (6,5%) больных второй группы и 20/60 (33,3%) пациентов третьей группы (критерий χ^2 Пирсона для множественных сравнений 23,101, $p < 0,001$) Указанные различия мы связываем с уже интегрированной в эти системы оценкой тяжести сопутствующей патологии.

Уровень постоперационной летальности в целом по генеральной совокупности составил 9,3% (18/194). При этом нами выявлен статистически значимо более высокий уровень летальности в группе больных с высоким индексом коморбидности Charlson-Deyo – 14/60 (23,3%), в сравнении со средним – 3/77 (3,9%) – и низким индексом – 1/57 (1,8%) (критерий χ^2 Пирсона для множественных сравнений 20,6, $p < 0,001$)

В ходе сравнительного межгруппового анализа нами обнаружена аналогичная тенденция в отношении частоты развития послеоперационных осложнений. В целом по генеральной совокупности данный показатель составил 54/194 (27,8%). Частота послеоперационных осложнений в группе с высоким индексом коморбидности Charlson-Deyo составила 28/60 (46,7%). В то же время, при среднем уровне коморбидности послеоперационные осложнения отмечены в 21/77 (27,3%) случаях, а при низком значении индекса коморбидности – в 5/57 (8,8%) клинических наблюдений (критерий χ^2 Пирсона для множественных сравнений 20,92, $p < 0,001$). При проведении апостериорных сравнений нами установлено, что различия по количеству осложнений и летальности между первой группой с индексом

коморбидности 0-2 балла и второй группой с индексом коморбидности 3-4 балла носят случайный характер, а различия между первой - с индексом коморбидности 0-2 балла и третьей группой с индексом коморбидности более 4 баллов, а также второй группой с индексом коморбидности 3-4 балла и третьей группой с индексом коморбидности более 4 баллов - являются статистически значимыми.

При сравнительной оценке длительности операций выявлены статистически значимые различия между группами. В ходе post-hoc сравнений установлено, что различия между 1 и 2 группами носят случайный характер. В то же время, различия между 1 и 3, а также 2 и 3 группами статистически значимы (Н-критерий Краскелла-Уоллиса 47,563, $p=0,001$). Таким образом, наиболее продолжительными при прободной язве были хирургические операции у пациентов третьей группы с индексом коморбидности более 4 баллов – медиана продолжительности вмешательства составила у них 80 [70-106] минут. В то же время, медиана длительности операций у пациентов первой группы с индексом коморбидности 0-2 балла составила 60 [60-70] минут, а во второй группе пациентов с индексом коморбидности 3-4 балла медиана продолжительности операции составила 65 [60-70] минут.

Схожая тенденция выявлена и при сравнительном анализе продолжительности послеоперационного периода. При межгрупповой оценке определены статистически значимые различия между группами 1 и 2, а также 1 и 3 (Н-критерий Краскелла-Уоллиса 20,15 $p=0,001$). Сравнительный анализ показал, что наиболее длительным был послеоперационный период у больных третьей группы с индексом коморбидности более 4 баллов – медиана пребывания в стационаре после вмешательства составила у них 10 [7-18] дней. Медиана послеоперационного койко-дня у пациентов первой группы с индексом коморбидности 0-2 балла составила 9 [8-10] суток, а во второй группе пациентов с индексом коморбидности 3-4 балла - 8 [7-9] дней.

Также определено, что в структуре послеоперационных осложнений у пациентов с более высоким уровнем коморбидности преобладали пневмония – 6/60 (10%), ДВС-синдром – 4/60 (6,7%) и полиорганная недостаточность – 5/60 (8,3%).

С учётом результатов, полученных нами, исходный уровень коморбидности был определён как достаточно значимый фактор, влияющий на результаты лечения пациентов с прободной язвой. Формализованный уровень коморбидности должен учитываться при прогнозировании послеоперационных осложнений и летальности.

При проведении дальнейшего прогностического анализа нами определены 11 предикторов, влияющих на шансы развития негативных событий в послеоперационном периоде у пациентов с прободной язвой. В качестве прогнозируемого комплексного негативного события, существенно отягощающего течение послеоперационной реабилитации, нами было выбрано развитие у пациента послеоперационных осложнений III-V степени, по классификации Clavien-Dindo.

После разработки статистически значимой прогностической модели нами установлено, что полученное уравнение логистической регрессии объясняет 80,3% дисперсии изучаемого признака (осложнения III-V степени), о чем свидетельствует коэффициент детерминации R^2 Найджелкера. Данный коэффициент является одной из ключевых метрик логистической регрессии и отражает долю изменчивости прогнозируемого исхода, объясняемой моделью полученной.

В ходе многофакторного анализа также установлено, что 4 предиктора статистически значимо увеличивают вероятность развития осложнений III-V степени: индекс коморбидности Charlson-Deyo более 4 баллов, продолжительность операции 90 минут и более, диаметр перфорации 10 мм и более, приём нестероидных противовоспалительных средств / глюкокортикостероидов. Остальные 7 параметров значимы лишь в однофакторных моделях: Мангеймский индекс перитонита более 29 баллов,

длительность с момента перфорации более 24 часов, наличие язвенного анамнеза и сочетанных осложнений язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, индекс Воуе 2-3, возраст пациента и мини-инвазивное ушивание перфорации. Мини-инвазивное ушивание перфорации оказывало обратное воздействие на развитие изучаемого исхода при однофакторном анализе, уменьшая вероятность развития осложнений III-V степени по Clavien-Dindo.

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.

Диагностическая значимость моделей по прогнозу послеоперационных осложнений III-V степени по Clavien-Dindo в условиях различной коморбидности была оценена с помощью метода анализа кривой ошибок. При этом 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). Диагностическая эффективность модели составила 96,4%. В то же время модель, не учитывающая коморбидный статус пациента, обладала меньшей чувствительностью (67,6%) и диагностической эффективностью (92,8%). Площадь под её кривой ошибок также была меньше, чем под кривой модели с коморбидностью, - $0,961 \pm 0,013$ (95% ДИ: 0,936-0,986). Указанные сравнительные характеристики метрических параметров точности моделей свидетельствуют о большем прогностическом потенциале предиктивной модели, учитывающей коморбидный статус пациента.

Подгрупповой анализ, с учётом установленных предикторов, также подтверждает правильность разработанного прогноза. При индексе коморбидности 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%) (критерий χ^2 Пирсона 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 (критерий χ^2 Пирсона 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 (критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса 88,1, $p < 0,001$). При приёме нестероидных противовоспалительных средств / глюкокортикостероидов послеоперационные осложнения III-V степени имели место в 32/67 (47,8%) наблюдений, у больных, не принимающих данные препараты, – в 2/127 (1,6%) случаях (критерий χ^2 Пирсона 64,7, $p < 0,001$).

Для уточнения и дополнения разработанной прогностической модели нами было проведено построение дерева классификации. В качестве предикторов использованы факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений III-V степени по классификации Clavien-Dindo, и выявленные на предыдущем этапе мультивариантного анализа.

Иерархическая диаграмма, отражающая взаимосвязь изучаемого исхода с 4 предикторами в визуально-математической форме, подтвердила полученные ранее данные. Её использование позволяет найти для каждого пациента соответствующее графическое выражение и сделать предположение о вероятности развития послеоперационных осложнений III-V степени по классификации Clavien-Dindo.

Таким образом, учёт уровня коморбидности у пациентов с прободной язвой целесообразен при прогнозировании послеоперационных осложнений III-V степени по Clavien-Dindo. Подобный подход, учитывающий 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 основную выборку 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), что подтверждает корректность разработанной предиктивной модели.

Ещё одним направлением диссертационного исследования является изучение особенностей и результатов лечения прободной язвы у пациентов с коморбидными злокачественными опухолями. Связано это с тем, что с одной стороны, данная категория больных имеет высокий уровень коморбидности, обусловленный не только солидными или диссеминированными онкологическими заболеваниями, но и разнообразным набором сопутствующих болезней. С другой стороны, критический анализ имеющихся отечественных и зарубежных источников показал отсутствие сравнительных исследований клинических особенностей, результатов лечения и прогностических закономерностей у этих пациентов.

Сравнение этой популяции пациентов с больными в общехирургическом стационаре показало определенные гендерные отличия между группами сравнения с преобладанием мужчин в общехирургическом стационаре и равномерным распределением мужчин/женщин в онкологической клинике (критерий χ^2 Пирсона 9.292, $p=0,002$). Значимыми были и различия по возрасту пациентов: в онкологическом центре пациенты были старше (U-критерий Манна-Уитни 2317,5, $p=0,002$). Кроме того, в обеих группах чаще имела место дуоденальная перфорация (критерий χ^2 Пирсона 3,478, $p=0,062$), и не было установлено статистически значимых различий по характеру перитонита (критерий χ^2 Пирсона 2,931, $p=0,087$). Характерной клиническо-анамнестической особенностью прободной язвы у

онкологических пациентов можно назвать статистически значимо более низкую частоту язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в анамнезе (критерий χ^2 Пирсона 11,45, $p=0,001$). Также установлено, что продолжительность оперативных вмешательств при прободной язве 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-критерий Манна-Уитни 1567,5, $p<0,001$).

При сравнительном анализе результатов лечения установлено, что больные с прободной язвой, оперированные в условиях онкологического диспансера, требовали значимо более длительного стационарного лечения (10 [9-14] дней), чем пациенты, перенесшие операции в общехирургических стационарах (8 [7-9] дней) (U-критерий Манна-Уитни 1901, $p<0,001$)

Оценка результатов хирургического лечения пациентов с прободной язвой и коморбидными онкологическими заболеваниями показала, что летальность составила среди этих пациентов 15,6% (7/45), а среди пациентов с прободной язвой без коморбидных злокачественных опухолей – 7,4% (11/149) (критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса 1,858, $p=0,173$). Частота послеоперационных осложнений среди пациентов с прободной язвой и коморбидными онкологическими болезнями составила 40% (18/45), а среди пациентов с прободной язвой без коморбидных злокачественных опухолей – 24,2% (36/149) (критерий χ^2 Пирсона 4,316, $p=0,038$). Различия выборок пациентов по данным показателям с клинической точки зрения были интерпретированы нами как существенные, поэтому принято решение установить факторы, влияющие на возникновение данных негативных событий в послеоперационном периоде.

При дальнейшем сравнительном изучении результатов лечения прободной язвы в условиях коморбидных онкологических заболеваний были установлены 7 параметров, наличие которых увеличивает шансы возникновения послеоперационных осложнений: диаметр перфорации 10 мм

и более, наличие гнойного экссудата в брюшной полости, длительность с момента перфорации более 24 часов, Мангеймский индекс перитонита более 29 баллов, индекс Воуе 2-3, предшествующее лечение нестероидными противовоспалительными средствами / глюкокортикостероидами, индекс коморбидности Charlson-Deyo более 3 баллов. В соответствии с рассчитанным коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, эти предикторы составляют 55,5% факторов, оказывающих влияние на развитие послеоперационных осложнений.

При этом наиболее значимыми факторами, увеличивающими вероятность развития послеоперационных осложнений у больных со злокачественными новообразованиями, прооперированных по поводу прободной язвы, являются индекс коморбидности Charlson-Deyo более 3 и предшествующее лечение нестероидными противовоспалительными средствами или глюкокортикостероидами.

Пять остальных предикторов показали статистически значимое влияние на изучаемый исход при однофакторном анализе, но не продемонстрировали значимости в многофакторной модели, учитывающей их взаимное влияние.

Диагностическая значимость разработанной модели по прогнозу послеоперационных осложнений при прободной язве у больных с онкологическими заболеваниями была оценена с помощью метода анализа кривой ошибок. 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 нестероидных противовоспалительных средств / глюкокортикостероидов послеоперационные осложнения имели

место в 14/21 (66,7%) наблюдения, у больных, не принимающих данные препараты, – в 4/24 (16,7%) (критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса 9,676, $p=0,002$). При индексе коморбидности Charlson-Deyo 2-3 балла послеоперационные осложнения были отмечены в 5/24 (20,8%) случаях, при значении индекса коморбидности Charlson-Deyo более 3 – в 13/21 (61,9%) (критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса 6,254, $p=0,013$).

Расчёты прогностического анализа были дополнены построением иерархической диаграммы – дерева решений, отражающего взаимосвязь изучаемого исхода, т.е. развития послеоперационных осложнений хирургического лечения прободной язвы у пациентов с коморбидными онкологическими заболеваниями с 2 предикторами в визуально-математической форме. Дерево решений позволило подтвердить полученные ранее данные. Его использование позволяет найти для каждого пациента соответствующее графическое выражение в иерархической диаграмме и по нему сделать предположение о вероятности развития послеоперационных осложнений.

При определении прогностической модели вероятности развития летального исхода у больных с прободной язвой на фоне коморбидных онкологических заболеваний после проведения однофакторного анализа были установлены 6 переменных, статистически значимо увеличивающих риск летального исхода: возраст пациента старше 65 лет, длительность перфорации более 24 часов, Мангеймский индекс перитонита более 29 баллов, индекс Воеу 2-3, проведение пяти и более курсов химиотерапии, индекс коморбидности Charlson-Deyo более 3. В соответствии с расчётным значением коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка отобранные предикторы составляют 80% всех факторов, оказывающих влияние на развитие летального исхода. При многофакторном анализе возраст больного старше 65 лет и количество проведённых пациенту (пять и более) курсов химиотерапии 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.

Диагностическая значимость прогноза летальности при прободной язве в условиях коморбидных онкологических заболеваний оценена с помощью ROC-анализа. 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. Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше летальность при прободной язве составила 50% (6/12), а среди пациентов моложе 65 лет – 3% (1/33) (статистическая значимость различий по точному критерию Фишера $p=0,001$). У больных, получивших пять и более курсов химиотерапии летальность составила 77,8% (7/9), а среди тех 19 пациентов, кому было проведено менее 5 курсов – 0% (статистическая значимость различий по точному критерию Фишера $p<0,001$).

Как и на предыдущих предиктивных аналитических этапах работы, результаты логистической регрессии были подтверждены и дополнены методом построения дерева решений. Данная иерархическая диаграмма позволяет спрогнозировать по имеющимся 2 признакам вероятность смерти пациента с прободной язвой и злокачественной опухолью.

В целом, проведенная предиктивная часть работы показывает необходимость более активного применения прогностических систем при принятии клинических решений в процессе лечения пациентов с прободной язвой в условиях коморбидности.

Таким образом, наше исследование доказывает, что современный этап периоперационной концепции ведения пациента с прободной язвой требует комплексного учёта различных факторов при прогнозировании риска

развития тяжелых осложнений и летального исхода. В диссертационной работе проведена оценка клинических аспектов коморбидности. Также изучена возможность использования формализованного подхода к оценке коморбидности у пациентов с прободной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, в ходе диссертационного исследования математически обоснованы подходы к предикции негативных событий в послеоперационном периоде. Выявлены количественные преимущества в показателях диагностической эффективности модели, учитывающей коморбидный статус пациента при прогнозировании послеоперационных осложнений III-V степени по классификации Clavien-Dindo.

Помимо это, нами выполнен сравнительный анализ особенностей клинического течения и непосредственных результатов хирургического лечения прободной язвы у пациентов с коморбидными злокачественными новообразованиями. Также были установлены факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений и летальность у этих пациентов.

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 24,8%, $\chi^2=3,914$, $p=0,048$) 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 82,4%, специфичность – 75,0%, диагностическая эффективность – 77,8%.

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 миниинвазивных 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 ТЕРМИНОВ

Бинарная логистическая регрессия – статистический метод, позволяющий выявить зависимость бинарного показателя (вероятности исхода) от количественных и (или) качественных показателей

Деревья решений (Classification Tree) – метод изучения взаимосвязи одной зависимой переменной с несколькими независимыми переменными. При этом взаимосвязь представлена не в виде прогнозного уравнения (как в методе регрессии), а в виде древовидной структуры.

Диагностическая эффективность – доля всех истинных прогнозов из всех исследуемых

Коморбидность – любая отдельная нозологическая форма/единица, существовавшая, существующая или которая может появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента

Перфоративная гастродуоденальная язва – острое хирургическое заболевание, возникающее в зоне язвы в результате сквозного разрушения стенки желудка или двенадцатиперстной кишки, с проникновением содержимого в свободную брюшную полость

Специфичность – доля истинно предсказанных отрицательных прогнозов

Формализованная оценка коморбидности – рациональный и систематический подход к оценке уровня коморбидности, основанный на общеизвестной и распространённой шкале

Чувствительность – доля верно предсказанных положительных прогнозов

CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) – позволяет осуществлять многомерные расщепления узлов

ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) – метод, используемый для представления результатов бинарной классификации, позволяющий оценить качество (диагностическую эффективность) прогностической модели, а также найти оптимальное значение порога классификации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Э. Г. Сравнительная характеристика результатов ушивания перфоративных пилородуоденальных язв по традиционному методу и из мини-доступа / Э. Г. Абдуллаев, В. В. Бабышин // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 16. – С. 10-12.
2. Андриевских И. А. Коронарные вмешательства на фоне полипатий / И. А. Андриевских, О. П. Лукин, И. В. Давыдов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – Т. 5. – С. 2-7.
3. Ближайшие результаты традиционного и лапароскопического ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки / Д. Ю. Шишов, А. Д. Кочкин, А. С. Мухин, И. С. Жилова // МедиАль. – 2012. – Т. 1. – № 4. – С. 13-15.
4. Бурлаков С. В. Коморбидность и прогнозирование риска возникновения послеоперационных инфекционных осложнений у больных туберкулезным спондилитом / С. В. Бурлаков, А. А. Вишневецкий // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 11. – С. 50-55.
5. Вавринчук С. А. Современные аспекты хирургического лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки / С. А. Вавринчук, П. М. Косенко, Д. С. Чернышов . – 2013. – 1-243 с.
6. Веденин Ю. И. Ретроспективная оценка точности индексов перитонита / Ю. И. Веденин, Д. А. Кучин // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2021. – Т. 2. – № 2. – С. 34-38.
7. Верткин А. Л. Коморбидность / А. Л. Верткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 10. – С. 4-11.
8. Выбор тактики хирургического лечения пациентов старшей возрастной группы с пороками клапанов сердца в сочетании с поражением коронарных и брахиоцефальных артерий / И. И. Скопин, И. В. Самородская, Д. В. Мурысова [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2013. – Т. 1. – С. 67-72.
9. Гржибовский А. М. Анализ количественных данных для двух

независимых групп / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – Т. 2. – С. 54-61.

10. Гржибовский А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – Т. 4. – С. 1-25.

11. Гржибовский А. М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – Т. 3. – С. 50-58.

12. Диагностические и тактические ошибки при перфоративных гастродуоденальных язвах по результатам анализа летальных исходов / Л. А. Отдельнов, И. С. Симулис, А. С. Мухин [и др.] // Хирургия. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2016. – Т. 2. – С. 29-31.

13. Доказательная медицина в подготовке клинических рекомендаций по прободной язве / В. П. Сажин, С. И. Панин, И. В. Сажин, А. А. Натальский // Альманах института хирургии им. А.А. Вишневского. – 2020. – Т. 1. – С. 199-200.

14. Ермолов А.С., Смоляр А.Н., Шляховский И.А. Х. М. Г. 20 лет неотложной хирургии органов брюшной полости в Москве / Х. М. Г. Ермолов А.С., Смоляр А.Н., Шляховский И.А. // Хирургия. – 2014. – Т. 5. – С. 7-16.

15. Каприн А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – 2021. – 1-239 с.

16. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 5-66.

17. Коморбидность в клинической картине внутренних болезней: фокус на симптоматические гастродуоденальные язвы / Т. В. Власова, В. В. Шкарин, М. Л. Горбунова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. –

№ 6. – С. 1012-1019.

18. Коморбидность в urgentной хирургии при гнойно- воспалительных процессах брюшной полости / С. Н. Стяжкина, Т. Е. Чернышова, А. В. Леднева [и др.] // Научный альманах. – 2016. – Тт. 4-3. – № 18. – С. 383-388.

19. Магомедов М. М. Анализ послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных по поводу перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / М. М. Магомедов, М. Д. Омаров, М. А. Магомедов // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т. 25. – № 2. – С. 10-14.

20. Малоинвазивные технологии в лечении перфоративных гастродуоденальных язв: анализ результатов лечения за 5 лет / И. Г. Мугатасимов, А. И. Баранов, В. И. Халепа, В. Т. Шапран // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2014. – Т. 1. – С. 55-61.

21. Миниинвазивные операции у больных с прободной язвой / С. И. Панин, А. Г. Бебуришвили, Д. В. Михайлов [и др.] // Альманах института хирургии им. А.А. Вишневского. – 2022. – № 1. – С. 75-76.

22. Мустафин Р. Д. Роль вегетативной нервной системы в этиологии симптоматических гастродуоденальных язв / Р. Д. Мустафин // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2017. – Т. 3. – № 2. – С. 36-40.

23. Мухин А. С. Пентада urgentной хирургии: анализ летальных исходов и уроки из него / А. С. Мухин, Л. А. Отдельнов. – Приволжский исследовательский медицинский университет, 2018. – 266 с.

24. Наумова Л. А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л. А. Наумова, О. Н. Осипова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – Т. 5. – С. 105.

25. Никитина Д. С. Коморбидность в хирургической практике / Д. С. Никитина, Р. А. Замышляев // Молодая наука - практическому здравоохранению. – 2019. – С. 292-294.

26. Новые подходы в лечении больных с перфоративной дуоденальной язвой / П. Н. Ромащенко, Н. А. Майстренко, А. Е. Коровин [и др.] // Вестник

- хирургии имени И.И. Грекова. – 2013. – Т. 172. – № 3. – С. 42-50.
27. Нургазизова А. К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» / А. К. Нургазизова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 2. – № 95. – С. 292-296.
28. Операция ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки у больных группы риска / А. Г. Бебуришвили, С. И. Панин, Д. В. Михайлов, М. П. Постолов // Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 56. – С. 39-43.
29. Особенности перфоративной гастродуоденальной язвы у онкологических пациентов / С. И. Панин, Н. В. Коваленко, М. П. Постолов, В. А. Суворов // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2021. – Т. 2. – № 3. – С. 44-50.
30. Особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней / Ю. А. Николаев, И. М. Митрофанов, Т. И. Поспелова [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2014. – Т. 34. – № 2. – С. 44-49.
31. Отдаленные результаты и качество жизни пациентов после лапароскопически ассистированного ушивания прободной язвы из минидоступа / А. Г. Бебуришвили, С. И. Панин, М. П. Постолов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2022. – Т. 28. – № 4. – С. 12-18.
32. Оценка тяжести состояния и прогнозирование течения заболевания при язвенных гастродуоденальных кровотечениях (обзор) / С. Н. Потахин, Ю. Г. Шапкин, Ю. В. Чалык, В. А. Зевякина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10. – № 2. – С. 301-307.
33. Показания и результаты превентивной малоинвазивной хирургической декомпрессии при внутрибрюшной гипертензии у больных стерильным панкреонекрозом с кардиальной и легочной коморбидностью / И. Н. Климович, С. С. Маскин, М. Н. Шевцов [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19. – № 3. – С. 94-100.
34. Поровский Я. В. Коморбидность во врачебной практике / Я. В.

Поровский, Ф. Ф. Тетенев // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 2015. – С. 5-10.

35. Почему следует отказаться от операции простого ушивания язвы двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией? / А. Н. Вачев, В. К. Корытцев, И. В. Антропов, В. Ю. Щербатенко // Вестник хирургии. – 2018. – Т. 3. – С. 41-44.

36. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е. Е. Шарашова, К. К. Холматова, М. А. Горбатова, А. М. Гржибовский // Наука и Здравоохранение. – 2017. – Т. 4. – С. 5-26.

37. Прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки / А. Г. Бебуришвили, С. И. Панин, Н. Ш. Бурчуладзе, М. П. Постолов О. – Волгоград : Волгоградский государственный медицинский университет, 2017. – 48 с.

38. Прободная язва у пациентов с онкологическими заболеваниями: прогнозирование послеоперационных осложнений и летального исхода / С. И. Панин, В. А. Суворов, Н. В. Коваленко [и др.] // Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 7. – С. 12-18.

39. Прогнозирование и минимизация рисков фатальных исходов планового хирургического лечения онкологических больных с коморбидной соматической патологией / Ю. Д. Удалов, А. В. Гордиенко, А. С. Самойлов, С. А. Бахарев // Медицина экстремальных состояний. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 136-145.

40. Прогностическая значимость коморбидности при оценке продолжительности стационарного лечения у больных с прободной язвой / В. А. Суворов, С. И. Панин, Н. В. Коваленко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19. – № 2. – С. 77-84.

41. Прогностическая роль коморбидного статуса при оценке результатов хирургического лечения пациентов с прободной язвой / С. И. Панин, В. А.

- Суворов, А. В. Быков [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2022. – Т. 182. – № 3. – С. 24-32.
42. Редкие виды перфораций желудочно - кишечного тракта — диагностика , тактика , лечение / Д. А. Благовестнов, Д. М. Копалиани, П. Я. Ярцев [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 119-128.
43. Роль коморбидной патологии в хирургии / С. Н. Стяжкина, К. В. Журавлев, А. В. Леднева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – Т. 7. – С. 138-140.
44. Прободная язва. Клинические рекомендации. Российское общество хирургов / Захарова М.А., Ивахов Г.Б., Карсанов А.М. [и др.]. - Москва, 2021. - 54 с.
45. Савельев В. С. Острый перитонит. Клинические рекомендации / В. С. Савельев. – Москва, 2017. – 91 с.
46. Сажин А. В. Хирургическое лечение перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки , осложненных распространенным перитонитом : прогнозирование результатов (сообщение 2) / А. В. Сажин, Г. Б. Ивахов, Е. А. Страдымов // Эндоскопическая хирургия. – 2019. – Т. 25. – № 4. – С. 46-54.
47. Самородская И. В. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения / И. В. Самородская, М. А. Никифорова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2013. – Т. 14. – № 4. – С. 18-26.
48. Серебренников В. В. Малоинвазивные операции – приоритетное направление в urgentной хирургии / В. В. Серебренников, А. И. Баранов, А. М. Алексеев // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 59-62.
49. Современные аспекты комплексного лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / С. В. Тарасенко, А. А. Натальский, С. И. Панин [и др.] // Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 1. – С. 42-46.
50. Современный подход в оценке степени тяжести состояния больных с

прободными гастродуоденальными язвами / В. А. Зурнаджянц, М. А. Топчиев, Э. А. Кчибеков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – Т. 7. – № 142. – С. 90-92.

51. Совцов С. А. Выбор способа лечения прободной гастродуоденальной язвы / С. А. Совцов // Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 11. – С. 41.

52. Совцов С. А. Малоинвазивные и гибридные операции при прободной гастродуоденальной язве / С. А. Совцов // Доброкачественные и злокачественные заболевания желудка. – 2016. – С. 35.

53. Совцов С. А. Прогностические системы при прободных гастродуоденальных язвах / С. А. Совцов // Вестник хирургии. – 2016. – Т. 175. – № 6. – С. 114-117.

54. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации / А. Ш. Ревшвили, А. В. Федоров, В. П. Сажин, В. Е. Оловянный // Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 3. – № 3. – С. 88-97.

55. Сочетанные осложнения язвы двенадцатиперстной кишки и их хирургическое лечение / С. Ф. Багненко, А. А. Курыгин, Г. И. Синенченко [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168. – № 6. – С. 12-15.

56. Сравнительная оценка результатов лапароскопического и открытого ушивания перфоративных гастродуоденальных язв, осложненных распространенным перитонитом / А. В. Сажин, Г. Б. Ивахов, Е. А. Страдымов [и др.] // Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 3. – № 1. – С. 13-21.

57. Терехина А. А. Субъективная оценка качества жизни пациентов после различных типов операций по поводу перфоративной гастродуоденальной язвы / А. А. Терехина, Ю. С. Сергеева, Д. Ю. Демченко // Аллея Науки. – 2017. – Т. 5. – № 16. – С. 229-235.

58. Унгуряну Т. Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т. Н. Унгуряну,

- А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2011. – Т. 5. – С. 55-60.
59. Ушивание перфоративной пептической язвы: лапароскопическое или открытое? / А. В. Алекберзаде, Н. Н. Крылов, Э. А. Рустамов [и др.] // Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 2. – № 2. – С. 45-50.
60. Хисамутдинова Р. И. Видеолапароскопические операции при прободных гастродуоденальных язвах / Р. И. Хисамутдинова, Ш. В. Тимербулатов, Р. Б. Сагитов // Практическая медицина. – 2017. – Т. 6. – № 107. – С. 127-130.
61. Хрипун А. И. Ускоренная реабилитация при прободной язве двенадцатиперстной кишки / А. И. Хрипун, И. В. Сажин, С. Н. Шурыгин // Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 6. – С. 58-61.
62. Шарабичев Ю. Т. Коморбидность – актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI века / Ю. Т. Шарабичев, В. В. Антипов, С. И. Антипова // Медицинские новости. – 2014. – Т. 8. – С. 6-11.
63. Ширинский В. С. Коморбидные заболевания актуальная проблема клинической медицины / В. С. Ширинский, И. В. Ширинский // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 29. – № 1. – С. 7-12.
64. Щепкина Е. В. STARD AND TRIPOD: рекомендации по предоставлению результатов диагностических и прогностических исследований. Практические советы для оформления статей в журналы. / Е. В. Щепкина, С. В. Епифанова, А. И. Кузнецов // Педиатрия. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 236-249.
65. Эпидемиология и результаты хирургического лечения эутиреоидного и токсического зоба в зависимости от особенностей клинического течения, степени компрессии трахеи и коморбидности / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенев, В. Н. Махутов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – № 1. – С. 87-92.
66. A comparative study between Peptic Ulcer Perforation Score , Mannheim Peritonitis Index , ASA Score , and Jabalpur Score in predicting the mortality in

perforated peptic ulcers / A. Koranne, K. G. Byakodi, F. Famasi [et al.] // *The Surgery Journal*. – 2022. – Vol. 8. – № 3. – P. 162-168.

67. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // *Journal of Chronic Diseases*. – 1987. – Vol. 40. – № 5. – P. 373-383.

68. A practical scoring system to predict mortality in patients with perforated peptic ulcer / E. Menekse, B. Kocer, R. Topcu [et al.] // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2015. – Vol. 10. – № 7. – P. 1-6.

69. A Prospective Validation of Predictive Factors / J. Boye, S. K. Y. Choi, T. T. Alagaratnam, A. Poon // *Annals of Surgery*. – 1987. – Vol. 205. – № 1. – P. 22-32.

70. A retrospective analysis of emergency surgery for cases of acute abdomen during cancer chemotherapy. Case series / Y. Maeda, T. Shinohara, N. Minagawa [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2020. – Vol. 57. – P. 143-147.

71. Akker M. Van Den. Comorbidity or multimorbidity / M. Van Den Akker, F. Buntinx, J. A. Knottnerus // *European Journal of General Practice*. – 2009. – Vol. 2. – № 2. – P. 65-70.

72. Analysis of surgical treatment of duodenal ulcers with multiple combined complications / P. Ivanchev, M. Bilyachenko, A. Kurbanov, O. Lissov // *Technology transfer: innovative solutions in medicine*. – 2021. – P. 10-12.

73. Aslam F. Tools for the assessment of comorbidity burden in rheumatoid arthritis / F. Aslam, N. A. Khan // *Frontiers in Medicine*. – 2018. – Vol. 5. – № 2. – P. 39.

74. Assessment of role of Manheim peritonitis index (MPI) system in evaluation of morbidity and mortality among patients with hollow viscus perforation: an institutional based study / A. Meena, R. Singh, M. Sharma [et al.] // *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – № 4. – P. 1785-1791.

75. Bejiga G. Treatment outcome of perforated peptic ulcer disease among surgically treated patients: A cross-sectional study in Adama hospital medical

college, Adama, Ethiopia / G. Bejiga, T. Negasa, A. Abebe // International Journal of Surgery Open. – 2022. – № 9. – P. 1-5.

76. Bevacizumab-induced intestinal perforation in a patient with inoperable breast cancer: a case report and review of the literature / Y. Fujii, N. Hirahara, S. Kaji [et al.] // Journal of Medical Case Reports. – 2018. – Vol. 12. – № 1. – P. 84.

77. Boey J. A prospective study of operative risk factors in perforated duodenal ulcers / J. Boey, J. Wong // Annals of Surgery. – 1982. – Vol. 195. – № 3. – P. 265-269.

78. Buck D. L. Accuracy of clinical prediction rules in peptic ulcer perforation: an observational study / D. L. Buck, M. Vester-Andersen, M. H. Møller // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 47. – № 1. – P. 28-35.

79. Causes and consequences of comorbidity: a review / R. Gijzen, N. Hoeymans, F. G. Schellevis [et al.] // Journal of Clinical Epidemiology. – 2001. – Vol. 54. – № 7. – P. 661-674.

80. Choi Y.-S. Clinical characteristics of primary repair for perforated peptic ulcer: 10-year experience in a single center / Y.-S. Choi, Y.-S. Heo, J.-W. Yi // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10. – № 8. – P. 1790-1800.

81. Classification and regression trees / L. Breiman, J. H. Friedman, R. A. Olshen, C. J. Stone // Nature Methods. – 2017. – Vol. 14. – № 8. – P. 757-757.

82. Clinical characteristics of peptic ulcer perforation in Korea / Y. J. Yang, C. S. Bang, S. P. Shin [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2017. – Vol. 23. – № 14. – P. 2566.

83. Clinical trial: The incidence and early mortality after peptic ulcer perforation, and the use of low-dose aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs / A. S. Taha, W. J. Angerson, R. Prasad [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2008. – Vol. 28. – № 7. – P. 878-885.

84. Comparison of Laparoscopic and Conventional Repair in the Treatment of Peptic Ulcer Perforation / A. Ergin, Y. Güneş, İ. Taşdelen [et al.] // Bosphorus Medical Journal. – 2022. – Vol. 9. – № 2. – P. 73-80.

85. Comparison of omental patch closure versus simple closure for laparoscopic

repair of perforated peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis: / A. Y. y Mohamedahmed, M. Albendary, K. Patel [et al.] // *The American Surgeon*. – 2022. – Vol. 3. – P. 1-12.

86. Defining core patient descriptors for perforated peptic ulcer research: international Delphi / S. Lamidi, K. M. Williams, D. Hind [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2022. – Vol. 109. – № 7. – P. 603-609.

87. Delay in source control in perforated peptic ulcer leads to 6% increased risk of death per hour: a nationwide cohort study / H. Boyd-Carson, B. Doleman, D. Cromwell [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 44. – № 3. – P. 869-875.

88. Deyo R. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases / R. Deyo, D. Cherkin, M. Ciol // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 1992. – Vol. 45. – № 6. – P. 613-619.

89. Dharmendra B. Role of Jabalpur Score in predicting mortality among patients with peritonitis secondary to peptic ulcer perforation / B. Dharmendra, V. Bagalkot // *Tropical Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 42. – № 3. – P. 122-125.

90. Dindo D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Annals of Surgery*. – 2004. – Vol. 240. – № 2. – P. 205-213.

91. Doyle G. *The Surgical Management of Peptic Ulcer Disease* / G. Doyle, A. Barber. – IntechOpen, 2021. – 82 p.

92. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: Systematic review and meta-analysis / G. I. Leontiadis, M. Molloy-Bland, P. Moayyedi, C. W. Howden // *American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108. – № 3. – P. 331-345.

93. Efron B. Estimating the error rate of a prediction rule: Improvement on cross-validation / B. Efron // *Journal of the American Statistical Association*. – 1983. – Vol. 78. – № 382. – P. 316-331.

94. Establishing the association between osteoporosis and peptic ulcer disease :

a systematic review / S. T. Selvin, S. Thomas, V. Bikeyeva [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – № 7. – P. 12-19.

95. Evaluation of predictive ability of Boey ' s scoring system for moratlity and morbidity in cases of perforated peptic ulcer / D. Bijarniya, L. Agarwal, T. Patel, V. Ram // IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. – 2020. – Vol. 19. – № 7. – P. 40-45.

96. Factors associated with short-term mortality after surgical oncologic emergencies. / M. R. F. Bosscher, E. Bastiaannet, B. L. van Leeuwen, H. J. Hoekstra // Annals of surgical oncology. – 2016. – Vol. 23. – № 6. – P. 1803-14.

97. Feinstein A. R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease / A. R. Feinstein // Journal of Chronic Diseases. – 1970. – Vol. 23. – № 7. – P. 455-468.

98. Gastrointestinal perforation associated with bevacizumab use in metastatic colorectal cancer: Results from a large treatment observational cohort study / F. F. Kabbinavar, P. J. Flynn, M. Kozloff [et al.] // European Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 48. – № 8. – P. 1126-1132.

99. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209-249.

100. Harindranath H. R. A comparative study between Mannheims peritonitis index and Boeys score in predicting the morbidity and mortality in perforated pertic ulcer patients in a tertiary health care center in Bangalore / H. R. Harindranath, V. P. Mamatha // International Surgery Journal. – 2022. – Vol. 9. – № 3. – P. 644-648.

101. Henrard S. Classification and regression tree analysis vs. multivariable linear and logistic regression methods as statistical tools for studying haemophilia / S. Henrard, N. Speybroeck, C. Hermans // Haemophilia. – 2015. – Vol. 21. – № 6. – P. 715-722.

102. Inconsistency between univariate and multiple logistic regressions / H.

- Wang, J. Peng, B. Wang [et al.] // Shanghai Archives of Psychiatry. – 2017. – Vol. 29. – № 2. – P. 124-128.
103. Laparoscopic and open repair for perforated duodenal ulcer: Single-center experience / S. A. Stepanyan, A. A. Petrosyan, H. H. Safaryan [et al.] // Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne. – 2019. – Vol. 14. – № 1. – P. 60-69.
104. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer. / F. Varcus, I. Paun, C. Duta [et al.] // Minerva chirurgica. – 2018. – Vol. 73. – № 2. – P. 188-193.
105. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer is not prognostic factor for 30-day mortality (a nationwide prospective cohort study) / S. Zogovic, A. B. Bojesen, S. Andos, F. V. Mortensen // International Journal of Surgery. – 2019. – Vol. 72. – P. 47-54.
106. Laparoscopic surgery for perforated peptic ulcer: an English national population-based cohort study / A. Leusink, S. R. Markar, T. Wiggins [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2018. – Vol. 32. – № 9. – P. 3783-3788.
107. Laparoscopic versus open repair for perforated peptic ulcer: A meta analysis of randomized controlled trials / S. Tan, G. Wu, Q. Zhuang [et al.] // International Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 33. – P. 124-132.
108. Laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcer: Improving outcomes utilizing a standardized technique / S. L. Siow, H. A. Mahendran, C. M. Wong [et al.] // Asian Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 41. – № 2. – P. 136-142.
109. Laparoscopy for abdominal emergencies: Evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery / S. Sauerland, F. Agresta, R. Bergamaschi [et al.] // Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. – 2006. – Vol. 20. – № 1. – P. 14-29.
110. Laparoscopy is an available alternative to open surgery in the treatment of perforated peptic ulcers: A retrospective multicenter study / A. Mirabella, T. Fiorentini, R. Tutino [et al.] // BMC Surgery. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 1-6.
111. Lohsiriwat V. Perforated peptic ulcer: clinical presentation, surgical outcomes, and the accuracy of the boey scoring system in predicting postoperative

- morbidity and mortality / V. Lohsiriwat, S. Prapasrivorakul, D. Lohsiriwat // *World Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 33. – № 1. – P. 80-85.
112. Lui F. Y. Gastroduodenal perforation: maximal or minimal intervention? / F. Y. Lui, K. A. Davis // *Scandinavian Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 99. – № 2. – P. 73-77.
113. Lunevicius R. Comparison of laparoscopic versus open repair for perforated duodenal ulcers / R. Lunevicius, M. Morkevicius // *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. – 2005. – Vol. 19. – № 12. – P. 1565-1571.
114. Meidiansyah N. S. Comparison of the accuracy of Boey score and PULP score in prediction of gastric perforation mortality at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang Nipolin / N. S. Meidiansyah, E. E. Manawan, Legiran // *Sriwijaya Journal of Surgery*. – 2022. – Vol. 5. – № 1. – P. 488-496.
115. Meta-analysis of laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcer / S. A. Antoniou, G. A. Antoniou, O. O. Koch [et al.] // *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2013. – Vol. 17. – № 1. – P. 15-22.
116. Meta-analysis of perioperative outcomes of acute laparoscopic versus open repair of perforated gastroduodenal ulcers / R. Cirocchi, K. Soreide, S. Di Saverio [et al.] // *The journal of trauma and acute care surgery*. – 2018. – Vol. 85. – № 2. – P. 417-425.
117. Minilaparotomy for perforated duodenal ulcer / H. Ishida, T. Ishiguro, K. Kumamoto [et al.] // *International Surgery*. – 2011. – Vol. 96. – № 3. – P. 194-200.
118. Mishra A. A simplified prognostic scoring system for peptic ulcer perforation in developing countries. / A. Mishra, D. Sharma, V. K. Raina // *Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 22. – № 2. – P. 49-53.
119. Moore E. Management of upper gastrointestinal perforations / E. Moore, N. Abbassi-Ghadi. – Elsevier, 2022. – 1-252 p.
120. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population-data from general practices / S. H. Van Oostrom, H. S. J. Picavet, B. M. Van Gelder [et al.] // *BMC Public Health*. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-9.

121. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis / B. P. Nunes, T. R. Flores, G. I. Mielke [et al.] // Archives of Gerontology and Geriatrics. – 2016. – Vol. 67. – P. 130-138.
122. Multimorbidity and patterns of chronic conditions in a primary care population in Switzerland: a cross-sectional study / A. Déruaz-Luyet, A. A. N'Goran, N. Senn [et al.] // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7. – № 6. – P. e013664.
123. Nag D. S. Assessing the risk: Scoring systems for outcome prediction in emergency laparotomies. / D. S. Nag // Biomedicine. – 2015. – Vol. 5. – № 4. – P. 20-20.
124. Nagelkerke N. J. D. A note on a general definition of the coefficient of determination / N. J. D. Nagelkerke // Biometrika. – 1991. – Vol. 78. – № 3. – P. 691-692.
125. Narashimaswamy P. Clinical profile and outcome of surgical management of perforated duodenal ulcer: a record based study in a tertiary hospital / P. Narashimaswamy, B. Karthik, R. Vinay // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 9. – № 4. – P. 2321-2330.
126. Omental patch repair of large perforated peptic ulcers ≥ 25 mm is associated with higher leak rate / Y. L. Wang, X. W. Chan, K. S. Chan, V. G. Shelat // Journal of Clinical and Translational Research. – 2021. – Vol. 3. – № 4. – P. 2-16.
127. Omental patch versus gastric resection for perforated gastric ulcer: Systematic review and meta-analysis for an unresolved debate / C. Zhu, J. Badach, A. Lin [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2021. – Vol. 221. – № 5. – P. 935-941.
128. Outcome of Laparoscopic Repair for Perforated Peptic Ulcers in a Resource-Limited Setting / M. Ayyaz, A. Shafiq, U. I. Butt [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – № 4. – P. 1-5.
129. Outcomes of laparoscopic modified Cellan-Jones repair versus open repair for perforated peptic ulcer at a community hospital / T. Odisho, A. A. Shahait, J. Sharza, A. A. Ali // Surgical Endoscopy. – 2022. – Vol. 1. – P. 1-8.
130. Outcomes of surgical treatment for perforated peptic ulcer in a non-upper

gastrointestinal surgery centre / A. Firdaus, L. J. Han, S. C. Xuan [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2021. – Vol. 108. – № Supplement_9. – P. 1-2.

131. Peptic ulcer: a review on etiology, pathogenesis and treatment / F. Jaiswal, A. K. Rai, P. Wal [et al.] // *Asian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 1.

132. Perforated peptic ulcer / K. Søreide, K. Thorsen, E. M. Harrison [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 10000. – P. 1288-1298.

133. POMPP score and Boey score: to predict mortality in peptic ulcer perforation / D. Khadka, S. Bharti, S. Khadka, A. Sharma // *Journal of Nepalgunj Medical College*. – 2022. – Vol. 20. – № 1. – P. 86-88.

134. Prognostic Factors and Complications in Patients With Operational Peptic Ulcer Perforation in Northern Thailand / C. Suriya, N. Kasatpibal, W. Kunaviktikul, T. Kayee // *Gastroenterology Research*. – 2014. – Vol. 7. – № 1. – P. 5-11.

135. Prognostic factors in peptic ulcer perforations: a retrospective 14-Year study / M. Unver, Ö. Fırat, Ö. V. Ünalp [et al.] // *International Surgery*. – 2015. – Vol. 100. – № 5. – P. 942-948.

136. Quah G. S. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer disease has better outcomes than open repair / G. S. Quah, G. D. Eslick, M. R. Cox // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2019. – Vol. 23. – № 3. – P. 618-625.

137. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions / M. Sartelli, Y. Kluger, L. Ansaloni [et al.] // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-9.

138. Retrospective analysis of different therapeutic approaches for retroperitoneal duodenal perforations / C. Yurttas, C. Thiel, D. Wichmann [et al.] // *Scientific Reports* 2022 12:1. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-10.

139. Risk factor in perforated peptic ulcer disease: Comparison of a new score system with the Mannheim Peritonitis Index / G. Altaca, I. Sayek, D. Onat [et al.] // *European Journal of Surgery, Acta Chirurgica*. – 1992. – Vol. 158. – № 4. – P. 217-221.

140. Risk factors for gastrointestinal leak after perforated peptic ulcer disease operative repair / S. Lund, K. K. Chauhan, J. Zietlow [et al.] // *The American Surgeon*. – 2021. – Vol. 87. – № 12. – P. 1879-1885.
141. Risk factors for leak after omentopexy for duodenal ulcer perforations / P. Dogra, R. Kaushik, S. Singh, S. Bhardwaj // *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. – 2022. – P. 1-5.
142. Risk factors influencing postoperative outcome in patients with perforated peptic ulcer: a prospective cohort study / M. Ahmed, T. Mansoor, A. Z. Rab, S. A. A. Rizvi // *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. – 2021. – № 2. – P. 1-6.
143. Risk factors of perioperative mortality from complicated peptic ulcer disease in Africa: Systematic review and meta-analysis / S. Peiffer, M. Pelton, L. Keeney [et al.] // *BMJ Open Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-12.
144. Risk factors that affect morbidity and mortality in patients with perforated peptic ulcer diseases in a teaching hospital / Nebyou Seyoum, Daba Ethicha, Zelalem Assefa, Berhanu Nega // *Ethiopian Journal of Health Sciences*. – 2020. – Vol. 30. – № 4. – P. 549-558.
145. Rivai M. I. Evaluation of clinical factors and three scoring systems for predicting mortality in perforated peptic ulcer patients, a retrospective study / M. I. Rivai, A. Suchitra, A. Janer // *Ann Med Surg*. – 2021. – Vol. 69. – P. 1027-1035.
146. Role of Empiric Antifungal Therapy in Patients with Perforated Peptic Ulcers / M. Chammas, K. A. Jawad, R. A. Saberi [et al.] // *Surgical Infections*. – 2022. – Vol. 23. – № 2. – P. 174-177.
147. Roohullah A. Gastrointestinal perforation in metastatic colorectal cancer patients with peritoneal metastases receiving bevacizumab / A. Roohullah // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – № 17. – P. 5352.
148. Saif M. W. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer / M. W. Saif, A. Elfiky, R. R. Salem // *Annals of Surgical Oncology*. – 2007. – Vol. 14. – № 6. – P. 1860-1869.
149. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures / M. Saklad //

Anesthesia. – 1992. – Vol. 2. – P. 281-284.

150. Samreen Z. The causes of gastrointestinal tract perforation and its management / Z. Samreen, M. K. Taj // International Journal of Biosciences (IJB). – 2022. – Vol. 20. – № 1. – P. 91-115.

151. Sanabria A. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer disease / A. Sanabria, M. I. Villegas, C. H. Morales Uribe // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – № 2. – P. 1-27.

152. Shah J. D. A Study on liaison between Boey score and Perforated Peptic Ulcer in view of postoperative morbidity and mortality / J. D. Shah, J. B. Modi // International Journal of Recent Surgical and Medical Sciences. – 2022. – P. 1-6.

153. Sivaram P. Preoperative factors influencing mortality and morbidity in peptic ulcer perforation. / P. Sivaram, A. Sreekumar // European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society. – 2018. – Vol. 44. – № 2. – P. 251-257.

154. Smith R. S. Laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcer: A retrospective cohort study / R. S. Smith, S. R. Sundaramurthy, D. Croagh // Asian journal of endoscopic surgery. – 2019. – Vol. 12. – № 2. – P. 139-144.

155. Søreide K. Predicting outcomes in patients with perforated gastroduodenal ulcers: artificial neural network modelling indicates a highly complex disease / K. Søreide, K. Thorsen, J. A. Søreide // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2015. – Vol. 41. – № 1. – P. 91-98.

156. Søreide K. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer / K. Søreide, K. Thorsen, J. A. Søreide // British Journal of Surgery. – 2013. – Vol. 101. – № 1. – P. 51-64.

157. Spontaneous gastroduodenal perforation in cancer patients receiving chemotherapy. / T. C. Chao, L. Bin Jeng, Y. Y. Jan [et al.] // Hepato-gastroenterology. – 1998. – Vol. 45. – № 24. – P. 2157-2160.

158. Spontaneous massive duodenal perforation after ovarian cancer treatment with bevacizumab / M. Karanikas, K. Kofina, D. Potolidis [et al.] // Journal of Surgical Case Reports. – 2020. – Vol. 2020. – № 6. – P. 1-3.

159. Subash N. A simplified prognostic scoring system for peptic ulcer perforation in developing countries / N. Subash, C. Bose // Article in Indian Journal of Gastroenterology. – 2002. – Vol. 11. – P. 48-53.
160. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality / J. Y. Lau, J. Sung, C. Hill [et al.] // Digestion. – 2011. – Vol. 84. – № 2. – P. 102-113.
161. Temperature , neutrophils and multiple organ failure score : a simple scoring system to predict mortality following perforated peptic ulcer / M. Schietroma, L. Romano, S. Lazzari [et al.] // Surgical Gastroenterology and Oncology. – 2022. – Vol. 27. – № 2. – P. 122-129.
162. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study / X. Xie, K. Ren, Z. Zhou [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 58.
163. The impact of delayed surgical care on patient outcomes with alimentary tract perforation : insight from a low-middle income country / M. H. Zafar, T. A. Zaka, U. Rehman [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – № 8. – P. 4-9.
164. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections / M. Sartelli, A. Chichom-Mefire, F. M. Labricciosa [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2017. – Vol. 12. – P. 29.
165. The Peptic Ulcer Perforation (PULP) score: a predictor of mortality following peptic ulcer perforation. A cohort study / M. H. Moller, M. C. Engebjerg, S. Adamsen [et al.] // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. – 2012. – Vol. 56. – № 5. – P. 655-662.
166. The prognostic value of surgical delay in patients undergoing major emergency abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis / J. B. Hansen, C. A. S. Humble, A. M. Møller, M. Vester-Andersen // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2022. – Vol. 57. – № 5. – P. 534-544.
167. Thorsen K. Long-term mortality in patients operated for perforated peptic ulcer: factors limiting longevity are dominated by older age, comorbidity burden

and severe postoperative complications / K. Thorsen, J. A. Søreide, K. Søreide // *World Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 41. – № 2. – P. 410-418.

168. Thorsen K. Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer / K. Thorsen, J. A. Søreide, K. Søreide // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. – 2013. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-10.

169. Thorsen K. What Is the best predictor of mortality in perforated peptic ulcer disease? A population-based, multivariable regression analysis including three clinical scoring systems / K. Thorsen, J. A. Søreide, K. Søreide // *J Gastrointest Surg*. – 2014. – Vol. 18. – P. 1261-1268.

170. Tumor mimicking gastric ulcer penetrating asymptotically into the pancreas / P. Macan, J. Geiger, J. Rosendorf, V. Třeška // *Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti*. – 2022. – Vol. 100. – № 12. – P. 612-615.

171. Unhale S. B. An overview un peptic ulcers and it's management / S. B. Unhale, V. Wamane, V. Gaikwad // *International Journal of Research Publication and Reviews*. – 2022. – Vol. 3. – № 6. – P. 2680-2692.

172. Validation of POSSUM-physiological score as predictors of post-operative morbidity and mortality after emergency operation for peptic ulcer complications / H. B. Kim, H. S. Ahn, J. S. Kwon [et al.] // *Journal of the Korean Surgical Society*. – 2009. – Vol. 77. – № 6. – P. 391.

173. Validity of predictive score of mortality in peptic ulcer perforation (POMPP) in predicting perforated peptic ulcer mortality operated in Sanglah General Hospital , Denpasar , Bali / I. G. Putu, A. Pratama, I. G. P. A. P. Putra [et al.] // *Neurologico Spinale Medico Chirurgico*. – 2022. – Vol. 5. – № 1. – P. 58-62.

174. Vittinghoff E. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and cox regression / E. Vittinghoff, C. E. McCulloch // *American Journal of Epidemiology*. – 2007. – Vol. 165. – № 6. – P. 710-718.

175. Zweig M. H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M. H. Zweig, G. Campbell // *Clinical*

ПРИЛОЖЕНИЕ: СВИДЕТЕЛЬСТВО О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ БАЗЫ ДАННЫХ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**RU2022620840**

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ БАЗЫ ДАННЫХ, ОХРАНЯЕМОЙ
АВТОРСКИМИ ПРАВАМИ

<p>Номер регистрации (свидетельства): 2022620840</p> <p>Дата регистрации: 18.04.2022</p> <p>Номер и дата поступления заявки: 2022620639 04.04.2022</p> <p>Дата публикации и номер бюллетеня: 18.04.2022 Бюл. № 4</p> <p>Контактные реквизиты: нет</p>	<p>Автор(ы): Суворов Владимир Александрович (RU)</p> <p>Правообладатель(и): ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (RU)</p>
---	---

Название базы данных:

Результаты хирургического лечения прободной язвы в условиях коморбидности

Реферат:

База данных создана для ретроспективного исследования, оценки и прогнозирования результатов хирургического лечения прободной язвы в условиях коморбидности из архивов хирургических клиник г. Волгограда. База данных содержит данные о периоперационных факторах, определяющих результаты лечения больных с прободной язвой при различном уровне коморбидности. ОС: Windows.

Вид и версия системы управления базой данных: Access

Объем базы данных: 448 КБ