

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

На правах рукописи

**ТОЛСТОПЯТОВ СТАНИСЛАВ ЕВГЕНЬЕВИЧ**

**УТОЧНЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ВЫБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО  
ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ХИРУРГИИ ЖЕЛУДКА  
(КЛИНИЧЕСКИЕ И ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)**

**14.01.17 – хирургия  
14.01.12 – онкология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**ВОЛГОГРАД –2020**

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Панин Станислав Игоревич**

кандидат медицинских наук, доцент

**Коваленко Надежда Витальевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Саратовского государственного медицинского университета

им. В.И. Разумовского

**Шапкин Юрий Григорьевич**

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии

**Солдаткина Наталья Васильевна**

**Ведущее учреждение:**

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.008.03 по присуждению ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов,1.

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

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Вейсгейм Людмила Дмитриевна**

**ВВЕДЕНИЕ.** Актуальность изучения оперативных вмешательств на желудке в рамках междисциплинарного взаимодействия хирургов и онкологов обусловлена теми принципиальными изменениями, которые произошли в хирургии желудка за последние десятилетия. Эти тенденции имеют объективные причины, связанные с широким диапазоном операций и нерешенностью выбора метода хирургического лечения при различных заболеваниях желудка (Черноусов А.Ф. и соавт., 2016, 2019; Каприн А.Д. и соавт., 2017; Стилиди И.С. и соавт., 2017).

В большинстве регионов нашей страны в настоящее время хирургию желудка может быть разделена на два больших раздела: общую, особенно экстренную, хирургию, где структура выполняемых операций изменилась принципиальным образом за счет сведения до минимума количества выполняемых резекционных вмешательств, и где на первый план вышли органосохраняющие и миниинвазивные операции (Ревешвили А.Ш. и соавт., 2019; Сажин А.В. и соавт., 2019) и онкохиргию, в которой резекционные вмешательства сохранились в полном объеме и продолжают совершенствоваться (Давыдов М.И., 2013; Беляев А.М. и соавт., 2016; Карачун А.М. и соавт., 2016; Кит О.И. и соавт., 2019).

В общей хирургии число операций при осложненных язвах не уменьшается (Сажин В.П. и соавт., 2017; Черноусов А.Ф. и соавт., 2019; Совцов С.А. 2019). На современном этапе основным показанием для чрезбрюшинных органосохраняющих операций на желудке является прободная язва (Тимербулатов В.М. и соавт., 2017; Thorsen K. et al., 2014). При этом активно используется индивидуализированный подход к выбору оптимального оперативного вмешательства (Топчиев М.А., 1997; Вальтер В.Г. и соавт. 2000; Луцевич О.Э., 2009; Шапкин Ю.Г. и соавт., 2016; Wong CS. et al., 2013, Das R. et al., 2016). Из операций предпочтение отдается органосохраняющим оперативным вмешательствам, реализуемым в миниинвазивном варианте, а необходимость выполнения ваготомии последние годы значительно ограничена (Прудков М.И. с соавт., 1998; Федоров А.В., Оловянный В.Е., 2011). Все это создает серьезные трудности для проведения доказательных исследований в области хирургии желудка на моделях общехирургических заболеваний. Кроме того, потеря части опыта желудочной хирургии, за счет ограничения показаний к резекциям желудка в общехирургических стационарах сопровождается увеличением частоты осложнений и пострезекционных синдромов (Красильников Д.М. с соавт., 2013; Кубышкин В.А. с соавт., 2017; Марийко В.А. с соавт. 2019).

В тоже время высокая численность контингента больных раком желудка (С16) в Российской Федерации (25,16 клинических случаев на 100 тысяч населения, Каприн А.Д., 2019) определяет актуальность изучения результатов резекционных вмешательств на желудке на модели этого заболевания, поскольку основным методом лечения рака желудка остается хирургический (Гер-Ованесов и соавт., 2017, Кит О.И. и соавт., 2019). Для рака дистальных отделов и тела желудка основными радикальными операциями являются субтотальная дистальная резекция желудка (СДРЖ) и гастрэктомия с D2 вариантом лим-

фодиссекции (НКР 2017). Однако критерии отбора между СДРЖ и гастрэктомией, а также сведения об их результатах по данным мировых исследований различаются существенным образом (Qi J. et al., 2016; Li Z. et al., 2018).

Оценка результатов этих операций показывает, что частота послеоперационных осложнений после резекционных вмешательств на желудке обладает значительной вариабельностью от 4% до 27% (Черноусов А.Ф. и соавт., 2007; Хвастунов Р.А. и соавт., 2007). При этом по данным отечественных исследований количество осложнений после СДРЖ колеблется в пределах 11,7% – 13%, после гастрэктомии – от 4 % до 26% (Туркин И.Н. и соавт., 2013; Стилиди И.С. и соавт., 2014). Послеоперационная летальность после этих операций согласно мировым и отечественным сведениям варьирует от 1,1% до 16 % (Galizia G. et al., 2015; Qi J. et al., 2016; Давыдов М.И. с соавт., 2019).

Таким образом, современный этап развития желудочной хирургии требует её комплексного изучения на основе междисциплинарного подхода и самых современных методов доказательной медицины. В диссертационной работе проведена оценка клинических и доказательных аспектов. При этом клиническую часть изучали на основании параметра эффективности (effectiveness), характеризующей эффект метода лечения или способа оперирования в реальной клинической практике. Доказательные аспекты изучены на основании оценки действенности (efficacy), определяющей положительный результат методов лечения, как если бы они были применены в «идеальных условиях» контролируемых рандомизированных исследований (Шляхто Е.В., 2014; Омельяновский В.В. и соавт., 2019)

**СТЕПЕНЬ НАУЧНОЙ РАЗРАБОТАННОСТИ ПРОБЛЕМЫ.** Современная хирургия желудка фрагментирована и требует комплексного изучения. В общей хирургии, где преобладают органосохраняющие операции, по некоторым важным аспектам не существует доказательной базы и мета-анализов первого уровня. С другой стороны, в онкохирургии, где имеется большой практический материал о резекционных вмешательствах, по-прежнему нет бесспорных сведений, определяющих предпочтительный вариант основного оперативного приема при раке дистальных отделов и тела желудка, а критерии выбора между СДРЖ и гастрэктомией с D2 лимфодиссекцией различаются по результатам мировых мета-анализов и гайдлайнов различных стран.

**Цель работы** – получение новых данных, позволяющих уточнить показания к выбору оптимального хирургического вмешательства на желудке на основе методологии доказательной медицины.

#### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Провести вторичное научное исследование (систематический обзор) по оценке доказательной базы в ургентной хирургии желудка.
2. Изучить результаты неотложных оперативных вмешательств и уточнить показания к операциям на желудке на модели общехирургической практики.

3. С использованием методологии доказательной медицины получить новые данные о минимальной границе хирургического клиренса при выполнении субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии.

4. На основании собственных наблюдений оценить эффективность субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии у больных раком желудка.

5. Провести мета-анализ первого уровня доказательности, уточняющий оптимальный объем резекционного вмешательства при раке дистальной части и тела желудка.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ**

1. Проведено вторичное научное исследование (систематический обзор) показывающее, что основным неизученным аспектом в urgentной хирургии желудка является действенность минилапаротомных и резекционных вмешательств у пациентов с прободной язвой.

2. Установлено, что на современном этапе, выбор объема операции у больных с перфоративной язвой зависит от прогностических критериев риска, характера перитонита и наличия сочетанных осложнений язвенной болезни.

3. Впервые проведен мета-анализ первого уровня доказательности, позволяющий получить новые данные о результатах субтотальной дистальной резекции желудка и гастрэктомии и уточнить показания к объему резекции у больных раком дистальной части и тела желудка.

4. Установлено, что оценка результатов СДРЖ и гастрэктомии отличаются по таким критериям доказательной медицины, как действенность и эффективность.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ**

Определена эффективность минилапаротомных вмешательств у больных с перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки.

Уточнены показания к выбору оптимального вмешательства в urgentной хирургии желудка при осложненном течении язвенной болезни.

На первом уровне доказательности уточнены минимальные границы хирургического клиренса при субтотальной дистальной резекции желудка и гастрэктомии у пациентов раком тела и дистальной части желудка.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

Полученные нами данные свидетельствуют об объективном характере тенденции принципиального изменения структуры оперативных вмешательств на желудке в сторону значительного уменьшения резекционных операций и более широкого применения миниинвазивных вмешательств в urgentной хирургии желудка.

Необходимость выполнения обновленного мета-анализа первого уровня доказательности определяется отсутствием до настоящего времени строгих доказательств, касающихся объема резекционных вмешательств при раке дистальной части и тела желудка.

Объем резекции желудка при раке является статистически значимым фактором прогноза непосредственных результатов лечения и в меньшей степени фактором, определяющим общую пятилетнюю выживаемость.

## **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Результаты диссертационной работы имеют широкое практическое внедрение в хирургических отделениях на клинических базах кафедры онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета и Волгоградского областного клинического онкологического диспансера и кафедры факультетской хирургии Волгоградского государственного медицинского университета (ГУЗ КБ СМП № 7 г. Волгограда, ГУЗ КБ № 4 г. Волгограда).

### **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Основные положения работы доложены на научных конференциях студентов и молодых ученых Волгоградского государственного медицинского университета (ноябрь 2014г., апрель 2015г.), на регионарной междисциплинарной научно-практической видеоконференции «Канцеропревенция заболеваний желудочно-кишечного тракта и заболеваний репродуктивной системы мужчин и женщин 30-31 мая 2019 г. (г. Волгоград), Волгоградском областном научном обществе хирургов и онкологов (октябрь, 2019г), междисциплинарной научной конференции «Избранные вопросы онкологии 19 октября 2019 г. г. (Волгоград), «4-ой Международной конференции Прикаспийских государств» октябрь 2019г (г. Астрахань).

### **СООТВЕСТВИЕ ПАСПОРТАМ НАУЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ**

Диссертация соответствует паспортам научных специальностей 14.01.17 – Хирургия в области исследований (пункт 4): экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику и 14.01.12 – Онкология в области исследований (пункт 4): дальнейшего развития оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии.

**ПУБЛИКАЦИИ.** По диссертационным материалам опубликовано 8 работ, из них 4 в ВАК рецензируемых изданиях.

**СВЯЗЬ С ПЛАНОМ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.** Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**ЛИЧНЫЙ ВКЛАД СОИСКАТЕЛЯ В ПРОВЕДЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.** Автором определен дизайн исследования, проведен анализ доказательной базы по теме диссертации и осуществлено формирование групп клинического исследования. На этапе оценки результатов автором освоена методика мета-анализа и проведены соответствующие обобщающие математические расчеты. В ходе работы над диссертационным исследованием автором также освоены все методы резекционных вмешательств на желудке.

**ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ.** Диссертация включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, характеристики клинического материала и методов исследования, главы с результатами собственных исследований и вторичных научных исследований по методологии доказательной медицины, заключения, выводы и практические рекоменда-

ции. Работа представлена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами, 31 рисунком. Библиография диссертации состоит из 225 источников, из них 138 отечественных и 87 зарубежных авторов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Собственные клинические исследования

Диссертационная работа проведена на двух кафедрах Волгоградского Государственного Медицинского Университета: кафедра факультетской хирургии и кафедра онкологии. Генеральная совокупность диссертационного исследования составила 876 клинических наблюдений (рисунок 1).

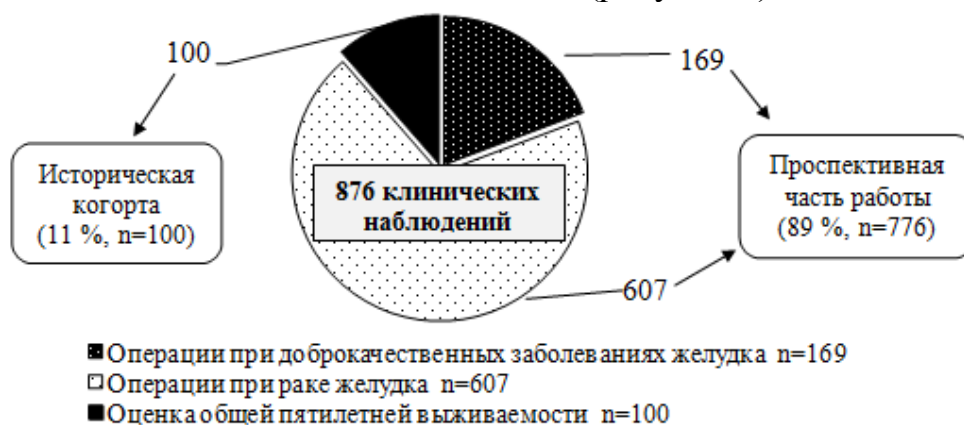


Рисунок 1. Структура клинических наблюдений диссертационного исследования

В проспективной группе больных 22% (n=169 из 776) проходили лечение в общехирургическом стационаре (хирургическое отделение ГУЗ «КБСМП» № 7) и 78% (n=607 из 776) были пролечены в онкологическом диспансере – ВОКОД (отделение хирургических методов лечения № 5).

Таблица № 1

### Демографические характеристики пациентов

	Пациенты хирургического профиля n=169	Пациенты онкологического профиля n=607	Всего n=776
Мужчины	67% (n=113)	62% (n=377)	63% (n=490)
Женщины	33% (n=56)	38% (n=230)	37% (n=286)
Средний возраст	52,6± 19,1	56,7±11,1	
Сопутствующая Патология	68% (n=115)	73% (n=446)	72,3% (n=561)

Распределение больных проспективной части диссертационного исследования по возрасту согласно параметрам ВОЗ представлено на рисунке 2 (стр. 8).

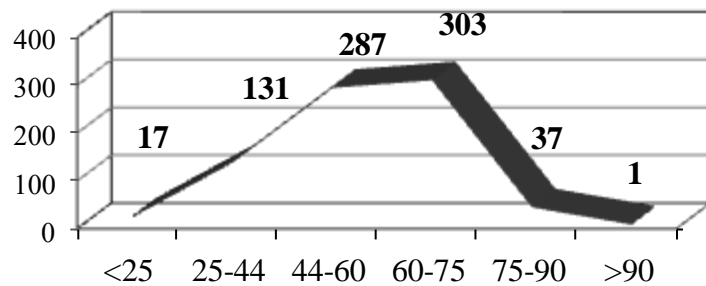


Рисунок 2. Распределение больных по возрасту (градация ВОЗ)

Верификация заболеваний желудка была комплексной. Клиническая составляющая диагностического поиска включала в себя выявление жалоб пациентов, оценку анамнестического компонента, осмотр больного с прицельным исследованием органов брюшной полости. Лабораторно определяли следующие параметры: групповая принадлежность крови, общие анализы крови и мочи, показатели биохимического статуса крови. У группы больных общехирургического стационара ведущими методами инструментальной диагностики были ультразвуковое исследование (УЗИ), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), рентгенологические (обзорная и контрастная) исследования.

Операции, выполненные у пациентов в общехирургическом стационаре, были наиболее разнообразными с точки зрения их объёмов (рисунок 3).



Рисунок 3. Оперативные вмешательства, выполняемые в общехирургическом стационаре

При этом основная масса чрезбрюшинных оперативных вмешательств была выполнена у больных с прободной язвой (72%, n=121 из 169). По поводу язвенного кровотечения оперировано 6% (n=10) больных, язвенного стеноза - 3% (n=6), пенетрации и других доброкачественных заболеваний желудка - 8% (n=13). Отдельную подгруппу составили операции (СДРЖ и гастрэктомия) при ургентных осложнениях рака во всех стационарах хирургического профиля - 11% (n=19).



Ретроспективная часть клинического материала для оценки показателя общей пятилетней выживаемости у больных раком желудка (n=100 из 876) была составлена по данным, когда кафедрой онкологии Волгоградского государственного медицинского университета и торакоабдоминальным отделением ВОКОД заведовал д.м.н., профессор Р. А. Хвастунов. Больные (n=100) из исторической когорты, по результатам лечения которых была прослежена общая пятилетняя выживаемость, также были сопоставимы с проспективной группой больных диссертационного исследования (69% мужчин 31% женщин, средний возраст – 58,5±9,3 лет, сопутствующая патология – 69%). Инструментальный комплекс обследования первичного очага опухолевого процесса у больных раком дистальной части и тела желудка также заключался в выполнении контрастного рентгенологического обследования желудка, внутрисветной эндоскопии, УЗИ, компьютерной томографии (КТ) и диагностической лапароскопии.

Морфологические исследования при раке желудка проводили в лаборатории ВОКОД, а также в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России. В 79% (n=479 из 607) верифицированы различные формы аденокарциномы, в 15% (n=93 из 607) – перстневидноклеточная форма и в 6% (n=35 из 607) – другие формы рака.

Выбор объема резекционного вмешательства на желудке осуществляли с обязательным подтверждением радикальности срочным морфологическим исследованием тканей по линии резекции, а сам оперативный прием в зависимости от распространенности поражения желудка выполняли согласно клиническим рекомендациям (2017), по данным которых кроме самого желудка единым блоком удаляли оба сальника и выполняли D2 лимфодиссекцию.

Общая структура чревовадных оперативных вмешательств при раке дистального отдела и тела желудка представлена на рисунке 5. Всего произведено 346 СДРЖ и 261 гастрэктомия. При этом в 23,6% (n=144 из 607) были выполнены комбинированные вмешательства.



Рисунок 5. Оперативные вмешательства у больных раком желудка

Стадирование рака желудка осуществляли посредством 8 издания классификации TNM от международного противоракового союза (TNM UICC). При этом 70% (n=421 из 607) больных, перенесших как СДРЖ, так и гастрэктомию, составили пациенты с IА, IВ и IIIА стадиями. Больных с IА и IВ стадии было 21% (n=128 из 607), IIIВ и IIIС - 9% (n=58 из 607).

Для систематизации информации о характере послеоперационных осложнений в рамках стандартизированного подхода нами была использована международно-признанная классификация Clavien-Dindo (2004).

Доказательная часть диссертации (собственное вторичное научное исследование) включала в себя определение действенности различных хирургических вмешательств на моделях хирургии желудка в общехирургическом и онкологическом стационарах.

Из методов доказательной медицины были использованы систематический обзор и мета-анализ, позволяющие отобрать самые достоверные сведения по желудочной хирургии и провести обобщающие математические расчеты. Работа над доказательными аспектами диссертации проводили согласно имеющимся рекомендательным документам «Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи» (ЦЭККМП). Эти документы включают в себя приказ № 103н Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г., «Методических рекомендаций по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Омельяновский В.В. с соавт., 2019) и «Методических рекомендаций по проведению мета-анализа» (Омельяновский В.В. с соавт., 2017).

При изучении операций общехирургического стационара методика систематического обзора была использована для выявления наименее изученных с точки зрения доказательной медицины органосохраняющих операций при осложнениях язвенной болезни, что сделало возможным оценить их эффективность при выборе оптимального хирургического вмешательства в ургентной хирургии. Оценка резекционных вмешательств на модели хирургии желудка в онкодиспансере (как более изученной в рамках доказательной медицины) позволила также уточнить показания к выбору объема резекции желудка и провести сравнение СДРЖ и гастрэктомией по указанным выше критериям доказательной медицины: действенности и эффективности.

Математические расчеты мета-анализа проводили в сертифицированном программном обеспечении Review Manager (RevMan 5.3), предоставляемом Кокрейновским сообществом. Для определения степени значимости простых статистических параметров в ходе дихотомических сравнений использовали критерий Фишера. Критерий Стьюдента был использован для сравнительных оценок непрерывных переменных.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Хронологическая и структурная оценка клинических наблюдений**

Изучение структурной составляющей выполненных оперативных вмешательств на основе различных классификационных подходов и хронологического анализа позволило определить основные структурные и динамические тен-

денции в желудочной хирургии, происходящие в ближайшей исторической перспективе. Использование классификации, принятой в общей хирургии (Совцов С.А., Федоров А.В. 2019), показало, что по срокам выполнения основная часть операций (80%, n=627 из 776) относится к плановым. При этом также учитывали тот факт, что операции по поводу рака относятся к плановым условно, поскольку должны быть выполнены в течение 10 суток с момента верификации диагноза. Экстренные и срочные были выполнены у пятой части больных. Классификационная дихотомия, основанная на объеме оперативного приема, позволила установить, что в общей структуре преобладают резекционные вмешательства (83%, n=643 из 776). Лапаротомные операции составили 91% (n=710 из 776), миниинвазивные – 9% (n=66 из 776).

Динамические оценки генеральной совокупности позволили установить определенные разнонаправленные тенденции. В общехирургическом стационаре имеется статистически незначимый тренд по снижению количества выполняемых органосохраняющих операций на желудке (рисунок 6). В период 2012-2015 гг. было выполнено 57% от общего числа органосохраняющих операций (n=77 из 133), в 2016-2019 гг. – 43% (n=56 из 133) (F – 1,506, p>0,05).

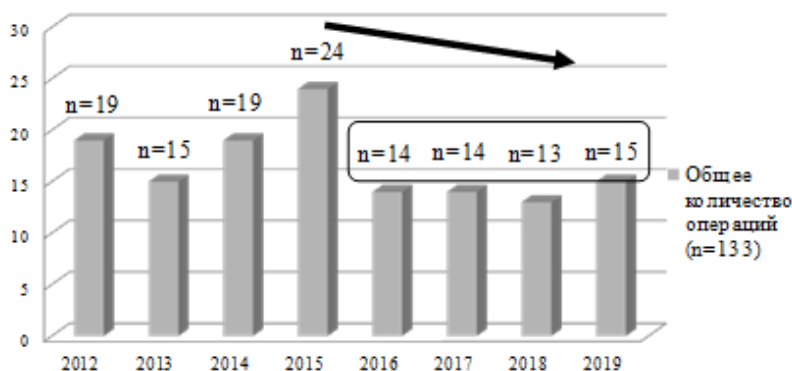


Рисунок 6. Динамика количества выполняемых органосохраняющих операций в общехирургическом стационаре

В то же время за счет показателей отделения торакоабдоминальной хирургии ВОКОД имеет место противоположная тенденция по увеличению количества чрезбрюшинных органосохраняющих резекционных вмешательств (рисунок 7). В период 2012 – 2016 гг. было выполнено 41% (n=262 из 643) операций, в 2017 - 2019 гг. – 59% (n=381 из 643) (F – 3,863, p<0,05).

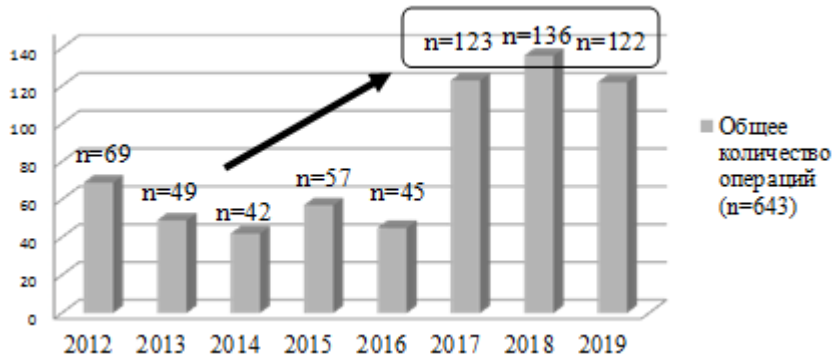


Рисунок 7. Хронологический анализ количества выполняемых органосохраняющих, резекционных операций

Структурный анализ также позволил установить, что основными чрезбрюшинными вмешательствами на желудке в настоящее время являются органосохраняющие операции при прободной язве (главным образом ушивание), а также СДРЖ и гастрэктомия. На основе этого факта был проведен систематический обзор, направленный на обоснование ответов на вопросы, касающихся показаний к вышеописанным вмешательствам, которые остаются нерешенными в рамках доказательной медицины и требуют дальнейшего изучения.

### Систематический обзор доказательной базы и эффективность ургентных операций на желудке в общехирургическом стационаре

Блок схема призма (Prisma Flow-Chart) систематического анализа по лечению прободной язвы, как основного показания к экстренным операциям в общей хирургии представлен в таблице № 2.

Таблица № 2  
Отбор доказательной базы по лечению прободной язвы



Резюмируя проведенный систематический анализ мировой доказательной базы (таблица № 3, стр. 13), необходимо отметить, что на первом уровне доказательности хорошо изучены и уже практически не требуют дальнейшего исследования вопросы, связанные с лапароскопическим ушиванием перфоративной язвы и фармакологическим лечением после операции. В тоже время отсутствуют доказательные исследования, позволяющие оценить действенность минилапаротомных операций при прободной язве, а также ургентных резекционных вмешательств.

Таблица № 3

## Доказательные исследования по тематике лечения прободной язвы

Тематика научных работ	Количество исследований (УДД-1, УДД-2)
Различные варианты ваготомии	РКИ=9
Резекция желудка	РКИ=0, Мета-анализ = 0
Консервативное лечение	РКИ=1
Лапароскопическое ушивание	РКИ=6, Мета-анализы=6
Лапаротомное ушивание	РКИ=17*
Минилапаротомные операции	РКИ=0, Мета-анализ = 0
Комбинированный подход (хирургия + фармакология)	РКИ=8**, Мета-анализ =2
Всего	РКИ=23, Мета-анализы=8

\* - с учетом РКИ по всем тематикам, где в группе контроля выполнены лапаротомные ушивания

\*\* - с учетом одного РКИ из группы ваготомий

Поэтому в диссертации по результатам собственных клинических наблюдений была оценена только их эффективность. Так, неотложные операции составили пятую часть (18%, n=142 из 776) от общего количества наблюдений. В 78% (n=111 из 142) они были выполнены у больных с перфоративной язвой и в 13% (n=19 из 142) – в ургентном порядке при распаде, кровотечении и перфорации рака желудка.

Ушивание перфоративной язвы из минидоступа и из лапаротомного доступа по продолжительности операции составило  $59,7 \pm 2,7$  мин., лапаротомного –  $66,3 \pm 2,4$  мин. Длительность стационарного лечения после минилапаротомного ушивания перфорации составила  $11,9 \pm 1,2$ , после лапаротомного –  $12,5 \pm 1$  суток. Частота послеоперационных осложнений после миниинвазивного ушивания составила 8,4% (n=5 из 59), после лапаротомного – 17,7% (n=8 из 45). Летальных исходов в группе больных после минидоступного ушивания перфоративной язвы не было, после лапаротомных умерло 3 из 45 пациентов, что составило 7%. Причиной, обуславливающей различия в уровне летальности после миниинвазивных и лапаротомных операций, является стратификация пациентов по факторам риска неблагоприятного исхода и характеру перитонита на этапе выбора оптимального оперативного вмешательства.

Длительность послеоперационного лечения после стволовой ваготомии с пилоропластикой, которые были выполнены как при перфорации, так и кровотечениях, составила  $10,4 \pm 3,2$  дня. Послеоперационные осложнения имели место в 15% (n=3 из 20) наблюдений. Послеоперационная летальность составила 5% (n=1 из 20).

Полученные результаты позволили уточнить показания к выбору органосохраняющих операций при прободной язве (таблица № 4, стр. 14). При этом основным показанием к лапаротомному ушиванию перфорации на современном этапе остается распространенный гнойный перитонит.

Таблица № 4

Определение предпочтительного объема операции при прободной язве двенадцатиперстной кишки и желудка



Язвенное кровотечение послужило одним из показаний к urgentным оперативным вмешательствам в 6% (n=10) от общего количества наблюдений в отделении общей хирургии. В настоящее время лапаротомное вмешательство рассматриваем как вынужденную меру лечения и только при неэффективности эндоскопического гемостаза. Из 65 пациентов с язвенным кровотечением, пролеченных в общехирургическом стационаре, было прооперировано 10. Оперативная активность составила 15,3% (n=10 из 65). Послеоперационная летальность составила 20% (n=2 из 10).

Результаты urgentных резекционных вмешательств у больных раком желудка (СДРЖ – 13, гастрэктомия – 6) показали, что послеоперационные осложнения имели место в 79% (n=15 из 19) наблюдений. В 31,6% (n=6 из 19) была выполнена релапаротомия. Послеоперационная летальность составила 31,6% (n=6 из 19).

### Выбор объема резекции желудка (СДРЖ или гастрэктомия)

#### по результатам мета-анализа рандомизированных исследований

При изучении доказательной базы по сравнительной оценке СДРЖ и гастрэктомии в рамках диссертационного систематического обзора впервые было установлено, что завершенные мировые исследования мета-анализы (исследо-

вательские группы – Qi J. et al., 2016; Kong L. et al., 2016; Li Z. et al., 2018) не соответствуют первому уровню. Отсутствие строгих критериев включения и использование неподходящих статистических критериев привели к тому, что результаты всех этих мета-анализов существенным образом разнятся, а частота послеоперационных осложнений и летальности имеет значительную вариабельность (1% до 22%). Также впервые установлено, что обновленный мета-анализ действенности резекционных операций на желудке может быть проведен только по результатам РКИ (блок-схема PRISMA, таблица № 5).

Таблица № 5

Этапы диссертационного систематического обзора резекционных операций



\* РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, \*\* СО – систематический обзор

Все это позволило оценить в диссертации не только эффективность, но и действенность СДРЖ и гастрэктомии у больных раком желудка. В целом доказательная база обновленного диссертационного мета-анализа I уровня доказательности (в отличие от уже завершенных, менее достоверных, опубликованных в мировой медицинской литературе мета-анализов с похожей тематикой) состоит из семи рандомизированных исследований, по результатам которых было опубликовано 17 печатных научных работ (таблица № 6, стр. 16). Письменные контакты с авторами еще пяти других РКИ, в которых не была представлена вся необходимая для мета-анализа первичная информация о подгруппах больных, остались без ответа.

Таблица № 6

Основные сведения о РКИ, отобранных для диссертационного мета-анализа на этапе систематического обзора

№	Исследование (годы проведения)	Публикации	Операции с D2 лимфодиссекцией			Возраст пациентов (лет)
			Резекция (n=805)	Гастрэктомия (n=658)	Всего (n=1463)	
1	Итальянское (2006-2012)	Galizia et al. (2015)	n=0	n=37	n=37	54 (31-89)
2	Итальянское (1998-2005)	Degiuli et al. (2004,2010, 2014)	n=103	n=31	n=134	61 (22-87)
3	Итальянское (1982-1993)	Bozzetti et al. (1997, 1999)	n=320	n=304	n=624	60 (25-75)
4	Британское (1986-1993)	Cuschieri et al. (1996, 1999)	n=91	n=108	n=199	67 (26-83)
5	Голландское (1989-1993)	Bonenkamp et al. (1992,1995,1999) Bunt et al. (1996) Hartgrink et al. (2004) Songun et al. (2010)	n=203	n=126	n=329	63 (21-84)
6	Тайванское (1993-1999)	Wu et al. (2004, 2006)	n=88	n=23	n=111	67 (23-76)
7	Гонконгское (1987-1991)	Robertson et al. (1994)	n=0	n=29	n=29	58 (31-87)

Таблица № 7

Основные систематические ошибки РКИ, отобранных для мета-анализа



Внутренняя валидность (степень надежности соблюдения методологии исследований первого уровня доказательности) отобранных рандомизированных исследований, проведенных в программе мета-анализа RevMan 5.3 представлена в таблице № 7.

В целом качество доказательной базы позволяет делать достоверные выводы и рекомендации по изучаемому аспекту хирургического лечения рака желудка.

Дизайн представленной диссертационной работы позволил впервые целенаправленно суммировать информацию о критериях отбора больных для СДРЖ



и тотальной гастрэктомии только по данным исследований первого уровня доказательности (таблица № 8).

Таблица № 8

Критерии выбора между резекцией желудка и гастрэктомией по данным рандомизированных контролируемых исследований

№	Исследование (годы проведения)	Критерии выбора объема резекции желудка в РКИ
1	Итальянское (2006-2012)	Гастрэктомия операция выбора при D2 лимфодиссекции.
2	Итальянское (1998-2005)	Резекция возможна при раннем раке желудка, Borrmann 1-2 типа (клиренс не менее 3 см от кардии) и при Borrmann 3 типа (клиренс не менее 6 см от кардии).
3	Итальянское (1982-1993)	Возможность отступа 6 см от края опухоли в проксимальном направлении при резекции желудка.
4	Британское (1986-1993)	Дистальный рак - резекция (отступ > 2,5 см). Тело и проксимальная часть желудка - гастрэктомия.
5	Голландское (1989-1993)	Возможность отступа 5 см от края опухоли в проксимальном направлении при резекции желудка.
6	Тайванское (1993-1999)	Дистальный рак - резекция (отступ 3 -5 см от края опухоли). Тело и проксимальная часть желудка - гастрэктомия.
7	Гонконгское (1987-1991)	Гастрэктомия операция выбора при D2 лимфодиссекции.

Таким образом, на основании проведенного в диссертации систематического обзора и сравнения указанных выше критериев отбора больных для субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии с клиническими рекомендациями РФ (2017), установлено их принципиальное соответствие по границам максимального клиренса от опухоли (согласно отечественным НКР при типе I и II по Borrmann желудок пересекается с клиренсом не менее 5 см от макроскопически определяемой границы опухоли, при III и IV типе рака по Borrmann отступ от макроскопической границы поражения составляет не менее 6-7 см).

В тоже время возможна их коррекция в плане минимальной границы хирургического клиренса от 2,5 см до 5 см при типе I и II по Borrmann и 5 см – 6 см при III типе по Borrmann.

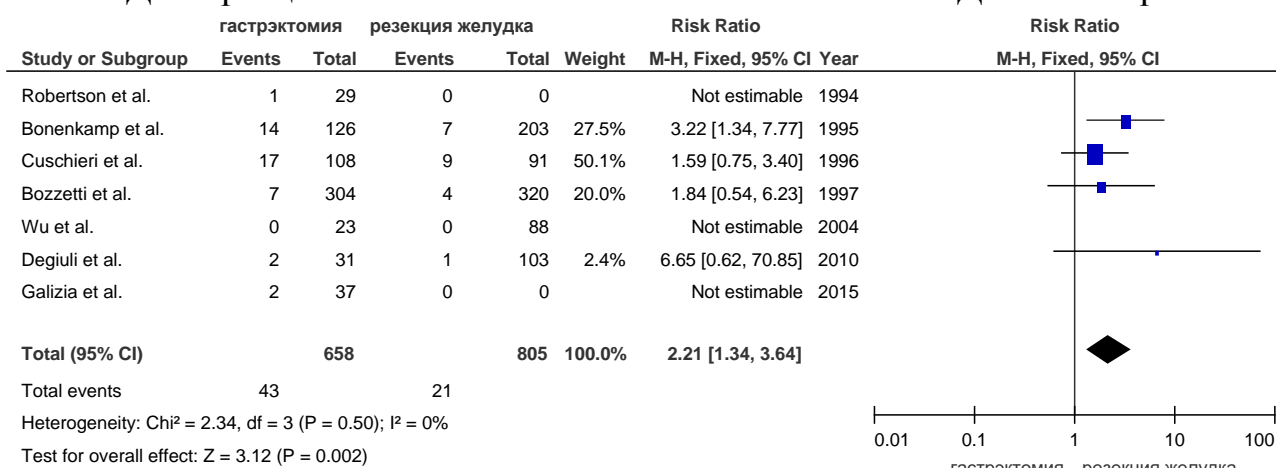
Установленные в ходе работы уточнения по выбору объема операции при раке дистальной части и тела желудка подтверждаются на первом уровне доказательности диссертационным мета-анализом, результаты которого представлены ниже.

Собственные математические расчеты мета-анализа послеоперационной летальности при сравнении гастрэктомии и субтотальной резекции желудка с D2 лимфодиссекцией представлены в таблице № 9 (стр.18).

Летальность после СДРЖ составила 2,6% (n=21 из 805), после гастрэктомии – 6,5% (n=43 из 658). Различия статистически достоверны (ОР - 2,21, 95% ДИ 1,34 - 3,64, p=0,002).

Таблица № 9

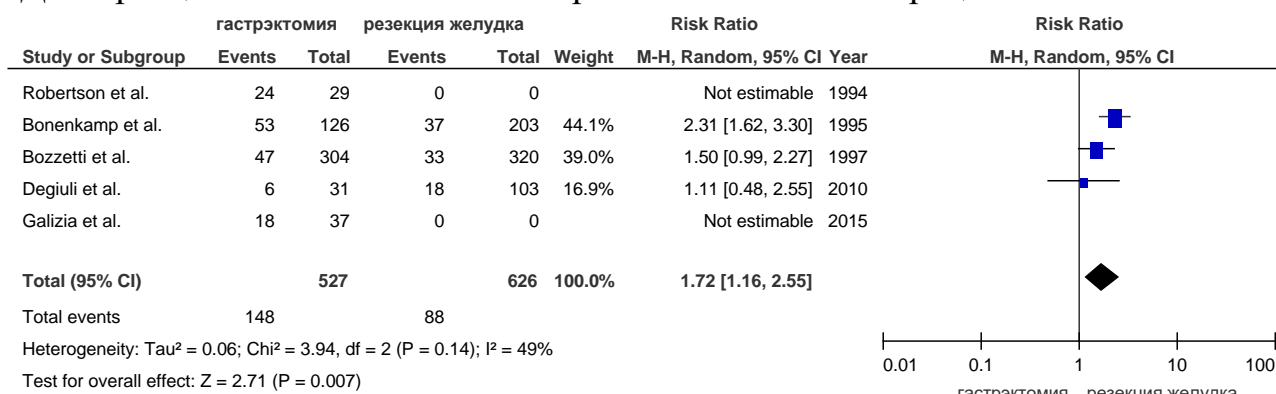
## Диссертационный мета-анализ летальности после СДРЖ и гастрэктомии



Суммарная статистика диссертационного мета-анализа (таблица № 10) частоты послеоперационных осложнений показывает, что они имеют место в 14% (n=88 из 628) случаев после СДРЖ и в 28% (n=148 из 527) после D2 гастрэктомии. Достоверность различий подтверждается статистически (OR – 1,72, 95% ДИ 1,16 – 2,55, p=0,007).

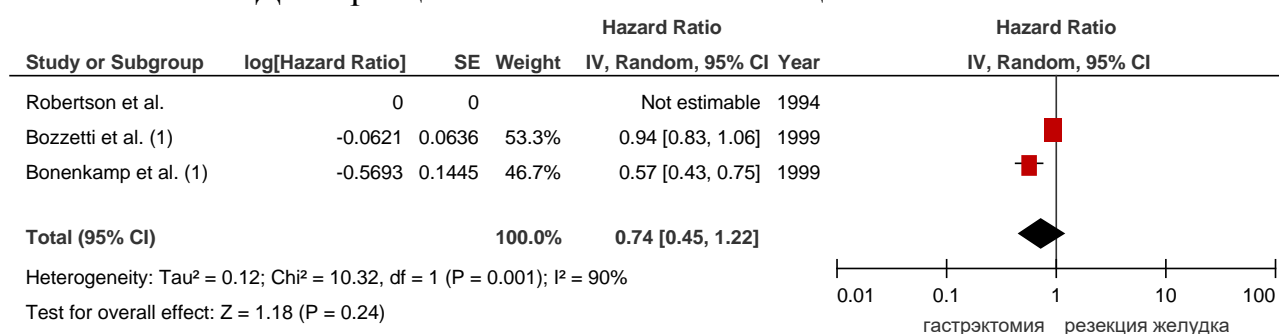
Таблица № 10

## Диссертационный мета-анализ встречаемости послеоперационных осложнений



Мета-анализ общей пятилетней выживаемости (OS) проведен по результатам 938 клинических наблюдений (516 пациентов перенесли резекцию желудка, 422 – гастрэктомию). Общая выживаемость за пять лет составила 56,7% (n=532 из 938). При подгруппном анализе после резекции желудка этот показатель составил 60,8% (n=314 из 516), после гастрэктомии – 51,6% (n=218 из 422). Для проведения мета-анализа по этому показателю были проведены дополнительные расчеты, позволившие получить логарифмированные значения отношения угроз и стандартной ошибки отношения угроз. Проведенный в диссертации мета-анализ по общему методу обратной инверсии на выявил статистических различий в общей пятилетней выживаемости после СДРЖ и гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией (ОУ – 0,74, 95% ДИ 0,45 – 1,22, p=0,24).

## Диссертационный мета-анализ общей пятилетней выживаемости



Оценка результатов СДРЖ и гастрэктомии на первом уровне доказательности на основании других отдаленных результатов (безрецидивная и бессобытийная выживаемость, местный рецидив заболевания) проведена не была из-за отсутствия необходимой информации в первоисточниках (РКИ).

### Эффективность субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии по материалам собственных клинических наблюдений

Оценка клинических исходов СДРЖ и гастрэктомии на основании их эффективности в собственных наблюдениях проведена по результатам лечения 607 пациентов.

Проведенный хронологический анализ летальности за восьмилетний период наблюдений (2012-2019 гг.) показал, что после СДРЖ общая летальность варьирует по годам от 0% до 8,7% (рисунок 8), после гастрэктомии в пределах 0% – 10,5% (рисунок 9).

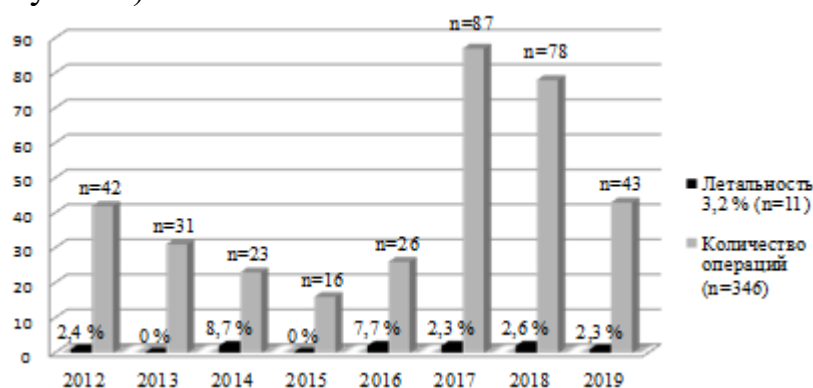


Рисунок 8. Хронологический анализ летальности после СДРЖ

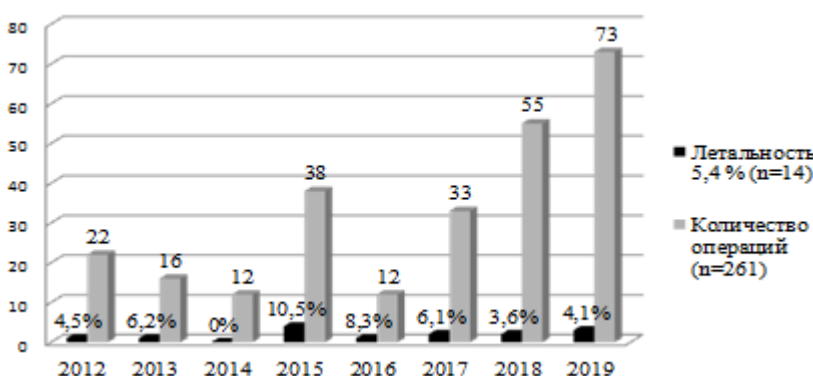


Рисунок 9. Хронологический анализ летальности после гастрэктомии

При этом послеоперационная летальность после СДРЖ и гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией в среднем составила 4,1% (n=25 из 607). Однако различия в летальности после СДРЖ (3,2%, n=11 из 346) и гастрэктомии (5,4%, n=14 из 261) в собственных наблюдениях статистически не значимы (ОШ -1,72, 95% ДИ 0,77 – 3,86, p>0,05).

При хронологическом анализе (2012-2019 гг.) частота осложнений после СДРЖ варьировала по годам от 4,6% до 18,7% (рисунок 10), после гастрэктомии в пределах 5,4% – 18,7% (рисунок 11).

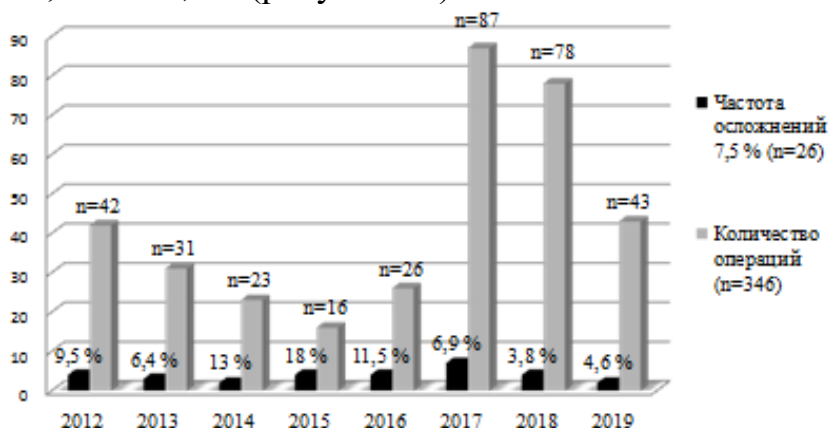


Рисунок 10. Хронологический анализ частоты осложнений после СДРЖ

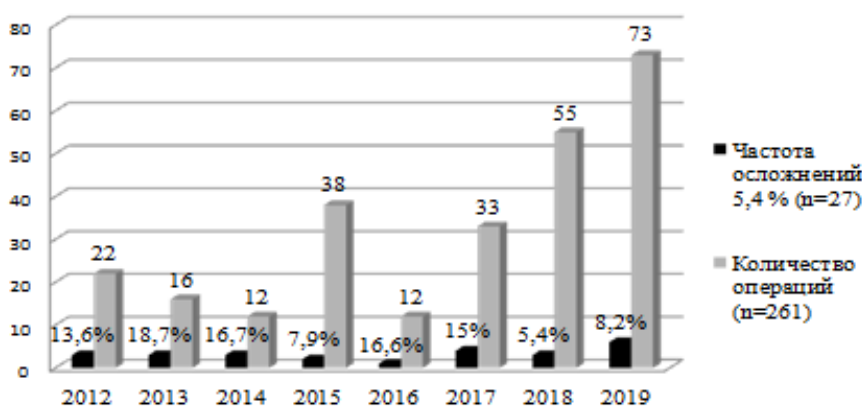


Рисунок 11. Хронологический анализ частоты осложнений после гастрэктомии

Послеоперационные осложнения отмечены у 7,5% (n=26 из 346) после СДРЖ и 10,3% (n=27 из 261) после гастрэктомии. Установленные различия статистически не значимы (ОШ - 1,42, 95% ДИ 0,8 – 2,49, p>0,05).

В собственных наблюдениях, характеризующих эффективность резекционных вмешательств, несостоятельность анастомозов ЖКТ имела место в 3,1% (n=19 из 607) случаев. При этом несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза отмечена в 4,9% (n=13 из 261) случаев, анастомозов после резекции желудка – в 1,7% (n=6 из 346). Различия статистически достоверны (ОШ - 2,97, 95% ДИ 1,11 – 7,93, p=0,0296). Релапаротомия была выполнена в 1,9% (n=12 из 607) наблюдений.

Для оценки общей пятилетней выживаемости по результатам лечения пациентов в ВОКОД нами были использованы результаты ранее выполненных исследований. Необходимо отметить, что подходы в лечении больных и «технические» аспекты выполнения резекционных вмешательств и D2 варианта лимфодиссекции существенным образом не отличались от таковых в настоящее время. Согласно представленным данным (Хвастунов, Бегретов 2007) показатель общей пятилетней выживаемости был изучен у 100 из 136 участников исследования после СДРЖ и гастрэктомии, т.е. по различным причинам объективного характера не удалось получить сведения примерно у трети прооперированных пациентов. В целом общая пятилетняя выживаемость после СДРЖ и гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией составила 42% (n=42 из 100).

Сравнительная оценка резекционных вмешательств на желудке на основании таких критериев доказательной медицины, как действенность (результаты диссертационного мета-анализа) и эффективность (результаты собственных оперативных вмешательств), выявила определенные различия. Так, летальность после гастрэктомии оказалась достоверно выше, чем после СДРЖ (2,6% и 6,5% соответственно) по параметрам действенности и статистически достоверно не различалась по критериям эффективности этих операций (3,2% и 5,4%). Частота осложнений при оценке эффективности статистически незначима (7,5% после СДРЖ и 10,3% после гастрэктомии), однако достоверно выше после гастрэктомии (28%) в сравнении с СДРЖ (14%) при определении действенности операций. Это может быть обусловлено различиями в верификации послеоперационных осложнений при обычном и стандартизированном (при проведении РКИ) подходах. Более низкий показатель общей пятилетней выживаемости после резекционных операций на желудке с D2 лимфодиссекцией в собственных наблюдениях (42%, n= 42 из 100) по сравнению с действенностью этих операций 56,7% (n=532 из 938) связываем с тем, что в собственных наблюдениях при изучении отдаленных результатов не было возможности оценить их примерно у трети из первоначально отобранной когорты больных.

Таким образом, применение методов доказательной медицины позволяет на модели хирургии желудка получить новые данные, касающиеся оценки результатов оперативных вмешательств и уточнения показаний по выбору оптимального объема оперативного приема. К сожалению, в рамках модели ургентной хирургии желудка применение этих подходов оказалось затруднительным по причине, произошедшей у нас в стране за последние два десятилетия, смены парадигмы в лечении язвенной болезни желудка и её осложнений, что существенно ограничивает возможности проведения доказательных исследований, за счет ограничения возможности по набору необходимого клинического материала. В то же время изучение модели резекционных вмешательств на желудке в онкохирургии с позиций доказательной медицины показало, что в этой области ее методология может быть успешно использована.

## **ВЫВОДЫ**

1. Установлено, что мировая доказательная база (23 РКИ и 8 мета-анализов) не дает возможности оценить действенность неотложных минила-

паротомных и резекционных вмешательств при прободной язве, а также urgentных резекционных вмешательств при раке желудка.

2. При уточнении показаний к оптимальному объему оперативного вмешательства при прободной язве необходимо учитывать полученные в ходе исследования сведения, согласно которым при минилапаротомном ушивании летальных исходов отмечено не было, частота послеоперационных осложнений составила 8,4%. После лапаротомного ушивания перфоративной язвы частота осложнений составила 17,7%, летальность – 7%. Частота осложнений после стволовой ваготомии с пилоропластикой составила 15%, летальность – 5%.

3. Установлено, что критерии выбора между СДРЖ и гастрэктомией с D2 лимфодиссекцией у больных раком дистальной части и тела желудка в рамках доказательной медицины не регламентированы. Границы минимального хирургического клиренса от края опухоли варьируют от 2,5 см до 6 см.

4. Согласно оценке эффективности субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии (собственные наблюдения, n=607) летальность после этих операций статистически значимо (3,2% и 5,4%) не различается (ОШ – 1,7, 95% ДИ 0,7 – 3,8, p=0,18), частота встречаемости послеоперационных осложнений (7,5% и 10,3%) также сопоставима (ОШ – 1,4, 95% ДИ 0,8 – 2,4, p=0,2). Общая пятилетняя выживаемость составляет 42%.

5. При уточнении показаний к выбору объема резекции желудка на основании мета-анализа первого уровня установлено, что послеоперационная летальность статистически достоверно больше (6,5% и 2,6%) после гастрэктомии по сравнению с субтотальной резекцией (ОР – 2,2, 95% ДИ 1,3 – 3,6, p=0,02). Послеоперационные осложнения также достоверно чаще встречаются (28% и 14%) после гастрэктомии (ОР – 1,72, 95% ДИ 1,1 – 2,5, p=0,007), а различия по общей пятилетней выживаемости (СДРЖ – 60,8%, гастрэктомия – 51,6%) статистически не значимы (ОУ – 0,74, 95 % 0,45-1,22, p=0,24).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Выбор оперативного вмешательства при прободной язве следует определять индивидуально с учетом особенностей течения заболевания. Минилапаротомное ушивание показано при диаметре перфорации менее 1 см и при отсутствии распространенного гнойного перитонита.

2. Выполнение urgentных патогенетических операций (резекция желудка, стволовая ваготомия с пилоропластикой) возможно при сочетанных осложнениях язвенной болезни.

3. Выбор оптимального объема резекционного вмешательства (субтотальная дистальная резекция или гастрэктомия) при раке дистальных отделов и тела желудка следует делать с учетом минимальной границы хирургического клиренса от 2,5 см до 5 см при типе I и II по Borrmann и 5 см – 6 см при III типе по Borrmann.

4. При сравнительной оценке результатов субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии необходимо учитывать их различия на основании таких критериев доказательной медицины, как действенность и эффективность, и

широко использовать в клинической практике стандартизированные подходы к верификации осложнений и оценке отдаленных исходов.

## **СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

**1. Эффект комбинированного лечения метастатического her2-позитивного рака желудка. Клинический случай // Современная онкология. 2014. № 4. С. 21-23 (соавт. Р.А. Хвастунов, А.Ю. Ненарокомов, К.Г. Бабина).**

2. Возможности лекарственного лечения диссеминированного рака желудка // Лекарственный вестник. 2014. Т.8. № 4 (56). С.18-24 (соавт. А.Ю. Ненарокомов, Р.А. Хвастунов, С.Е. Толстопятов, А.И. Иванов).

3. Duration and intensity of lymphorrhea at surgical operation with para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer // Национальная Ассоциация Ученых. 2015. № 3-5 (8). С. 58-60 (соавт. Р.А. Хвастунов).

**4. Бемипарин в практике обширных оперативных вмешательств по поводу рака желудка и пищевода // Медицинский совет. 2017. № 14. С.104-111 (соавт. Р.А. Хвастунов).**

5. Успешный пример применения трастузумаба при метастатическом HER2-позитивном раке желудка // В сборнике: Онкология: доступность лечения и качество жизни. Волгоград. 2017. С. 219-222. (соавт. Р.А. Хвастунов, К.Г. Бабина, А.Ю. Ненарокомов).

6. Сравнительный анализ расширенных чрезбрюшинных D3 оперативных вмешательств по поводу рака желудка с операциями типичного объема // В сборнике: Онкология: доступность лечения и качество жизни. Волгоград. 2017. С. 131 – 135. (соавт. Р.А. Хвастунов).

**7. Видеоэндоскопическое лечение злокачественных новообразований пищевода и желудка: ошибки и осложнения на этапе освоения методики // Исследования и практика в медицине. 2019. Т 6. 2019. Т 6. № 1S. С. 224 (соавт. М.П. Постолов, Н.В. Коваленко, С.И. Панин).**

**8. Субтотальная дистальная резекция и гастрэктомия в лечении больных раком желудка. Критический обзор мета-анализов // Хирург. 2020. № 1 (175), с. 26-25 (соавт. С.И. Панин, М.П. Постолов, Н.В. Коваленко, А.Г. Бебуришвили).**