

**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

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Панин Станислав Игоревич

кандидат медицинских наук, доцент

Коваленко Надежда Витальевна

ВОЛГОГРАД –2020

Оглавление

Список сокращений	Стр.4
Введение	Стр.5
Глава 1. Современные тенденции в хирургии желудка	Стр.12
1.1 Ургентные операции в хирургии желудка и их результаты	Стр.12
1.2 Выбор объема и результаты субтотальной дистальной резекции желудка и гастрэктомии у больных раком желудка	Стр.14
1.3 Трансляционные исследования в медицине	Стр.19
1.4 Обоснование тематики мета-анализа диссертационного исследования с точки зрения доказательной медицины	Стр.22
Глава 2. Материалы и методы исследования	Стр.30
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений и методов исследования	Стр.30
2.2 Материалы, регламентирующие разработку доказательных аспектов диссертации	Стр.44
2.3 Статистические методы обработки информации и общая методология проведения диссертационного мета-анализа	Стр.46
Глава 3. Результаты неотложных оперативных вмешательств в хирургии желудка	Стр.49
3.1 Структурная характеристика и хронологический анализ оперативных вмешательств в хирургии желудка (собственные наблюдения)	Стр.49
3.2 Систематический обзор доказательной базы (вторичное научное исследование)	Стр.57
3.3 Определение объема и результаты ургентных органосохраняющих операций	Стр.63
3.4 Особенности и результаты экстренных и срочных резекционных вмешательств у больных раком желудка в стационарах хирургического профиля	Стр.71
Глава 4. Объем резекции желудка как фактор прогноза	Стр.78

исходов оперативных вмешательств

4.1 Выбор объема резекции желудка при оперативных вмешательствах с D2 лимфодиссекцией (систематический обзор рандомизированных исследований)	Стр.78
4.2 Сравнительная оценка субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии (мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований)	Стр.85
4.3 Технические аспекты и эффективность субтотальной дистальной резекции желудка и гастрэктомии по результатам собственных клинических наблюдений	Стр.92
Заключение	Стр.113
Выводы	Стр.126
Практические рекомендации	Стр.127
Список литературы	Стр.128

- 95% ДИ – 95% доверительный интервал
- АД – артериальная гипертензия
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- КР – клинические рекомендации
- ОР – относительный риск/отношение рисков
- ОШ – отношение шансов
- ОУ – отношение угроз (коэффициент угроз)
- ПЯДК – перфоративная язва двенадцатиперстной кишки
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- РФ – Российская Федерация
- СДРЖ – субтотальная дистальная резекция желудка
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- УДД – уровень достоверности доказательности
- ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России – Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
- GIQLI - Gastrointestinal Quality of Life Index – индекс специфического качества жизни
- OR – odds ratio – отношение шансов
- RR – relative risk/risk ratio – относительный риск/отношение рисков
- SF – 36 – короткая форма 36 (опросник)
- UICC - International Union against cancer - Международный Противораковый Союз

Введение

АКТУАЛЬНОСТЬ. 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 онкохирургию, 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 (Тер-Ованесов и соавт., 2017). Для рака дистальных отделов и тела желудка основными радикальными операциями являются субтотальная дистальная резекция желудка (СДРЖ) и гастрэктомия с D2 вариантом лимфодиссекции (НКР 2017). Однако критерии отбора между СДРЖ и гастрэктомией, а также сведения об их результатах по данным мировых исследований разнятся 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 клиниче-

скую 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; Омеляновский 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 различаются по результатам мировых мета-анализов и гайдлайнов различных стран.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

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

В соответствии с поставленной целью сформулированы 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 ургентной 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 ЗНАЧИМОСТЬ.

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

Уточнены показания к выбору оптимального вмешательства в ургентной 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 ургентной 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 региональной междисциплинарной научно-практической видеоконференции «Канцеропревенция заболеваний желудочно-кишечного тракта и заболеваний репро-

дуктивной 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 оценке результатов автором изучена 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 методоло-

гии доказательной медицины, заключения, выводы и практические рекомендации. Работа представлена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами, 31 рисунком. Библиография диссертации состоит 225 источников, из них 138 отечественных и 87 зарубежных авторов.

Глава 1. Современные тенденции в хирургии желудка.

1.1 Ургентные операции в хирургии желудка и их результаты

Практически все срочные и экстренные операции на желудке и двенадцатиперстной кишке в настоящее время выполняются хирургами общехирургических стационаров при осложнениях язвенной болезни, которые развиваются у 10% - 20% больных с язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки (Гостищев В.К. и соавт., 2009; Ермолов А.С. и соавт., 2014; Lau J.Y. et al., 2011; Thorsen K. et al., 2013). При этом основным осложнением, требующим неотложного хирургического лечения, является перфорация (Ермолов А.С., 2014; Lau J.Y. et al., 2011; Кутуков В.В. и соавт., 2017; Сажин В.П. и соавт., 2019). Основными подходами в лечении язвенных кровотечений являются эндоскопические гемостазы на фоне интенсивной консервативной терапии (Шапкин Ю.Г., 2016).

Процентные показатели летальности в мировых исследованиях при прободной язве колеблются в интервале от 2,5% - 27% (Thorsen K. et al., 2013), по данным отечественной статистики - от 1% до 10,6% (Ермолов А.С. и соавт., 2014; Сажин А.В. и соавт., 2015). Послеоперационная летальность у пациентов пожилого и старческого возраста с перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки (ПЯДК) составляет 25% (Рыбачков В.В. и соавт., 2017). Кроме того, в 10- 20% случаев не удается распознать и диагностировать явления перфорации полого органа (Кульчиев А.А. и соавт., 2015; Совцов С.А. и соавт., 2019).

При выборе объема оперативного вмешательства в ургентной хирургии желудка также необходимо учитывать все достижения современной фармакологии, из-за которых выполнение ваготомии значительно снижено (Марийко В.А. и соавт., 2019; Отдельнов Л.А. и соавт., 2016; Алекберзаде А.В. и соавт., 2017). В данной связи необходима конкретизация показаний и прицельная селекция контингента больных для выполнения оперативной методики. Хирургическая тактика при осложнениях двенадцатиперстной кишки остаётся дискуссионной и требует дальнейшего изучения (Кульчиев А.А. и соавт., 2015; Совцов С.А. и соавт., 2019). По рекомендациям Всероссийского съезда хирургов основополагающим методом лечения осложнений язвенной болезни двенадцати-

перстной кишки являются органосохраняющие операции (XII съезд хирургов России (Ростов, 2015). Наиболее приоритетным методом лечения по данным общехирургических стационаров РФ является ушивание ПЯДК с последующей консервативной терапией язвенной болезни (Тимербулатов В.М. и соавт., 2017; Кубышкин В.А. и соавт., 2017). Этот оперативный прием безальтернативно должен выполняться в группе больных с явлениями разлитого гнойного перитонита с отягощающими проявлениями декомпенсации функций органов на фоне выраженной сопутствующей патологии (Бебуришвили А.Г. и соавт., 2019), а также при перфорации более 12 часов и при перфоративном отверстии не более 5 мм. (Сажин В.П. и соавт., 2019). В настоящее время предпочтительным являются миниинвазивные варианты операции (Зурнаджянц В.А. и соавт., 2013; Тимербулатов В.М. и соавт., 2017; Совцов С.А., 2019). Для выполнения иссечения перфоративной язвы с пилоропластикой и ваготомией регламентированы следующие показания: явления перфорация (более 10 мм.), стеноза или пенетрации язвы двенадцатиперстной кишки или пилородуоденальной зоны с хроническим течением (Сажин В.П. и соавт., 2019 г.).

Выполнение дистальной резекция желудка по поводу перфоративной язвы является максимально радикальным методом оперативной коррекции с низкой частотой рецидива язвенной болезни (Антонян С.В. и соавт., 2016). Однако спектр послеоперационных осложнений, высокая летальность и проявления постгастрорезекционных синдромов в общехирургической сети минимизируют преимущества метода (Авдеева М.М. и соавт., 2016). Выполнение данной операции включает повторный ее характер, декомпенсацию стеноза привратника, пенетрацию и озлокачествление язвы, явления желудочно-кишечного кровотечения, перфорацию с диастазом более 5 мм, мультифокальный характер язвенного поражения (Кубышкин В.А. и соавт., 2017).

При оценке результатов неотложных вмешательств на желудке некоторые авторы отмечают высокий процент повторных операций после лапароскопического ушивания ПЯДК относительно традиционной методики (3,7% и 1,6%)

(Черепанин А.И. и соавт., 2016). Частота встречаемости несостоятельности интракорпоральных швов находится в диапазоне от 2% до 10,5% (Сажин В.П. и соавт., 2014). Послеоперационная летальность описанных методик сравнения имеет положительные результаты в группе лапароскопии, и их процентное соотношение выглядит следующим образом: 4,8% и 0,2% (Черепанин А.И. и соавт., 2016). Материалы по выполнению ваготомии с пилоропластикой в настоящее время достаточно скудны, что затрудняет оценку результатов этой операции на современном этапе. К недостаткам данной методики можно отнести рецидив язвенной болезни, колеблющийся в интервале от 15% до 30%, в ряде случаев описаны такие осложнения, как гастростаз, гиперсекреторный гастродуоденит, рефлюкс-эзофагит, явления диспепсии, (Абакумов М.М. и соавт., 2016). Процент осложнений лапароскопически ассистированных операций из минидоступа по описанной методике варьирует от 5% до 7,7% (Совцов С.А. и соавт., 2019).

1.2 Выбор объема и результаты субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии у больных раком желудка

Рак желудка представляет собой злокачественную опухоль, исходящую из слизистой оболочки желудка (НКТР 2017), при этом хирургический подход остается основным методом его радикального лечения при T1-4NxM0 распространенности процесса. Согласно классификации Международного Противоракового Союза (UICC - International Union against cancer) факторы прогноза исходов лечения могут быть разделены на: пациент-зависимые, опухоль-зависимые и лечение-зависимые (цит. по Тер-Ованесов М.Д., 2007). В ходе проведения диссертационного исследования при сравнительной оценке действенности и эффективности был оценен только один из лечение-зависимых факторов, а именно объем резекции при раке желудка (субтотальная дистальная резекция желудка – СДРЖ или гастрэктомия) Различия по другим факторам прогноза в рамках диссертации не рассматривались: мы исходили из верности, используемой в доказательной медицине нулевой гипотезы, об отсутствии раз-

личий между группами больных по остальным параметрам сравнения. Акцентирования внимания именно на объеме резекции желудка обусловлено тем, что даже на современном этапе существует три противоположные точки зрения, каждая из которых подтверждается результатами соответствующих научных исследований.

Первая точка зрения заключается в том, что фактор агрессивности (Глухов Е.В. и соавт., 2018), в том числе объем резекции оказывает существенное влияние на частоту послеоперационных осложнений (Левкин В.В., 2013). Основными аргументами тех, кто не поддерживает точку зрения о необходимости выполнения тотальной экстирпации желудка по принципиальным соображениям являются следующие: СДРЖ предпочтительна, поскольку снижает риск послеоперационной летальности, частоту осложнений и длительность лечения больных в стационаре (Дибиров М.Д. и соавт., 2010; Ганцев Ш.Х. и соавт., 2009). Кроме того, сохранение хотя бы небольшой части желудка в отдаленной перспективе улучшает качество жизни, питания и возможность усвоения большего количества калорий.

Анализ отечественных научных работ показывает, что количество осложнений после СДРЖ варьирует в пределах 11,7% - 13%, после гастрэктомии – 20% - 26% (Левкин В.В. и соавт., 2013; Давыдов М.И. и соавт., 2011, 2012, 2013; Каприн А.Д. и соавт., 2015; Карачун А.М. и соавт., 2011, 2013, 2015, 2016; Кит О.И. с соавт., 2010, 2015, 2019; Китаев М.Р., 2010; Абакумов М.М. и соавт., 2016; Беляев А.М. и соавт., 2016; Бесова Н.С. и соавт., 2017; Бохан В.Ю. и соавт., 2016; Кащенко В.А. и соавт., 2017; Обаревич Е.С. и соавт., 2016; Перегородиев И.Н. и соавт., 2016; Пирогов С.С. и соавт., 2017; Рохоев Г.А. и соавт., 2013, 2014; Синенченко Г.И. и соавт., 2009; Трусилова Е.В. и соавт., 2013, 2014, 2015). В отдельных исследованиях авторам удалось понизить показатели общей летальности после СДРЖ и гастрэктомии до 4,8% (Хвастунов Р.А., Бегретов Т.Б., 2007).

Из международных исследований в настоящее время значительное количество работ (к сожалению не первого уровня доказательности) проводится в Китае, где среди хирургов также есть немало сторонников отказа от экстирпации желудка при локализации новообразований в области не только антрального отдела, но и тела желудка. Некоторые авторы (Zhang X.F. et al., 2004) продолжают считать, что гастрэктомия должна быть выполнена только при раке в области кардии и дна желудка. При анализе проспективной, нерандомизированной базы данных из 339 пациентов (Ji X. et al., 2017) было выявлено, что расширение показаний для гастрэктомии у больных с локализацией опухоли в средней трети желудка не является фактором, определяющим прогноз выживаемости. Количество осложнений после СДРЖ в этой работе составило 8%, в то время как после гастрэктомии 15%. Несостоятельности анастомозов после СДРЖ отмечено не было, после гастрэктомии это осложнение отмечено у 4% больных. В другом также нерандомизированном исследовании (Liu Z. et al., 2017) по результатам более тысячи клинических наблюдений количество послеоперационных осложнений после СДРЖ и гастрэктомии статистически не различалось, а общая пятилетняя выживаемость была значительно лучше после СДРЖ (67,6%), чем после гастрэктомии (44,3%).

Другие авторы, в том числе европейские (Santoro R. et al., 2014), также считают, что в долгосрочной перспективе вероятность рецидива заболевания в культе желудка незначительная, что, по их мнению, не должно учитываться при выборе между СДРЖ и гастрэктомией.

В Японии в ходе национального междисциплинарного исследования (Nakada K. et al., 2016) была разработана диагностическая шкала для оценки качества жизни больных оперированных на желудке и перенесших резекционные вмешательства различного объема (PGSAS-45, The postgastrectomy syndrome assessment scale). При сравнении результатов СДРЖ и гастрэктомии с акцентом на послеоперационное качество жизни были установлены факторы, обуславли-

вающие её низкий уровень после гастрэктомии (демпинг синдром, пониженная работоспособность и др.).

В отечественных исследованиях оценку качества жизни также проводили с учетом возраста больных (Неред С.Н.; Стилиди И.С., 2017). При этом было установлено, что в значительной медицинской и посторонней помощи после гастрэктомии нуждаются 28,6%, после СДРЖ 3,6%. Полученные результаты позволили сделать вывод о необходимости сокращения радикального объема операции на желудке у пациентов старших возрастных групп.

В других отечественных публикациях также указывается на необходимость изучения качества жизни, нутритивной недостаточности (Хороненко В.Э. и соавт., 2017; Карачун А.М. и соавт., 2018) и путей коррекции пострезекционных синдромов (Чайка А.В.; Хомяков В.М.; Рябов А.Б., 2018) после СДРЖ и гастрэктомии. Исходя из их оценки, анализируется даже возможность функционально-сохраняющих операций меньшего объема (Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 - ver. 4; Карачун А.М. и соавт., 2018).

Вторая точка зрения, которая заключается в выполнении гастрэктомии по принципиальным соображениям, основана на возможности рецидива рака в оставшейся культе желудка, что может быть обусловлено как неадекватным отступом от края опухоли, так и возможностью первично множественной локализации опухоли как в самом желудке, так и в желудке и других органах (Давыдов М.И. и соавт., 2011; Давыдов М.И.; Туркин И.Н., 2013).

В условиях персонализированного подхода при определении генетических особенностей (в частности при мутации гена, кодирующего синтез мембранного белка, участвующего в процессе межклеточной адгезии E-кадгерина) у больных с опухолью желудка рассматривается необходимость выполнения «профилактической» гастрэктомии даже у пациентов с ранним раком (Рябов А.Б. и соавт., 2015; Любченко Л.Н. и соавт., 2017; Хомяков В.М. и соавт., 2017; Pandalai P.K. et al., 2011).

Важным фактором в пользу гастрэктомии является возможность послеоперационной ишемии культи желудка. При выполнении расширенной D2 лимфодиссекции перевязка левых желудочных сосудов осуществляется максимально близко к месту их отхождения. В этих случаях при попытках сохранить достаточно большую культю желудка может возникнуть её ишемия, поскольку возможностей коротких артерий желудка бывает недостаточно.

Процент несостоятельности пищеводных анастомозов после экстирпации желудка варьирует от 2% до 10% (Ручкин В.И. и соавт., 2008; Черноусов А.Ф. с соавт., 2008), абсцессов брюшной полости 2,6% - 9,2% (Латифо́ва Л.В., 2011; Bonenkamp J.J. et al., 1999). Острый панкреатит также является «типичным» осложнением гастрэктомий с расширенными вариантами лимфодиссекции с частотой встречаемости 18% - 21% (Давыдов М.И. и соавт., 2005, 2008; Чернявский А.А. и соавт., 2007; Крылов Н.Н. и соавт., 2010). При этом частота верификации его деструктивных форм после операции достигает 20% (Джураев М.Д. и соавт., 2008). Экстраабдоминальные послеоперационные осложнения гастрэктомии имеют место в 22% - 30% наблюдений (Давыдов М.И. и соавт., 2005, 2008; Чернявский А.А. и соавт., 2008; Ногтев П.В., 2013) и обуславливаются обострением или декомпенсацией сопутствующей патологии.

Третья точка зрения основана на том, что объем резекции не имеет принципиального значения при изучении исходов лечения, поскольку во многих мультивариантных анализах (Bonenkamp J.J. et al., 1999; Spanknebel K.A. et al., 2002) основным фактором положительного долгосрочного прогноза является адекватная лимфодиссекция. В последнее десятилетие также опубликованы научные работы, подтверждающие эту точку зрения. Так, в одном из ретроспективных исследований, проведенных в Республике Корея (Lee J.H. et al., 2010), и СДРЖ, и гастрэктомия рассматриваются в качестве возможных альтернатив при выборе операции у пациентов с локализацией процесса в средней трети желудка. В европейском исследовании по сравнению качества жизни после СДРЖ и после гастрэктомии не выявлено различий за исключением выра-

женности дисфагии, которая более выражена после гастрэктомии (Goh Y.M. et al., 2015).

В отечественной медицинской литературе при подгруппном анализе (Карачун А.М. и соавт., 2017) не определено существенных интраоперационных различий, а также различий в уровне послеоперационной летальности и частоте послеоперационных осложнений после СДРЖ (6%) и гастрэктомии (8,6%) как для лапаротомных, так и для миниинвазивных операций. Ахметзянов Ф.Ш. (2017) также считает, что и СДРЖ, и гастрэктомия являются эффективными вариантами лечения рака желудка, но увязывают объем резекции с так называемыми ангиологическими сегментами органа.

Таким образом, с учетом разницы в результатах лечения, получаемых различными авторами как после гастрэктомии, так и после СДРЖ, эта составляющая проблемы (выбор между СДРЖ и гастрэктомии) лечения рака желудка до настоящего времени не потеряла своей актуальности.

1.3 Трансляционные исследования в медицине

Трансляционные исследования (латинское - *translatio* - перенос, перемещение)- относительно новое, перспективное направление в отечественной медицинской науке, которому уделяется значительное внимание. В рамках реализации федерального проекта "Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий" приказом Минздрава России от 1 февраля 2019 г. N 42 была утверждена ведомственная целевая программа "Развитие фундаментальной, трансляционной и персонализированной медицины".

Существует несколько определений термина трансляционная медицина. Согласно акад. РАН Шляхто Е.В. (2014), трансляционная медицина представляет собой методологию, позволяющую сократить разрыв между доказательными научными работами и изобретениями, с одной стороны, и практическим здравоохранением, с другой. Некоторые авторы (Пономаренко Г.Н., 2014) рассматривают трансляционные исследования как естественное продолжение до-

казательной медицины. Необходимо отметить, что изначально (редакционная статья *New England Journal of Medicine* 1968) концепция трансляционных исследований ('bench-bedside interface', 'bench to bedside and back') была предложена для связывания воедино знаний, полученных в ходе фундаментальных исследований с клинической медициной. В дальнейшем основная идея трансляционной медицины была значительно дополнена, расширена, и был предложен специальный междисциплинарный подход к оценке медицинских технологий (НТА - Health Technology Assessment) (Колбин А.С. с соавт., 2015).

В настоящее время трансляционные исследования проводятся по двум основным направлениям (Шляхто Е.В., 2014): доведение научно-исследовательских работ и доклинических испытаний до стадии клинических исследований (первое направление) и повышение эффективности различных медицинских технологий и методов лечения в широкой медицинской практике (второе направление). Один из разделов представленного диссертационного исследования, посвященного проблеме хирургического лечения рака желудка, может быть отнесен ко второму разделу трансляционной медицины.

Как и в любой другой отрасли медицинской науки трансляционные исследования имеют свои собственные подходы, модели и фазы проведения. Модель двух «Т», предложенная Sung N.S. et al. (2003) и используемая в настоящее время (Trochim W. et al., 2011; Шляхто Е.В., 2014), включает в себя фазу «Т1», обеспечивающую перенос фундаментальных биомедицинских знаний в клинику до этапа первого применения новых методик у людей. Во второй фазе «Т2» обеспечивается перенос (по результатам завершенных клинических исследований) различных методов и способов диагностики и лечения в повседневную практику и их распространение (диссертационная работа может быть отнесена к «Т2» исследованиям).

В 2007 году Dougherty D. et al. дополнили эту модель, которая стала называться концепция трех «Т». В настоящее время эта модель трансляционной медицины, соответствующая трем периодам трансляции, может считаться ос-

новной. Согласно так называемой «дорожной карте» медицинских трансляционных исследований (Dougherty D. et al., 2007; цит. по Колбин А.С. и соавт., 2015) первый период «Т1» соответствует процессу перехода от фундаментальных исследований к научным работам, оценивающим их действенность (efficacy), во второй фазе «Т2» осуществляется трансляция от действенности (efficacy) к эффективности (effectiveness), в третьей «Т3» – переход от эффективности (effectiveness) к реализации на уровне организации здравоохранения.

Также необходимо отметить, что суть этих стадий процесса разными авторами может пониматься по-разному (Колбин А.С. и соавт., 2015), и некоторые авторы считают, что Т2 стадия также включает в себя проведение мета-анализов и создание клинических рекомендаций.

Исходя из вышеизложенного, при изучении различных методов диагностики и лечения, следует различать их действенность (efficacy) и эффективность (effectiveness). Согласно общепризнанным определениям (Колбин А.С. и соавт., 2015) действенность (efficacy) характеризует собой эффект, получаемый в условиях проведения контролируемых протокольных рандомизированных исследований. Эффективность (effectiveness) же дает информацию об эффекте медицинской технологии или метода лечения в реальной клинической практике. Кроме того, исследования эффективности отражают результаты медицинской помощи, предоставляемой на конкретной территории пациентам отличным от участников рандомизированных исследований (Колбин А.С. и соавт., 2015). И хотя анализ исходов лечения при оценке действенности (efficacy) и эффективности (effectiveness) основан на изучении одних и тех же параметров (летальность, частота послеоперационных осложнений, качество жизни и т.д.), их значения могут различаться.

Исходя из методологии доказательной медицины (этот факт также указывает на взаимосвязь между доказательной и трансляционной медициной), рандомизированные исследования представляют собой наиболее оптимальный метод оценки действенности (efficacy) лечения (Колбин А.С. и соавт., 2015; Singal

A. et al., 2015). Этот дизайн предусматривает строго соблюдение протокола, который разрабатывается и контролируется специалистами в области доказательной медицины и экспертами в конкретных отраслях медицинской науки. В таком ключе были проведены большинство из анализируемых в диссертационном мета-анализе РКИ в области хирургического лечения рака желудка, когда хирурги-эксперты из Японии обучали и контролировали стандарты выполнения оперативных вмешательств в других стран Европы и Азии.

Однако в силу различных причин проведение рандомизированных исследований в хирургии связано со значительными трудностями. Для хирургии в отличие от многих других отраслей медицины существует значительный крен в сторону оценки эффективности (effectiveness) различных способов оперирования. Большинство исследований в хирургии выполняются в дизайне отличном от рандомизированного контролируемого протокола, который в свою очередь больше приспособлен для определения действенности (efficacy). Кроме того, при проведении научных исследований в хирургии практически не используется методология позволяющая определить различия между действенностью (efficacy) и эффективностью (effectiveness). Восполнению этого пробела на модели хирургического лечения рака желудка как раз и посвящен один из разделов диссертационной работы.

1.4 Обоснование тематики мета-анализа диссертационного исследования с точки зрения доказательной медицины

Экспертной группой Кокрейновского сообщества Mocellin S. et al. (2015) было установлено, что, с учетом их собственной работы в различных странах было проведено семь мета-анализов, оценивающих результаты D2 и других вариантов лимфодиссекции вне зависимости от объема резекции (Yang S.H. et al., 2009; Memon M.A. et al., 2011; Seevaratnam R. et al., 2012; Jiang L. et al., 2013; Jiang L. et al., 2014; El-Sedfy A. et al., 2014). При этом в библиотеке Кокрейновского сообщества нет отдельного сравнительного мета-анализа для СДРЖ и гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией. Однако исследовательскими группами в

Китае, по аналогии с планируемым мета-анализом диссертационной работы, уже были отдельно оценены результаты субтотальной дистальной резекции желудка и гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией Kong L. et al. (2016); Qi J. et al. (2016); Li Z. et al. (2018). Вместе с тем, полученные результаты этих мировых мета-анализов существенным образом разнятся и в рамках диссертационной работы были критически проанализированы на предмет причин несоответствия и противоположности представленных в них выводов.

Таблица № 1

Послеоперационная летальность по данным различных мета-анализов

	Мета-анализы послеоперационной летальности		
	Qi J. et al. (2016)	Kong L. et al. (2016)	Li Z. et al. (2018)
Доказательная база			
Количество РКИ	n=1	n=2	n=2
Количество не РКИ	n=7	n=3	n=5
Летальность			
Гастрэктомия	2,1% (40/1866)	2,9% (15/510)	2,9% (24/838)
Резекция желудка	1,2% (28/2424)	1,9% (14/729)	0,6% (11/1907)
Величина эффекта	RR** - 1,48	OR*** - 1,8	OR - 2,75
95% доверительный интервал (CI****)	95% CI - 0,9-2,44	95% CI - 0,85-3,78	95% CI - 1,33-5,7
Значимость различий	P=0,12	P=0,03	P=0,006
Основной вывод	различия по летальности не достоверны	различия по летальности не достоверны	летальность больше после гастрэктомии

*РКИ – рандомизированное клиническое исследование, **RR-относительный риск, ***OR-отношение шансов, ****CI - 95% доверительный интервал

Существенных различий по уровню послеоперационной летальности между СДРЖ и гастрэктомией не было установлено по данным двух мета-анализов: Qi J. et al. (2016) и Kong L. et al. (2016). В тоже время (Li Z. et al., 2018), летальность была выше после гастрэктомии (таблица № 1, стр. 23). Мы связываем это с существенными различиями по характеру доказательной базы. Во всех этих мета-анализах (Kong L. et al., 2016; Qi J. et al., 2016; Li Z. et al., 2018) количество включенных нерандомизированных исследований превалировало над количеством рандомизированных исследований, что особенно заметно в систематическом обзоре и мета-анализе Qi J. et al. (2016).

При оценке общего количества послеоперационных осложнений не установлено статистически значимых различий между СДРЖ и гастрэктомией в ме-

та-анализе, проведенным Kong L. et al. (2016). В тоже время обобщающие математические расчеты, представленные в работе Qi J. et al. (2016), Li Z. et al. (2018), указывают на то, что гастрэктомия сопровождается большим количеством послеоперационных осложнений (таблица № 2).

Необходимо отметить, что в зависимости от характера отобранной на этапе систематического анализа доказательной базы (количество рандомизированных и количество не рандомизированных исследований) и общего количества наблюдений в различных мета-анализах этот показатель послеоперационных осложнений варьирует от 1,8% до 22%.

Таблица № 2

Частота встречаемости послеоперационных осложнений по данным различных мета-анализов.

	Мета-анализы встречаемости послеоперационных Осложнений		
	Qi J. et al. (2016)	Kong L. et al. (2016)	Li Z. et al. (2018)
„Доказательная база:			
Количество РКИ*	n=1	n=2	n=2
Количество не РКИ	n=7	n=2	n=7
Осложнения:			
Гастрэктомия	1,8% (152/8462)	20,5% (92/449)	21,9% (216/985)
Резекция желудка	1,1% (121/10628)	14,8% (76/515)	15,5% (166/1069)
Величина эффекта	RR** - 1,76	OR*** - 1,46	OR - 1,61
95% Доверительный интервал (CI****)	95% CI - 1,31-2,36	95% CI - 0,71-3,03	95% CI - 1,03-2,51
Значимость различий	P=0,0002	P=0,3	P=0,04
Основной вывод	осложнений больше после гастрэктомии	различия по осложнениям не достоверны	осложнений больше после гастрэктомии

*РКИ – рандомизированное клиническое исследование, **RR-относительный риск, ***OR-отношение шансов, ****CI - 95% доверительный интервал

Одним из самых «неприятных» хирургических осложнений является несостоятельность анастомозов ЖКТ после. В работе Qi J. et al. (2016) достоверных статистических различий по частоте встречаемости несостоятельности анастомозов ЖКТ выявлено не было. В двух других мета-анализах Kong L. et al. (2016) и Li Z. et al. (2018) было установлено, что несостоятельность чаще встречается после гастрэктомии. (таблица № 3, стр. 25).

Таблица № 3

Частота встречаемости несостоятельности анастомозов по данным
различных мета-анализов.

Мета-анализы несостоятельности анастомозов			
	Qi J. et al. (2016)	Kong L. et al. (2016)	Li Z. et al. (2018)
Доказательная база:			
Количество РКИ*	n=1	n=2	n=2
Количество не РКИ	n=6	n=2	n=6
Осложнения:			
Гастрэктомия	2,3% (43/1841)	8,7% (39/449)	3,9% (39/981)
Резекция желудка	1,6% (37/2321)	2,3% (12/515)	1% (21/2053)
Величина эффекта	RR** -1,61	OR*** - 3,78	OR - 2,14
95% Доверительный интервал (CI****)	95% CI -0,99-2,62	95% CI - 1,97-7,27	95% CI - 1,24-3,69
Значимость различий	P=0,06	P<0,0001	P=0,006
Основной вывод	различия не достоверны	больше после гастрэктомии	больше после гастрэктомии

*РКИ – рандомизированное клиническое исследование, **RR-относительный риск, ***OR-отношение шансов, ****CI - 95% доверительный интервал

Несостоятельность гастроэнтероанастомоза по результатам всех мета-анализов практически не различается и встречается у 1% - 2,3% больных. Несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза варьирует в большей степени, от 2,3% до 8,7%.

Таблица № 4

Общая пятилетняя выживаемость по результатам различных
мета-анализов

Мета-анализы общей пятилетней выживаемости			
	Qi J. et al. (2016)	Kong L. et al. (2016)	Li Z. et al. (2018)
Доказательная база:			
Количество РКИ*	n=1	n=2	n=2
Количество не РКИ	n=4	n=2	n=8
Осложнения:			
Гастрэктомия	49,6% (919/1852)	56,1% (265/472)	53,9% (660/1224)
Резекция желудка	55,9% (721/1290)	61,8% (309/500)	63,9% (1445/2258)
Величина эффекта	HR** - 0,91	OR*** - 0,68	OR - 0,62
95% Доверительный интервал (CI****)	95% CI -0,85-0,97	95% CI - 0,39-1,19	95% CI - 0,43-0,89
Значимость различий	P=0,006	P=0,003	P=0,009
Основной вывод	лучше после резекции	различия не достоверны	лучше после резекции

*РКИ – рандомизированное клиническое исследование, **HR-коэффициент угрозы/риска, ***OR-отношение шансов, ****CI - 95% доверительный интервал

Отдаленный прогноз после гастрэктомии и СДРЖ в мета-анализах проведен на основании общей пятилетней выживаемости (таблица № 4, стр. 25). Согласно расчетам, Qi J. et al. (2016) и Li Z. et al. (2018) пятилетняя выживаемость лучше после субтотальной дистальной резекции желудка. Однако в мета-анализе Kong L. et al. (2016) и в диссертационных расчетах достоверных различий в общей пятилетней выживаемости между пациентами, перенесшими субтотальную резекцию желудка и гастрэктомию, выявлено не было.

Основным фактором, снижающим уровень достоверности мета-анализов китайских исследовательских групп, и обуславливающим необходимость обновленного, более достоверного исследования является проведенные ими систематические обзоры, от которых в значительной степени зависят характер отбора первичных исследований и достоверность обобщающих математических расчетов в следующем за систематическим обзором мета-анализе.

В работах Qi J. et al. (2016) и Li Z. et al. (2018) авторы целенаправленно включали в мета-анализ не только РКИ, но и другие (когортные и ретроспективные) исследования. Такой подход при отборе доказательной базы наиболее характерен для мета-анализов второго уровня доказательности. Kong L. et al. (2016) опубликовали мета-анализ рандомизированных исследований, исходя из названия их работы - "Total versus subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: meta-analysis of randomized clinical trials". Вместе с тем детальная оценка выполненной Kong L. et al. (2016) работы показывает, что в обобщающие математические расчеты были необоснованно включены (не в соответствие с первоначально заявленным критериями) результаты проспективных исследований, не являющихся рандомизированными. В частности, работы Gouzi J.L. et al. (1989) и Lee J.H. et al. (2010), которые в систематическом обзоре Kong L. et al. (2016) были отмечены как рандомизированное, на самом деле ими не являются. Экспертная группа Кокрейновского сообщества при проведении собственных мета-анализов (Mocellin S. et al., 2015) также не дает указаний на эти работы как на рандомизированные исследование, и такая научная работы соответствует вто-

рому уровню доказательности. Все эти факты еще раз подчеркивает актуальность планируемого мета-анализа диссертационного исследования, поскольку в нем действительно дана оценка действенности лечения больных раком желудка только по данным контролируемых рандомизированных исследований.

При критическом анализе качества систематического обзора в работах Kong L. et al. (2016) и Li Z. et al. (2018) также можно отметить, что, по меньшей мере по данным одного из двух включенных в их мета-анализы первичных РКИ (Robertson C.S. et al., 1994) математические расчеты при оценке летальности, частоты послеоперационных осложнений и общей пятилетней выживаемости сделаны без учета характера лимфодиссекции (D1 и D2 варианты). В мета-анализ Qi J. et al. (2016) дополнительно были включены результаты не только лапаротомных, но и лапароскопически ассистированных СДРЖ и гастрэктомий (Lee S.E. et al., 2009; Park S. et al., 2014), а также группа пациентов (первичное исследование Gockel I. et al., 2005) с трансплевральной гастрэктомией. При этом обобщающие математические расчеты были сделаны без подгруппного анализа. В тоже время для диссертационного мета-анализа в ходе систематического обзора для обобщающих математических расчетов будут отобраны только пациенты, перенесшие D2 лимфодиссекцию и только оперированные лапаротомным доступом.

Еще одним пунктом, который может дискредитировать выводы, полученные по результатам мета-анализов китайских исследовательских групп, является тот факт, что ими был выбран не совсем корректный метод математических расчетов и оценки суммарной величины эффекта (effect size) мета-анализа. Согласно рекомендациям экспертов Кокрейновского сообщества (Higgins J. et al., 2019) при мета-анализе дихотомических исходов, к которым относятся показатели послеоперационной летальности и количества осложнений являются отношение шансов (odds ratio - OR) и относительного риска (relative risk - RR). Основное отличие заключается в том, что показатель отношения шансов (OR) следует рассчитывать при оценке результатов ретроспективных научных работ,

проведенных в дизайне «случай-контроль», когда набор участников исследования осуществляется на основании уже случившихся исходов. Относительный риск (RR) оценивается при изучении итогов РКИ и проспективных когортных исследований, когда планируемые к изучению хирургические вмешательства еще не выполнены, а их исходы еще не произошли.

Несмотря на этот факт Kong L. et al. (2016) применили для оценки результатов проспективных исследований статистический критерий отношения шансов (OR), а не рекомендуемый ведущими мировыми экспертами показатель относительного риска (RR). Li Z. et al. (2018) для определения величины эффекта мета-анализа (effect size), в которые были включены ретроспективные сравнения, использовал показатель относительного риска (RR) вместо рекомендуемого отношения шансов (OR). Этот момент является существенным, поскольку хотя и риск (risk), и шансы (odds) представляют собой способы выражения вероятности, они не всегда одинаковы, особенно при изучении распространенного события, определяемого у большого количества участников исследования.

Кроме того, при определении времени-до-события, в данном случае общей пятилетней выживаемости, в Кокрейновском руководстве (Higgins J.P.T. et al., 2011, 2019) рекомендовано использовать коэффициент угроз/риска (HR - Hazard ratio), который представляет собой меру магнитуды различий между двумя кривыми на графике Каплана-Майера (Kaplan-Meier Plot) и определяет отношения риска события в одной группе по сравнению с другой в определенный момент времени (Brody T., 2016). Этот статистический критерий эквивалентен представленному выше параметру относительного риска, однако в отличие от относительного риска коэффициент угроз/риска не обобщает результаты всего исследования.

Резюме. Проведенный анализ доступной литературы показал необходимость дальнейшего изучения как органосохраняющих, так и резекционных операций на желудке. Кроме того, механизмы критического анализа позволили установить, что систематические обзоры и мета-анализы, дающие оценку ре-

зультатам резекционных операций при раке, опубликованные Kong L. et al. (2016), Qi J. et al. (2016) и Li Z. et al. (2018), не могут быть отнесены к мета-анализам первого уровня доказательности. Поэтому предполагаемый в диссертации мета-анализ будет сконцентрирован только на оценке результатов рандомизированных исследований, что согласно градации доказательности, будет отвечать её первому уровню. Соответственно результаты планируемого мета-анализа с большей вероятностью по сравнению с уже опубликованными дадут оценку действенности СДРЖ и гастрэктомии, сочетанных с D2 лимфодиссекцией, что позволит сравнить полученные сведения о действенности с собственными клиническими результатами и, таким образом, проанализировать степень различий между действенностью и эффективностью этих операций.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений и методов исследования

Диссертационная работа выполнена на двух кафедрах Волгоградского Государственного Медицинского Университета: кафедра факультетской хирургии с курсом эндоскопической хирургии ФУВ и курсом сердечно-сосудистой хирургии ФУВ и кафедра онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ. Собственный материал проспективной части диссертационного исследования был набран в хирургических отделениях ГУЗ «КБСМП № 7» (клиническая база кафедры факультетской хирургии ВолгГМУ) и отделении хирургических методов лечения № 5 (ранее торакоабдоминальное отделение) Волгоградского областного клинического онкологического диспансера (ВОКОД). Ретроспективная часть клинического материала, в том числе для оценки показателя общей пятилетней выживаемости у больных раком желудка, была составлена по данным, когда кафедрой онкологии Волгоградского государственного медицинского университета и торакоабдоминальным отделением ВОКОД заведовал д.м.н., профессор Хвастунов Роман Александрович.

Генеральная совокупность диссертационного исследования составила 876 клинических наблюдений. При этом 89% (n=776 из 876) от общей популяции составили больные проспективной группы и 11% (n=100 из 876) пациентов составили отдельную историческую когорту. В проспективной группе диссертационной работы 22% (n=169 из 776) больных проходили лечение в общехирургическом стационаре (хирургическое отделение ГУЗ «КБСМП» № 7) и 78% (n=607 из 776) – были пролечены в онкологическом диспансере (отделение хирургических методов лечения № 5). В диссертационный анализ были включены оперативные вмешательства, выполняемых у пациентов с доброкачественными заболеваниями желудка в общехирургическом стационаре (ГУЗ «КБСМП» № 7) и резекционные, чрезбрюшинные радикальные операции в онкологическом

диспансере (оценка результатов паллиативных и симптоматических операций при раке желудка не входила в задачи исследования).

Все пациенты исторической когорты (n=100 из 876), по результатам которой была оценена общая пятилетняя выживаемость после радикальных резекционных вмешательств на желудке по поводу рака, также были пролечены в ВОКОД (рисунок 1).

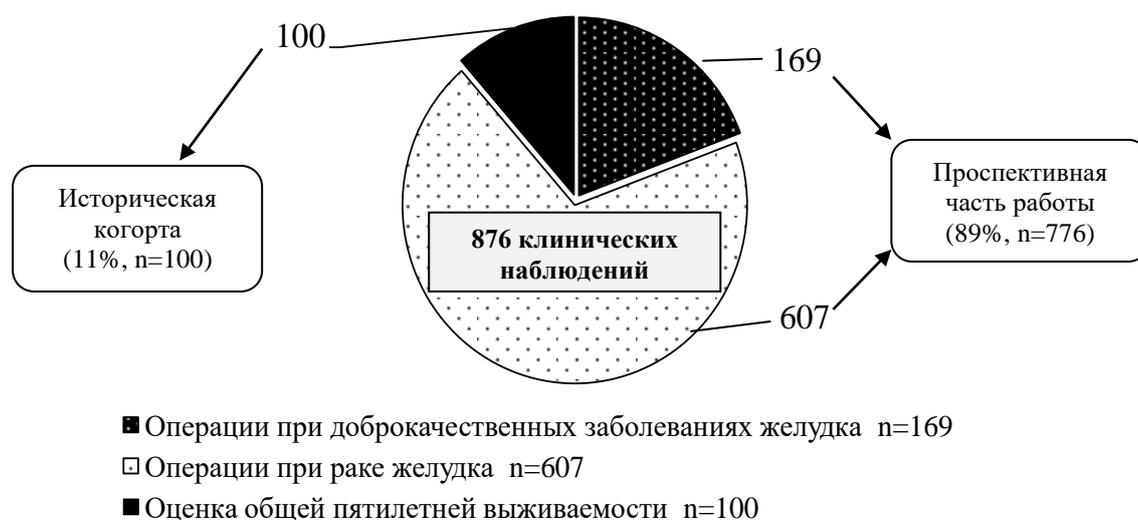


Рисунок 1. Структура клинических наблюдений диссертационного исследования

Основные демографические характеристики пациентов диссертационного исследования представлены в таблице № 5.

Таблица № 5

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 в диссертационном исследовании по возрасту, согласно параметрам ВОЗ, представлено на рисунке 2 (стр.32).

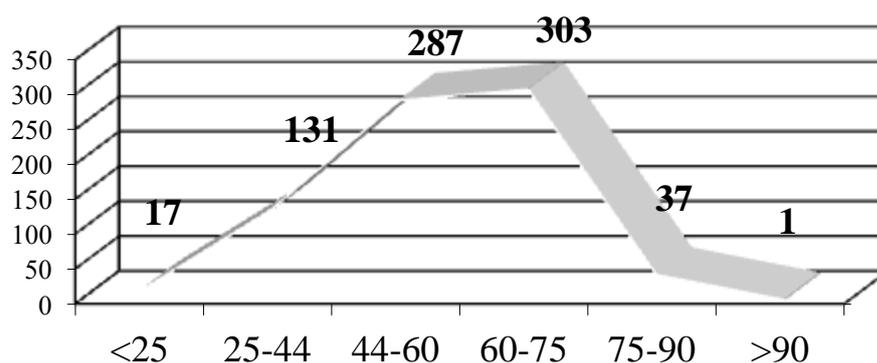


Рисунок 2. Распределение больных, вошедших в диссертационное исследование по возрасту (градация ВОЗ)

Возраст прооперированных в общехирургическом стационаре колебался от 18 лет до 91 года, и в среднем составил $52,6 \pm 19,1$ лет. Средний возраст пациентов, перенесших плановые радикальные резекционные вмешательства в онкологическом диспансере, составил $56,7 \pm 11,1$ лет, варьировал от 25 до 83 лет (t критерий для несвязных выборок -1,972, $p < 0,05$).

Соотношение мужчин и женщин в генеральной совокупности составило примерно 2 к 1 (рисунок 3).

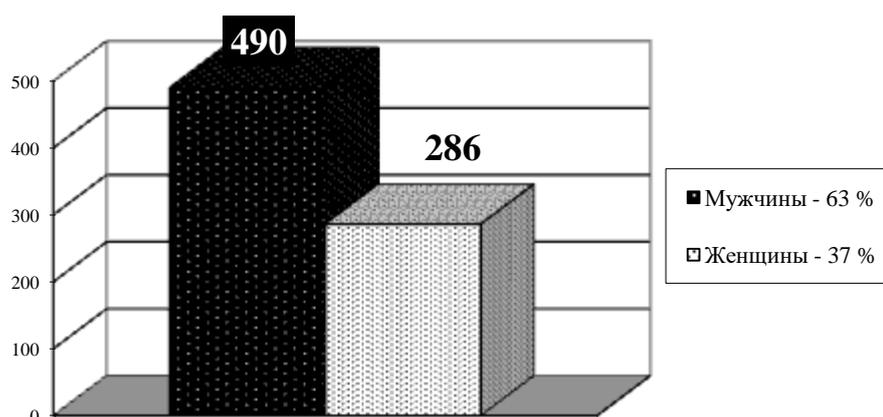


Рисунок 3. Соотношение мужчин и женщин

Сопутствующие заболевания имели место в 72% ($n=557$ из 776) наблюдений (таблица № 6, стр. 33).

Таблица № 6

Структурная характеристика сопутствующих заболеваний.

	Больные хирургического профиля n=169	Больные онкологического профиля n=607	Всего n=776
Сердечно-сосудистые заболевания	52,1% (n=88)	59,5% (n=361)	57,9% (n=449)
Бронхо-легочная патология	7,7% (n=13)	7% (n=42)	7,1% (n=55)
Заболевания печени	3% (n=5)	3,6% (n=22)	3,5% (n=27)
Заболевания почек	2,4% (n=4)	1% (n=7)	1,4% (n=11)
Другие заболевания	0,6% (n=1)	2,3% (n=14)	1,9% (n=15)
Итого	65,7% (n=111)	73,5% (n=446)	72% (n=557)

Операции, выполненные в общехирургическом стационаре ГУЗ «КБСМП

№ 7», были наиболее разнообразными с точки зрения их объёмов (рисунок 4). Большая часть из них (72%, n=121) произведена при перфоративной язве. По поводу язвенного кровотечения оперировано 6% (n=10) больных, язвенного стеноза - 3% (n=6), других заболеваний – 8% (n=13). Отдельную подгруппу составили 19 операций при ургентных осложнениях рака во всех стационарах хирургического профиля 11% (n=19) операций.



* выполнены при операциях по поводу прободной язвы

Рисунок 4. Оперативные вмешательства, выполняемые в общехирургическом стационаре

Таблица № 7

Демографические характеристики пациентов общехирургического стационара

	Резекционные операции n=36	Стволовая ваготомия, Пилоропластика n=22	Ушивание перфорации* n=111	Всего n=169
Мужчины	52,8% (n=19)	77,3% (n=17)	69,3% (n=77)	66,9% (n=113)
Женщины	47,2% (n=17)	22,7% (n=5)	30,7% (n=34)	33,1% (n=56)
Средний возраст	50,9 \pm 13,1	53,1 \pm 13,8	49,6 \pm 20,9	
Сопутствующая Патология	72,2% (n=26)	77,3% (n=17)	61,3% (n=68)	65,7% (n=111)

*-8 пациентов перенесли симультанные операции прошивания кровотокащей язвы

Средний возраст больных, перенесших дистальные резекции желудка и гастрэктомии в общехирургическом стационаре, составил 50,9 \pm 13,1 лет; сопутствующие заболевания имели место в 72,2% (n=26 из 36) наблюдений. Эти резекционные вмешательства были выполнены у больных с длительным, рецидивирующим течением язвы желудка, при полипах желудка, а также, в экстренном порядке, по поводу перфорации и кровотечения у больных раком желудка и при остром некрозе желудка. Средний возраст пациентов, оперированных в объеме стволовой ваготомии и пилоропластики, был равен 53,1 \pm 13,8 лет; сопутствующая патология была отмечена у 77,3% (n=17 из 22) больных. Эти операции были использованы при осложненном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (перфорация, кровотечение, стеноз, пенетрация) а также в ходе операций при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Среди больных в подгруппе с ушиванием перфорации (которое в 8 наблюдениях было симультанным с прошиванием кровотокащей язвы), всего 111 наблюдений, средний возраст пациентов равнялся 49,6 \pm 20,9 лет, а сопутствующая патология имело место в 61,3% (n=68 из 111). При этом наиболее прогностически неблагоприятными, в плане возраста и уровня коморбидности, были пациенты, перенесшие лапаротомные операции. Их средний возраст составил 62,1 \pm 17,8

лет, а сопутствующие заболевания имели место в 84,4% (n=38 из 45) наблюдений. В тоже время больные, оперированных с использованием миниинвазивных технологий, были моложе ($40,2 \pm 18,1$) лет и сопутствующие заболевания у них встречались почти в два раза реже (45,4%, n=30 из 66). (таблица № 7, стр. 34).

У 607 больных, оперированных в отделении хирургических методов лечения № 5 (областной онкодиспансер), субтотальная дистальная резекция желудка (СДРЖ) была выполнена у 346 больных, гастрэктомия - у 261 пациента (рисунок 5).

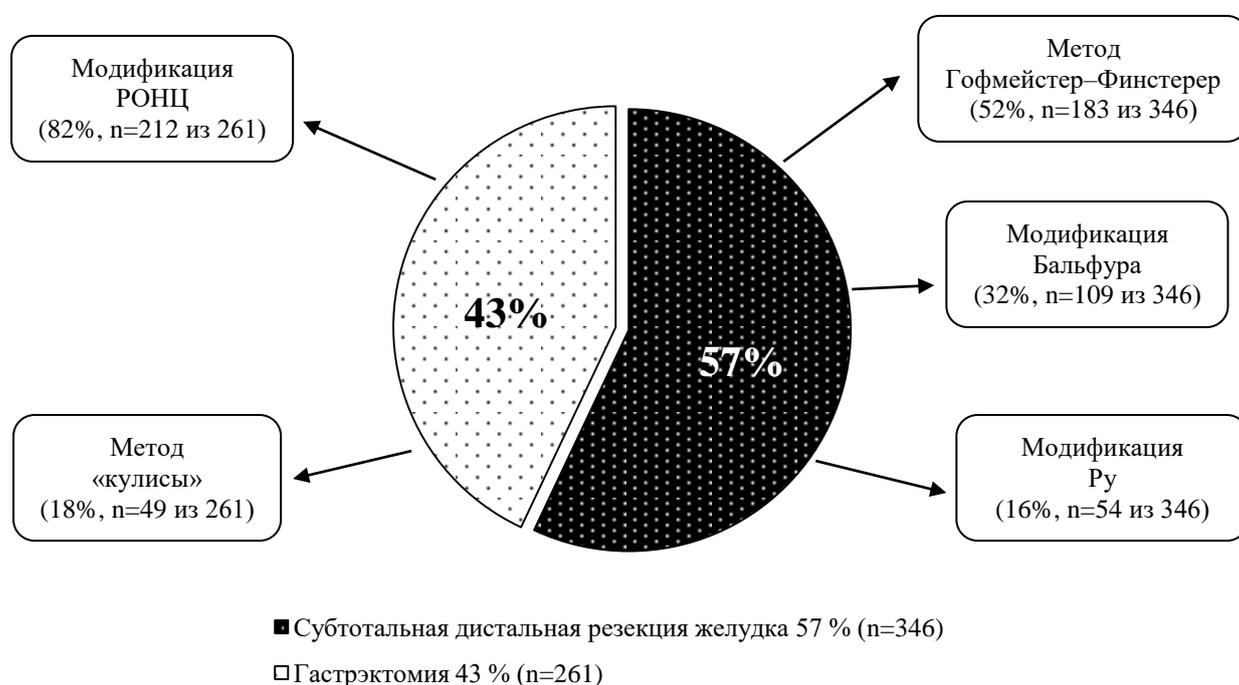


Рисунок 5. Оперативные вмешательства у больных раком желудка

Реконструктивный этап оперативных вмешательств заключался в выполнении гастроэнтероанастомоза после СДРЖ и эзофагоэнтероанастомоза после гастрэктомии.

У больных после СДРЖ в 52,9% (n=183) была использована методика Бильрот II в модификации Гофмейстер-Финстерер, впередибодочное терминолатеральное соустье на длинной петле с межкишечным анастомозом Брауна в модификации Бальфура использовали в 31,5% (n=109) в Y-методика Ру - в

15,6% (n=54). В 64,2% (n= 222) анастомозы были двухрядными, в - 35,8% (n=124), часть анастомозов была выполнена однорядным швом.

При восстановлении ЖКТ после гастрэктомии эзофагоэнтероанастомоз в 81,2% (n=212) наблюдений был наложен с использованием методики РОНЦ, в 18,8% (n=49) – “кулисный” анастомоз.

Основные демографические сведения о пациентах, перенесших резекционные вмешательства желудке по поводу рака (n=607) представлены в таблице № 8.

Таблица № 8

Демографические характеристики пациентов, оперированных в ВОКОД

	СДРЖ n=346	Гастрэктомия n=261	Всего n=607
Мужчины	34% (n=210)	28% (n=167)	62 % (n=377)
Женщины	22% (n=136)	15% (n=94)	38 % (n=230)
Средний возраст	55,8 \pm 10	56,5 \pm 12,2	56,7 \pm 11,1
Сопутствующая патология	69% (n=239)	79% (n=207)	73% n=446

Сопутствующие заболевания среди больных областного онкологического диспансера имели место в 73% (n=446 из 607) наблюдений (таблица № 9).

Таблица № 9

Структура сопутствующих заболеваний у больных раком желудка.

	СДРЖ n=346	Гастрэктомия n=261	Всего n=607
Сердечно-сосудистые заболевания	56% (n=194)	52,5% (n=137)	% (n=331)
Бронхо-легочная патология	7,8% (n=27)	5,7% (n=15)	% (n=42)
Заболевания печени	2% (n=7)	5,7% (n=15)	% (n=22)
Заболевания почек	1,2% (n=4)	1,1% (n=3)	% (n=7)
Другие заболевания	2% (n=7)	2,7% (n=7)	% (n=14)

Оценка основных демографических показателей показала, что пациенты перенесшие СДРЖ и гастрэктомию в онкологическом диспансере были

сопоставимы по основным параметрам сравнения. Такие пациент-зависимые факторы прогноза лечения, как соотношение мужчин (210/346 группа СДРЖ, 167/261 группа гастрэктомий, $F=0,825$, $p<0,05$) и женщин (136/346 группа СДРЖ, 94/261 группа гастрэктомий, $F=0,825$, $p<0,05$), средний возраст больных ($55,8\pm 10$ группа СДРЖ, $56,5\pm 12,2$ группа гастрэктомий, t критерий для несвязных выборок, $p<0,05$), а также частота встречаемости сопутствующих заболеваний (239/346 группа СДРЖ, 177/261 группа гастрэктомий, $F=0,342$, $p<0,05$), не различались.

Больные ($n=100$) из ретроспективной группы (таблица № 10), по результатам лечения которых была прослежена общая пятилетняя выживаемость, по основным демографическим параметрам также были сопоставимы с основной группой больных диссертационного исследования.

Таблица № 10

Демографические характеристики пациентов с резекционными вмешательствами на желудке (проспективная и историческая когорты)

	Проспективная часть работы $n=607$	Историческая когорта больных $n=100$	Всего $n=707$
Мужчины	62% ($n=377$)	69% ($n=69$)	62% ($n=446$)
Женщины	38% ($n=230$)	31% ($n=31$)	38% ($n=261$)
Средний возраст	$56,7\pm 11,1$	$58,5\pm 9,3$	$56,7\pm 11,1$
Сопутствующая патология	73% ($n=446$)	69% ($n=69$)	72% ($n=515$)

Верификация доброкачественных и злокачественных заболеваний желудка была комплексной. Клиническая составляющая диагностического поиска включала в себя стандартизированный подход с использованием алгоритмов пропедевтического обследования больного. Прецизионно исследовались органы ЖКТ. Лабораторно выполнялся забор и исследование материала согласно стандартам диагностики выбранных локализаций.

У группы пациентов, поступающих в общехирургический стационар, основными инструментальными методами исследования были: рентгенография органов брюшной полости, ультразвуковое исследование и эзофагогастродуоденоскопия. Обзорная рентгенография позволяла установить наличие или отсутствие свободного газа в брюшной полости, а также (жидкий барий) была использована для определения степени стеноза выходного отдела и моторно-эвакуаторной функции желудка. Ультразвуковое сонографическое обследование органов брюшной полости выполняли в условиях профильного диагностического отделения с использованием аппарата Aloka-SSD500 с диапазоном сенсозных значений от трех с половиной до семи мГц., в основном для определения свободной жидкости, при подозрении на перфоративную язву, и динамической оценки брюшной полости после перенесенных оперативных вмешательств. ЭГДС была выполнена у всех больных с прободной язвой, язвенным кровотечением и рубцово-язвенным стенозом выходного отдела желудка для оценки пилородуоденальной зоны и градации кровотечения. Для унификации информации о степени сужения диаметра пилорической отдела, использовали градацию стенотических сужений полого органа собственной разработки профильной факультетской клиники Медицинского Университета города Волгограда. Исходным считали диаметр просвета, составляющий 15 мм и более, при котором эвакуаторная функция интактна. Используемая классификация ранжирована 3 степенями с шагом в 5 мм. Для ЭГДС была использована аппараты «Olympus» и «Pentax»; исследования выполняли врачи отделения эндоскопической диагностики ГУЗ «КБСМП №7».

Инструментальный комплекс обследования первичного очага опухолевого процесса среди больных раком желудка (пациенты пролеченные в условиях областного онкологического диспансера) также заключался в выполнении полипозиционного контрастного рентгенологического обследования желудка и эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта с биопсией нескольких участков опухоли или

подозрительных на раковое перерождение участков слизистой оболочки, с последующим цитологическим и гистологическим исследованием биоптатов желудка. Оценка состояния других внутренних органов и определения наличия или отсутствия возможных метастазов осуществлялась посредством использования ультразвукового исследования с мультифокальной детекцией. При необходимости дополнительно проводили компьютерную томографию (КТ). При выявлении признаков тотального поражения желудка и подозрении на наличие отдаленных метастазов больным выполняли лапароскопию.

При радикальных резекциях у больных диссертационного исследования выбор объема резекционного вмешательства на желудке осуществляли с обязательным подтверждением радикальности срочным морфологическим исследованием тканей по линии резекции.

Стадирования заболевания осуществляли посредством международной классификации TNM UICC от Международного противоракового союза. С 2019 года используется TNM UICC 8 издание.

Объединенные сведения о стадировании опухолевого процесса, согласно указанной выше системе координат TNM UICC, и количестве оперативных вмешательств при различных стадиях заболевания представлены в таблице № 11, стр. 40).

В группе больных (n=100) по результатам лечения, которых были оценены отдаленные результаты, также преобладали пациенты с ПА, ПВ и ША стадиями заболевания. В проспективной когорте больных с ПА стадией было 22% (n=135 из 607), в исторической когорте 26% (n=26 из 100) (F-критерий 0,825, $p < 0,05$). ПВ стадия имело место в 26,5% случаев (n=161 из 607) в проспективной группе больных и в 30% (n=30 из 100) - в исторической группе пациентов (F-критерий 0,713, $p < 0,05$), а ША у 20,5% (n=125 из 607) больных в проспективной и у 17% (n=17 из 100) в исторической когорте (F-критерий 0,852, $p < 0,05$).

Распределение больных, оперированных в ГБУЗ «ВОКОД», по стадиям

Стадия	TNM	Количество оперативных вмешательств	
		СДРЖ 57% (n=346 из 607)	гастрэктомия 43% (n=261 из 607)
Стадия IA	T1N0M0	10,2% (n=35)	3,8% (n=10)
Стадия IB	T2N0M0	13,6% (n=47)	13,8% (n=36)
	T1N1M0		
Стадия IIA	T3N0M0	21,4% (n=74)	23,4% (n=61)
	T2N1M0		
	T1N2M0		
Стадия IIB	T4aN0M0	28,9% (n=101)	22,9% (n=60)
	T3N1M0		
	T2N2M0		
	T1N3M0		
Стадия IIIA	T4N1M0	18,3% (n=63)	23,7% (n=62)
	T3N2M0		
	T2N3M0		
Стадия IIIB	T4bN0M0	5,6% (n=19)	7,7% (n=20)
	T4bN1M0		
	T4aN2M0		
	T3N3M0		
Стадия IIIC	T4aN3M0	2% (n=7)	4,7% (n=12)
	T4bN2M0		
	T4bN3M0		
Всего		100% (n=607)	

До разработки НКР по лечению рака желудка, в начале и середине двухтысячных годов, когда клиникой онкологии ВолгГМУ руководил проф. Хвастунов Р.А. уже проводилось изучение индивидуальных аспектов лечения рака желудка, в том числе и с учетом объема резекции (Хвастунов, Бегретов 2007).

В ходе этих работ стандартизация тактики резекционного этапа была основана на работах академика РАН Давыдова М.И. и выбор в пользу СДРЖ хирурги делали при экзофитной опухоли с локализацией ниже угла желудка, без инвазии серозной оболочки желудка и без поражения лимфатических узлов N3 (согласно классификации JGCA). Во всех остальных случаях считали показанной гастрэктомию.

В настоящее время регламентирующим документом являются НКР. При этом, в ходе оперативных вмешательств, в зависимости от распространенности

поражения желудка у больных с отграниченным ростом (грибовидный/полиповидный – I тип по Vogtmann и блюдцеобразный - II тип по Vogtmann) желудок пересекается с клиренсом не менее 5 см от макроскопически определяемой границы опухоли.

При язвенно-инфильтративном III типе по Vogtmann и диффузном IV типе рака по Vogtmann отступ от макроскопической границы поражения составляет не менее 6-7 см. При невозможности соблюдения этих условий операцией выбора становится гастрэктомия (экстирпация желудка).

Необходимо также отметить, что при оперативных вмешательствах кроме самого желудка единым блоком мы удаляем оба сальника и выполняем D2 лимфодиссекция, которая в настоящее время является операцией стандартного объема на лимфатической системе при раке желудка и включает в себя общепринятую в мировом масштабе процедуру удаления лимфатических узлов и клетчатки в области чревного ствола и по ходу его ветвей.

В 23,6% (n=144 из 607) у больных по показаниям были выполнены комбинированные вмешательства, включающие в себя резекцию мезоколон и части ободочной кишки (9%, n=55 из 607), спленэктомию и резекцию части поджелудочной железы (11,5%, n=65 из 607), резекцию печени (3,1%, n= 19 из 607) (таблица № 12, стр. 42).

Количество комбинированных оперативных вмешательств превалировало в группе больных перенесших гастрэктомию (5,2% и 18,4%, F-критерий 4,916, $p < 0,05$), что указывает на исходно большую агрессивность операции в этой группе и необходимость подгруппного анализа. Однако такое различие является характерным не только для собственного клинического материала (оценка эффективности), но и для мировых рандомизированных исследований изучающих их действенность (в контролируемых исследованиях большинство комбинированных операций также было произведено в группе больных перенесших гастрэктомию), что уравнивает группы сравнения при оценке результатов

СДРЖ и гастрэктомии в системе координат действенность/эффективность, используемой в доказательной медицине.

Таблица № 12

Комбинированные операции при различных вариантах резекции желудка.

	СДРЖ n=346	Гастрэктомия n=261	Всего n=607
Резекция мезоколон и ободочной кишки	3,9% (n=24)	5,1% (n=31)	9% (n=55)
Резекция печени	0% (n=0)	3,1% (n=19)	3,1% (n=19)
Спленэктомия и резекция поджелудочной железы	1,3% (n=8)	10,2% (n=62)	11,5% (n=70)
Всего	5,2% (n=32)	18,4% (n=112)	23,6% (n=144)

Морфологические исследования проводились в лаборатории Волгоградского областного онкологического диспансера, а также, при необходимости, материал направлялся для пересмотра в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России.

При морфологической оценке биопсийного материала была использована рекомендуемая национальными гайдлайном РФ международная гистологическая классификация ВОЗ (2010), согласно которой рак желудка классифицируется на следующие формы: аденокарцинома (различной степени дифференцировки, а также перстневидноклеточную, муцинозную и папиллярные формы), железистоплоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак, недифференцированный рак, карциносаркома, хориосаркома и другие формы рака (рисунок 6, стр. 43).

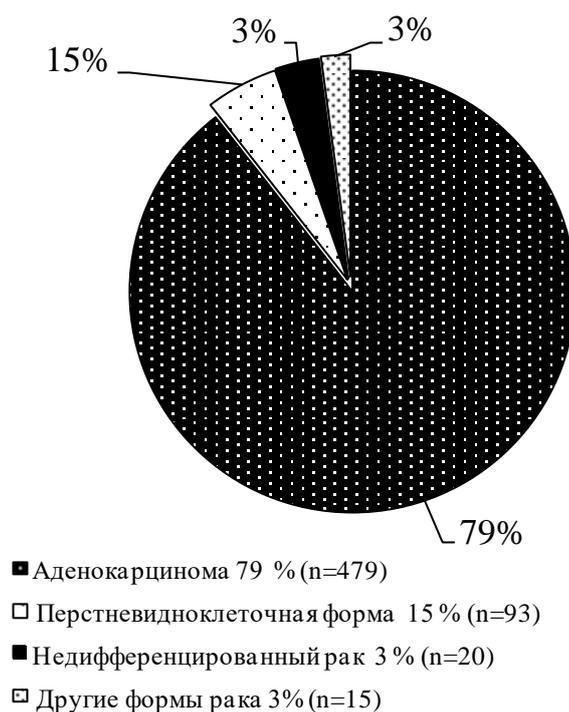


Рисунок 6. Гистологическая структура новообразований желудка

Преобладающей формой рака (79%, n=479 из 607) у большинства больных была аденокарцинома. При этом перстневидно-клеточная форма рака отмечена в 15%, (n=93 из 607) наблюдений. Недифференцированный - в 3%, (n=20 из 607) и другие формы рака также в 3% (n=15 из 607) случаев.

Сравнение морфологической структуры рака у больных перенесших субтотальную дистальную резекцию и гастрэктомия не выявило существенных различий в этих подгруппах (таблица № 13).

Таблица № 13

Гистологическая структура рака при различных операциях на желудке.

	СДРЖ n=346	Гастрэктомия n=261	Всего n=607
Аденокарцинома	81,5% (n=282)	75,5% (n=197)	n=479
Перстневидноклеточная форма	12,7% (n=44)	18,7% (n=49)	n=93
Недифференцированный рак	3,5% (n=12)	3,1% (n=8)	n=20
Другие формы рака	2,3% (n=8)	2,7% (n=7)	n=15

В исторической когорте больных также преобладала аденокарцинома – 71% (n=71 из 100) (F-критерий 1,696, p<0,05).

Основываясь на классификации Borgmann 63,8% (n=387 из 607) больных были отнесены к I-II типам, 36,2% (n=220 из 607) пациентов соответствовали III-V типам.

Послеоперационный контроль лабораторных показателей включал в себя общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с акцентированием на определении уровня амилазы крови для оценки развития послеоперационных панкреатитов, АЛТ, АСТ, GGT, щелочной фосфатазы, уровня обеих фракций билирубина для оценки функционального состояния печени, оценку состояния свертывающей системы крови при помощи коагулограммы, ультразвуковое исследование на предмет динамической оценки состояния органов брюшной полости после операции и верификации возможных осложнений послеоперационного периода.

Для систематизации информации о послеоперационных осложнениях нами была использована международно-признанная классификация Clavien-Dindo (2004).

2.2 Материалы, регламентирующие разработку доказательных аспектов диссертации

Систематический обзор и мета-анализ представляют собой этапы единого вторичного научного исследования, направленного на взвешенное и беспристрастное выявление, обобщение и интерпретацию результатов ранее выполненных наиболее достоверных первичных научных работ.

В настоящее время Федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ЦЭККМП) разработаны и, на уровне приказов и нормативных документов Минздрава России утверждены протоколы, которые регламентируют порядок работы с доказательной базой и оценку научной обоснованности информации, включаемой в клинические рекомендации и другие вторичные научные исследования.

Все эти документы доступны в свободном доступе на сайте ЦЭККМП по следующему электронному адресу - <https://rosmedex.ru/kr/recom/>

В диссертационном исследовании работа над систематическим обзором доказательной базы и мета-анализом проводилась согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

Научную обоснованность информации по диагностике и лечению прободной язвы, которая была включена в представленные клинические рекомендации, оценивали с использованием единых диагностических шкал, созданных на основе Оксфордской Градации Доказательности (Oxford Level of Evidence, 2016) и позволяющих оценить уровень достоверности доказательности (УДД) и уровень убедительности рекомендаций (УУР). Структура этих оценочных шкал представлена в приложении № 2 к требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденном приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н.

В диссертационной работе систематический обзор и мета-анализ проведены в соответствии с «Методическими рекомендациями по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» и «Методических рекомендаций по проведению мета-анализа» подготовленных ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России (Омельяновский В.В. с соавт. 2017 и Омельяновский В.В. с соавт. 2019). В свою очередь эти методические рекомендации разработаны на основании методологий, рекомендуемых экспертами Кокрейновского сообщества (Higgins et al. 2011, 2019).

2.3 Статистические методы обработки информации и общая методология проведения диссертационного мета-анализа

При наборе доказательной базы детально оценивали первичные исследования не только на предмет объема органовыносящей операции на желудке (резекция или гастрэктомия), но и на стандартизированный объем лимфодиссекции, что является очень важным моментом, поскольку в диссертационной работе планируется оценить результаты резекций желудка и гастрэктомии только у пациентов, перенесших D2 вариант лимфодиссекции.

Оценка научной обоснованности информации была сделана с учетом единых диагностических шкал, созданных на основе Оксфордской Градации Доказательности (Oxford Level of Evidence, 2016) и позволяющих оценить уровень достоверности доказательности (УДД) и уровень убедительности рекомендаций (УУР). Градация этих шкал (таблица № 14) утверждена в приложении № 2, приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 103н (28.02.2019).

Таблица № 14

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования случай-контроль
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Для обеспечения полноты поиска первичных документов (elibrary, the Cochrane library, PubMed) он был выполнен с использованием двустороннего лингвистического подхода на русском и английском языках.

Для наглядного представления основных этапов систематического обзора и мета-анализа использована рекомендуемая редколлегией журнала «Хирургия» им. Н.И. Пирогова (<https://www.mediasphera.ru/journal/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova?expanded=true&tab=authors>) блок-схема PRISMA (Moher et al. 2009).

Методологическое качество (внутренняя валидность) и количество основных систематических ошибок на этапе систематического обзора оценивали на основе рекомендаций экспертов Кохрановского сообщества (Higgins et al. 2019). Детальный разбор основных систематических ошибок, которые могут обуславливать смещение общего эффекта мета-анализа, будет представлен в соответствующей главе.

Математические расчеты мета-анализа проводили в рекомендуемом мировыми экспертными группами сертифицированном программном обеспечении Review Manager (RevMan), версия 5.3, которая доступна на сайте Кокрейновского сотрудничества.

Для математических расчетов мета-анализа был использован метод Мантеля-Хензеля (The Mantel-Haenszel methods) (Mantel 1959, Greenland 1985). При этом выбор конкретной математической модели определяли после установления степени статистической гетерогенности (неоднородности) первичных исследований. Значение индекса $I^2 > 40\%$ считали пороговым значением для определения модели мета-анализа (Омельяновский с соавт. 2017).

Выбор меры величины эффекта мета-анализа (effect size) делали с учетом характера анализируемых статистических переменных. Для таких параметров сравнения как: послеоперационная летальность, частота встречаемости послеоперационных осложнений, количество релапаротомий был использован показатель относительного риска (RR - relative risk), для времени дожития (общей

пятилетней выживаемости) – отношение/коэффициент риска, обозначаемый также как отношение угроз (HR - Hazard ratio). Статистическая достоверность полученных в мета-анализе различий подтверждалась определением 95% доверительного интервала (CI – confidence interval) р-значения.

Исходя из этих особенностей и малой достоверности прямых сравнений действенности (результаты мета-анализа рандомизированных исследований) и эффективности (результаты собственные клинические наблюдения), по ходу диссертационной работы также было необходимо сделать перерасчеты отношения шансов в относительный риск и наоборот. Для таких преобразований, в руководстве Кокрейновского сообщества (Higgins J. et al., 2019), предложены соответствующие формулы.

Расчеты всех указанных статистических критериев проводили в указанной выше программе RevMan 5.3.

Различия между группами сравнения считали установленными при величинах относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) отличающихся от единицы. Для отношения угроз (HR) при его значении больше единицы считали изучаемое событие происходящим чаще, и случающимся реже при значении меньше единицы.

Кроме того, для статистического критерия относительного риска (RR) (согласно Sullivan и Feinn 2012) исходили из того, что малая величина эффекта мета-анализа и, соответственно, оцениваемых различий имеет место при относительном риске (RR), равном 2, средняя – при значении – 3, и высокая величина эффекта существует при значении относительного риска (RR), равном 4.

Глава 3. Результаты неотложных оперативных вмешательств в хирургии желудка.

3.1 Структурная характеристика и хронологический анализ оперативных вмешательств в хирургии желудка (собственные наблюдения)

Изучение структурной составляющей выполненных в ходе диссертационном исследовании оперативных вмешательств в стационарах хирургического профиля (собственные проспективные наблюдения, $n=776$), на основе различных классификационных подходов и хронологического анализа, позволило определить основные количественные и динамические тенденции в желудочной хирургии, происходящие в ближайшей исторической перспективе.

Как известно, в хирургии желудка существуют различные подходы к формулировкам терминологии и унификации информации о видах выполняемых операций. Использование классификации операций, принятой в общей хирургии, показало, что по срокам их выполнения (Совцов С.А., Федоров А.В. 2019) основная часть операций (80,7%, $n=627$ из 776) проспективной части диссертационного исследования относится к плановым. Применительно к пациентам диссертационного исследования эти операции в основном были выполнены в условиях отделения хирургических методов лечения № 5 областного онкодиспансера. При этом большинство операций по поводу рака было выполнено в течение 10 суток с момента верификации диагноза. Экстренные (выполняемые в течение 0 – 6 часов после поступления больного в хирургическое отделение) были использованы в 17,1% ($n=132$ из 776); срочные вмешательства (через 7 – 24 часа с момента поступления) – в 1,4% ($n=11$ из 776) наблюдений. Практически все экстренные и срочные операции были выполнены в общехирургическом стационаре у больных с urgentными осложнениями язвенной болезни (перфорация и кровотечение). Самую незначительную группу (больные с рубцово-язвенным пилородуоденальным стенозом) составили так называемые отсроченные операции – 0,8% ($n=6$ из 776) (рисунок 7, стр. 50).



Рисунок 7. Распределение оперативных вмешательств по срокам их выполнения

Оценка технологических составляющих всей генеральной совокупности оперативных вмешательств позволило установить следующие взаимоотношения между используемыми хирургическими технологиями (рисунок 8).

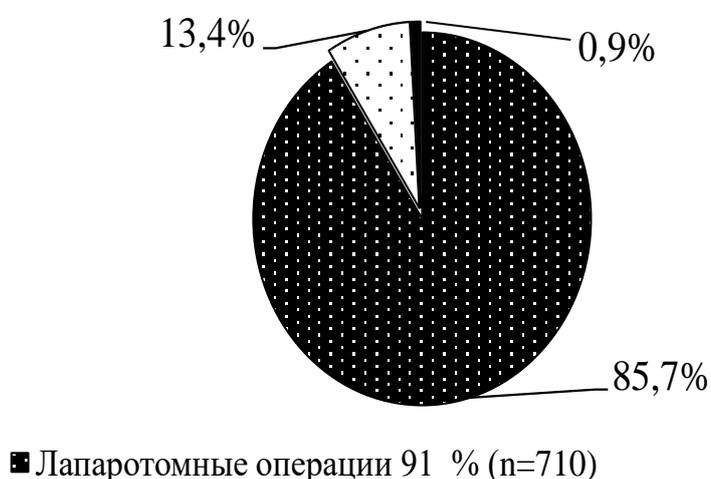


Рисунок 8. Характеристика оперативных вмешательств на основе используемых хирургических технологий

Наибольшее количество операций было выполнено традиционно, лапаротомным доступом 91% (n=710 из 776). Миниинвазивные технологии были использованы в 8,1% (n=66 из 776) наблюдений. При этом 0,9% (n=7 из 776)

вмешательств были выполнены лапароскопически, а в 7,6% (n=59 из 776) - использованы минилапаротомные и сочетанные минилапаротомные и лапароскопические технологии.

Классификационная дихотомия, с выделением органосохраняющих и резекционных операций (Маят с соавт. 1975), основанная на факте наличия или отсутствия резекции части желудка позволила установить, что в их общей структуре преобладают органовыносящие вмешательства, которые были выполнены в 83% наблюдений (n=643 из 776). В 17% (n=133 из 776) случаев были использованы органосохраняющие операции (рисунок 9).



Рисунок 9. Структура оперативных вмешательств на основе объема оперативного приема

Динамические оценки органосохраняющих и органовыносящих оперативных вмешательств в хирургии желудка (проспективная группа больных, n=776), проводимых в общехирургическом стационаре (ГУЗ «КБСМП № 7») и онкологическом диспансере (торакоабдоминальное отделение) позволили установить три основные, разнонаправленные тенденции.

Тенденция по снижению общего количества выполняемых операций, наметившиеся в желудочной хирургии в отделениях абдоминальной и срочной хирургии, еще в последние годы предыдущего столетия и нулевые годы XXI

столетия, и сейчас не теряет своей актуальности для некоторых из органосохраняющих вмешательств (стволовая ваготомия и пилоропластики) (рисунок 10).

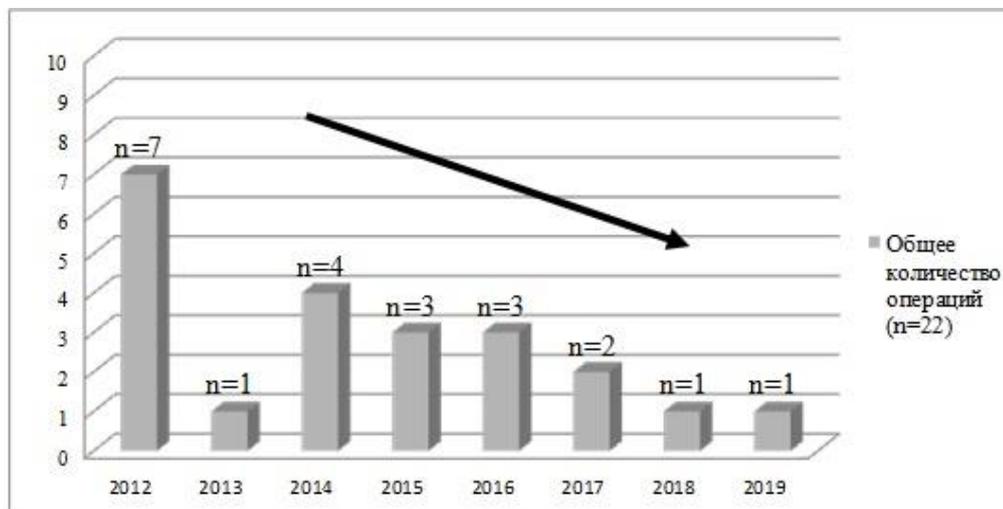


Рисунок 10. Количество выполняемых ваготомий (по данным хирургического отделения ГУЗ «КБСМП № 7»)

Даже по изучению динамики последних лет, в общехирургическом стационаре все еще имеет место сокращение количества выполняемых стволовых ваготомий. За восьмилетний период наблюдений (2012 – 2019 годы) было выполнено всего 22 операции (в среднем 2 – 3 оперативных вмешательства за год). При таких осложнениях язвенной болезни двенадцатиперстной кишки как перфоративная язва общее количество клинических наблюдений составляет 10 операций, при язвенном кровотечении - 8 клинических наблюдений. Общие хирурги практически перестали применяться стволую ваготомию и пилоропластику при суб- и декомпенсированных формах органического стеноза привратника (всего 2 клинических наблюдения за 8 лет). Еще у двух больных ваготомия была выполнена при грыжевых дефектах диафрагмы в области пищеводного отверстия.

Хронологический анализ количества выполняемых операций не выявил явных трендов в количестве операций ушивания прободной язвы (рисунок 11, стр. 53). Количество этих операций при перфоративной язвы варьирует по го-

дам (11 – 21 операция ежегодно), без явных трендов на повышение или понижение. За анализируемый восьмилетний временной отрезок времени ежегодно, в среднем было выполнено 13 – 14 операций.

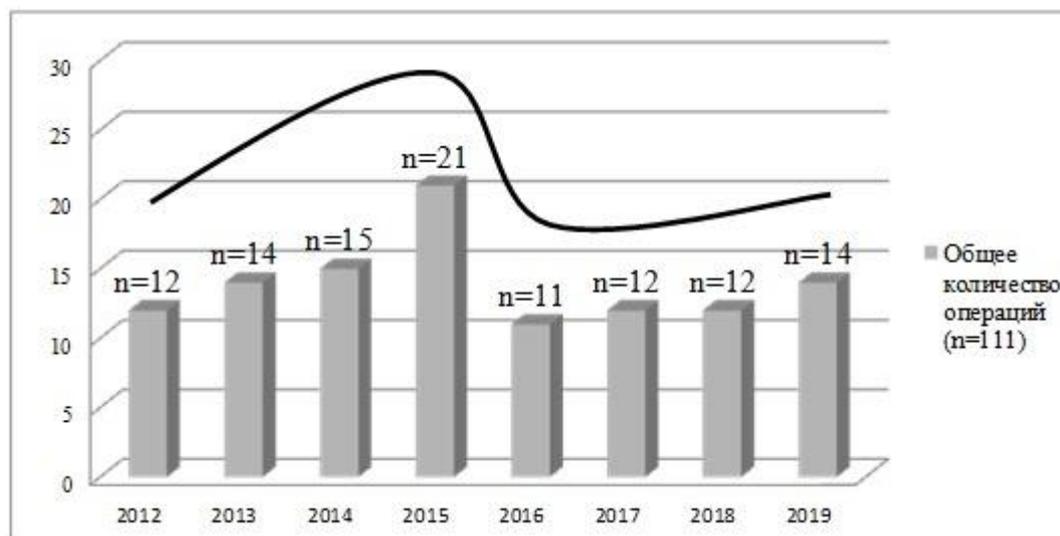


Рисунок 11. Хронологический анализ операции ушивания прободной язвы (по данным хирургического отделения ГУЗ «КБСМП № 7»)

Также не отмечено значительных динамических изменений в количестве резекционных вмешательств на желудке, выполняемых в общехирургическом стационаре. Большая часть резекционных вмешательств на желудке (всего 36 клинических наблюдений) в отделении общей хирургии была выполнена по поводу рецидивирующего и осложненного течения язвенной болезни желудка, а также, в экстренном и срочном порядке, при таких состояниях как распад опухоли желудка с перфорацией и кровотечением.

Среднее количество органосохраняющих резекций желудка и гастрэктомий, за восьмилетний период наблюдения, составило 4 – 5 операций в течение одного года (рисунок 12, стр. 54).

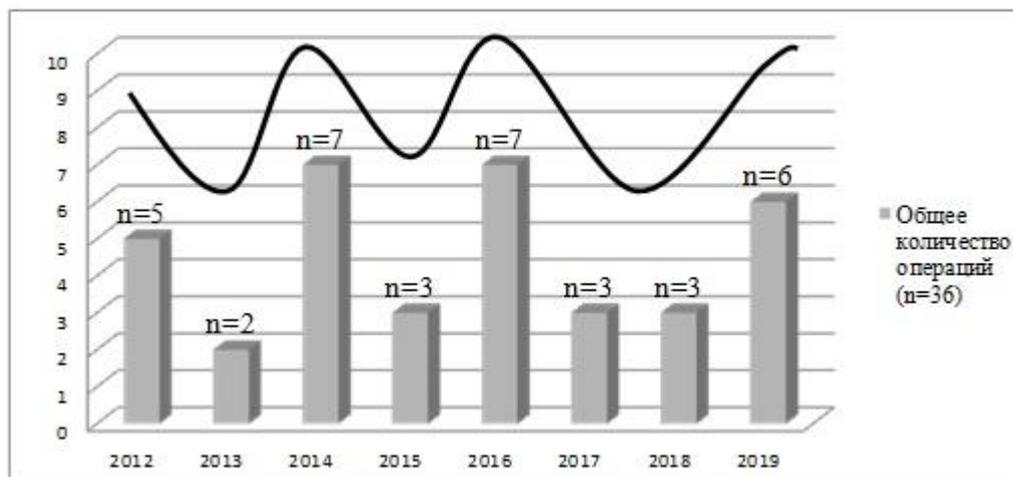


Рисунок 12. Хронологический анализ резекционных вмешательств (по данным хирургического отделения ГУЗ «КБСМП № 7»)

При суммировании указанных выше динамических изменений в хирургии желудка в общехирургическом стационаре можно отметить относительную стабильность (с статистически не значимой тенденцией к снижению) количественных характеристик выполняемых на желудке органосохраняющих оперативных вмешательств (рисунок 13). В период 2012-2015 гг. было выполнено 57% (n=77 из 133), в 2016-2019 гг. – 43% (n=56 из 133) от общего числа органосохраняющих операций (F-критерий – 1,506, $p > 0,05$).

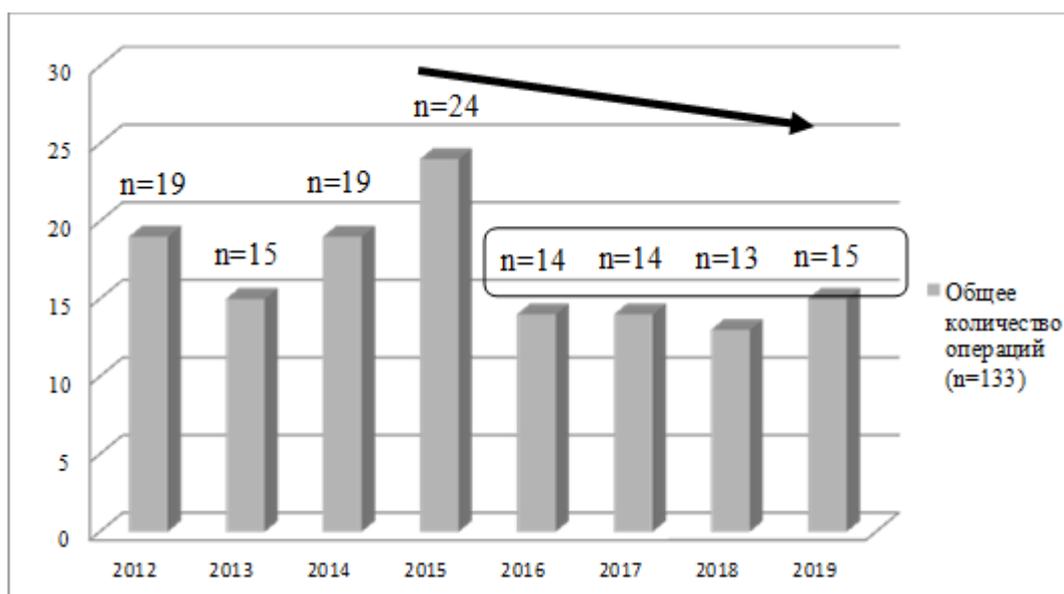


Рисунок 13. Динамика количества органосохраняющих операций (по данным хирургического отделения ГУЗ «КБСМП № 7»)

В то же время в отделении торакоабдоминальной хирургии Волгоградского областного клинического онкологического диспансера имеет место противоположная тенденция по увеличению количества выполняемых чрезбрюшинных органовыносящих резекционных вмешательств на желудке. Общее количество субтотальных дистальных резекций за анализируемый восьмилетний период (рисунок 14) составило 346 (в среднем, ежегодно выполняется 43 операции подобного объема).

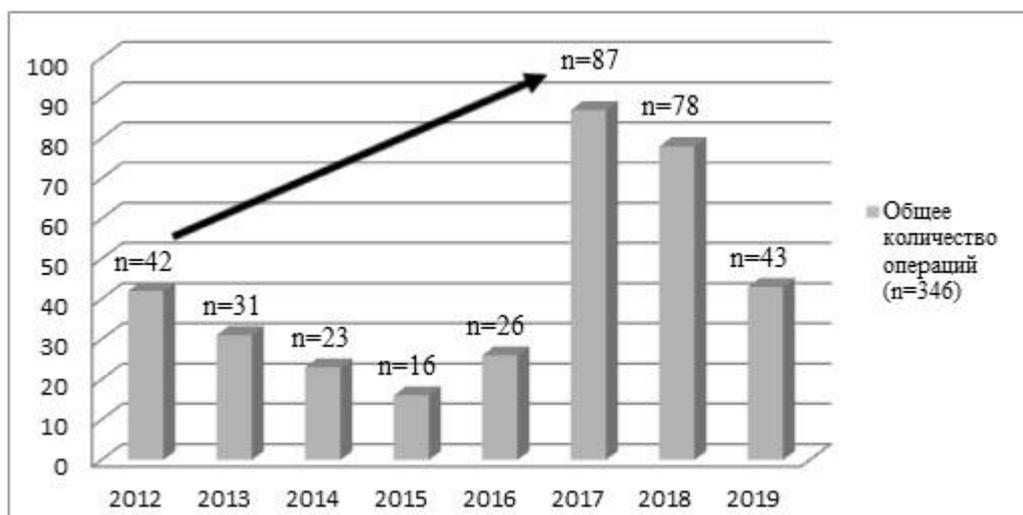


Рисунок 14. Хронологический анализ выполняемых субтотальных дистальных резекция (торакоабдоминальное отделение ВОКОД)

За этот же временной отрезок (2012 – 2019 гг.) было выполнено 261 чрезбрюшинных гастрэктомий (в среднем 33 операции ежегодно) (рисунок 15).

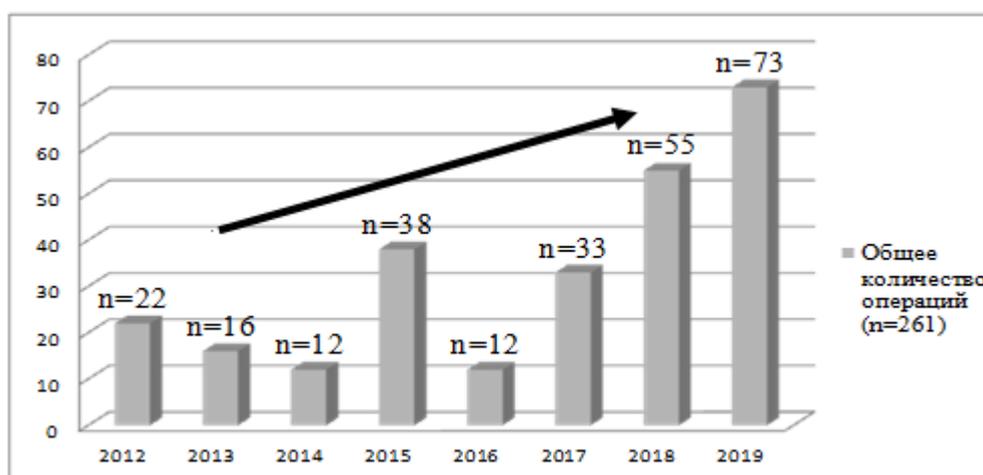


Рисунок 15. Хронологический анализ выполняемых гастрэктомий (торакоабдоминальное отделение ВОКОД)

Суммирование информации показывает статистически значимое увеличение общего количества органовывносящих, операций в желудочной хирургии, главным образом за счет роста резекционных вмешательств в областном онкодиспансере (рисунок 16).

На представленном графике тенденция роста числа резекционных вмешательств на желудке (срочных и плановых) статистически значима даже при асимметричном разделении анализируемых временных рамок. В период 2012 – 2016 гг. было выполнено 41% (n=262 из 643) операций, в 2017 - 2019 гг. – 59% (n=381 из 643) (F-критерий 3,863, p<0,05).

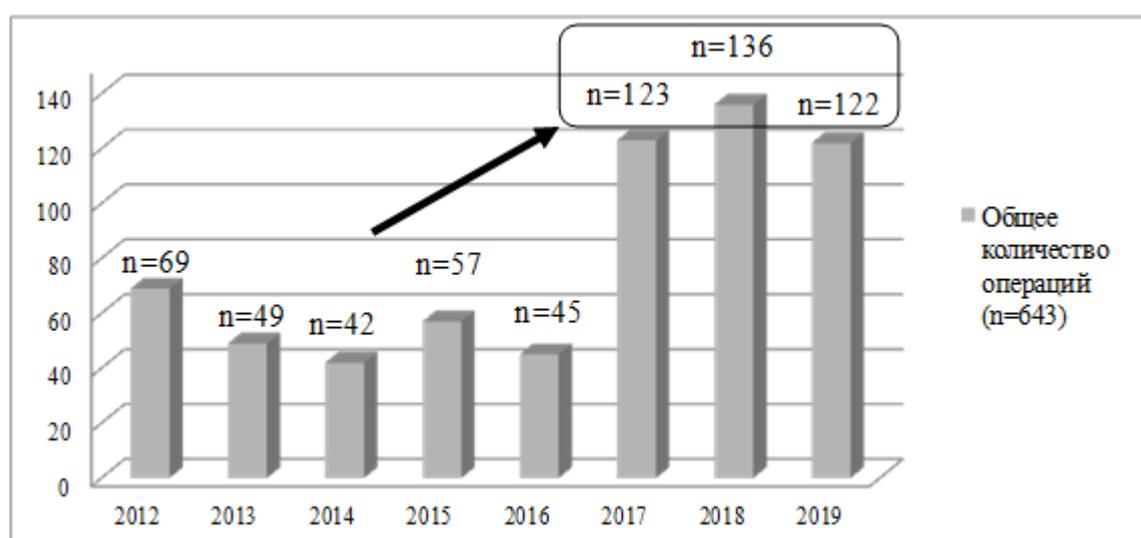


Рисунок 16. Хронологический анализ количества выполняемых резекционных операций

Необходимо отметить, что устойчивая тенденция увеличения количества выполняемых резекционных вмешательств в онкологическом диспансере, у больных раком желудка особенно заметна по динамике трех последних лет наблюдения (2017 – 2019 гг.).

Так, количество больных, которым были выполнены субтотальные дистальные резекции в условиях ВОКОД, в трехлетний интервал увеличилось в полтора раза (n=208 из 346), по сравнению с предшествующими пятью годами (n=138 из 346).

Также отмечается значительное превалирование числа гастрэктомий (n=161 из 261 за период 2017 – 2019 гг. и n=100 из 261 – в течение 2012 – 2016 гг.) с аналогичными показателями прироста.

Мы связываем эти динамические изменения с расширением показаний к радикальным операциям у этой группы больных, а также, процессами оптимизации и централизации онкологической службы в регионе. Поэтому, при междисциплинарном подходе к современному состоянию желудочной хирургии, с учетом оценки всей совокупности операций в стационарах хирургического профиля (отделение хирургии в больнице скорой медицинской помощи и торакоабдоминальное отделение онкологического диспансера) основное внимание, как это не парадоксально для общих хирургов, должно быть приковано к изучению именно органовыносящих операций.

3.2 Систематический обзор доказательной базы (вторичное научное исследование)

Согласно общепринятому определению доказательная медицина представляет собой надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств и результатов клинических исследований в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента (Омельяновский В.В. с соавт. 2019, Howick J. 2011).

При изучении клинических процессов в медицинских науках используются различные дизайны научных исследований. На основе методологий доказательной и трансляционной медицины (которая может быть рассмотрена как раздел доказательной медицины и представляет собой научное направление, позволяющую сократить разрыв между доказательными научными работами и изобретениями с одной стороны и практическим здравоохранением с другой) все исследования разделяются на две несхожих группы (Шляхто Е.В. 2014, Пономаренко В.В. 2014, Колбин А.С. и соавт., 2014, 2015).

Исследования первой группы представляют собой наиболее оптимальный способ оценки, так называемой действенности (*efficacy*) методов лечения и

способов оперирования. Этот дизайн предусматривает строгое соблюдение протокола, который разрабатывается и контролируется специалистами в области доказательной медицины и экспертами в конкретных отраслях медицинской науки и оценивает положительный результат методов лечения, как если бы они были применены в «идеальных условиях».

В хирургической практике наиболее показательным примером научных работ, которые характеризуют действенность (efficacy) операции являются рандомизированные контролируемые исследования (Шляхто Е.В. 2014, Колбин А.С. с соавт. 2015).

Вместе с тем, в силу различных причин, проведение рандомизированных исследований в хирургии связано со значительными трудностями. Именно поэтому для хирургии, в отличие от других разделов медицинских наук, существует значительный крен в сторону исследований второго типа, которые изучают так называемую эффективность (effectiveness) различных операций. Эффективность (effectiveness), в отличие от действенности (efficacy) дает информацию об эффекте метода лечения или способе оперирования в реальной клинической практике (Омельяновский В.В. и соавт. 2019).

Кроме того, исследования эффективности отражают результаты медицинской помощи, предоставляемой на конкретной территории и пациентам, отличным от участников рандомизированных исследований.

При этом анализ исходов лечения при оценке действенности (efficacy) и эффективности (effectiveness) основан на изучении одних и тех же параметров (летальность, частота послеоперационных осложнений, качество жизни итд) однако их значения могут различаться.

Непрерывный рост информационной базы в медицине придает особую актуальность так называемым вторичным научным исследованиям, проведенным в рамках доказательной медицины и оценивающим действенность (efficacy) методов лечения.

К так называемым вторичным аналитическим научным исследованиям относятся, в том числе и клинические рекомендации, а также систематические обзоры с или без мета-анализов, подготовленные группой экспертов в различных областях хирургии и онкологии.

Основное значение систематических анализов для практического здравоохранения заключается в том, что рассмотрение отдельных клинических вопросов происходит на основе заранее определенной строгой методологии доказательной медицины, применяемой одинаковым образом при оценке качества всех отобранных исследований (Омельяновский В.В. и соавт. 2019, Higgins J. et al. 2011, 2019). Эта относительно мало используемая в отечественной хирургии и онкологии методология предоставляет возможность делать научно обоснованные выводы и может дать практикующим хирургам необходимую достоверную информацию для принятия решений по выполнению оперативных вмешательств, в отличие других малодоказательных исследований.

По результатам систематического обзора принимается решение о целесообразности и возможности выполнения мета-анализа. Мета-анализ представляет собой совокупность математических расчетов, направленных на обобщение сведений, получаемых в ходе систематического анализа доказательной базы, что позволяет рассчитать общую величину эффекта изучаемого оперативного вмешательства на основании результатов всех отобранных исследований (Омельяновский В.В. и соавт., 2017).

При этом достоверность математических расчетов и получаемых на их основе выводов определяется, прежде всего, качеством и полнотой систематического обзора, а результаты мета-анализа являются более достоверными и могут отличаться от результатов отдельных исследований по изучаемой тематике (Higgins J. et al., 2019).

При этом основная задача систематического обзора заключалась в выявлении таких аспектов, которые в недостаточной степени изучены в рамках доказательной медицины, что позволит провести их дальнейшее изучение в дис-

сертационной работе и по возможности это будет сделано на самом высоком методологическом уровне.

Проведенный (подглава 3.1.) структурный и хронологический анализ собственного материала показал, что основную массу операций составили СДРЖ и чрезбрюшинные гастрэктомии (онкологический диспансер) и операции при прободной язве (общехирургический стационар) систематический обзор доказательной базы было решено ограничить этими нозологиями.

В рамках диссертационной работы систематический поиск доказательной базы и отбор публикаций был проведен в соответствии с методическими документами (подглава 2.2) в электронной библиотеке (elibrary), библиотеке Кокрейновского сообщества (the Cochrane library) и базе данных медицинских и биологических публикаций (PubMed). Также детально были проанализированы дополнительные источники информации (библиографические списки из включенных исследований и тематических обзоров, оглавления профильных журналов).

Ключевыми словами для поиска были перфоративная язва (perforated peptic ulcer), ушивание (repair, stitching), ваготомия (vagotomy), резекция желудка (stomach resection), рандомизированное исследование (randomized controlled trial), систематический обзор (systematic review).

Первоначально информационная база по тематике прободной язвы была ограничена последними пятью годами (2019-2015 гг.). Однако в связи с незначительным количеством (n=6) рандомизированных клинических исследований (УДД-2) и созданных на их основе мета-анализов (УДД-1), необходимых для разработки самых убедительных рекомендаций, по этим группам научных работ глубина поиска была максимально расширена, что позволило верифицировать 23 первичных рандомизированных исследования (УДД-2) и 8 обобщающих их мета-анализов (УДД-1) (блок схема Призма, таблица № 15, стр. 61).

Таблица № 15

Блок схема «Призма» по отбору клинических исследований в лечении перфоративной язвы.

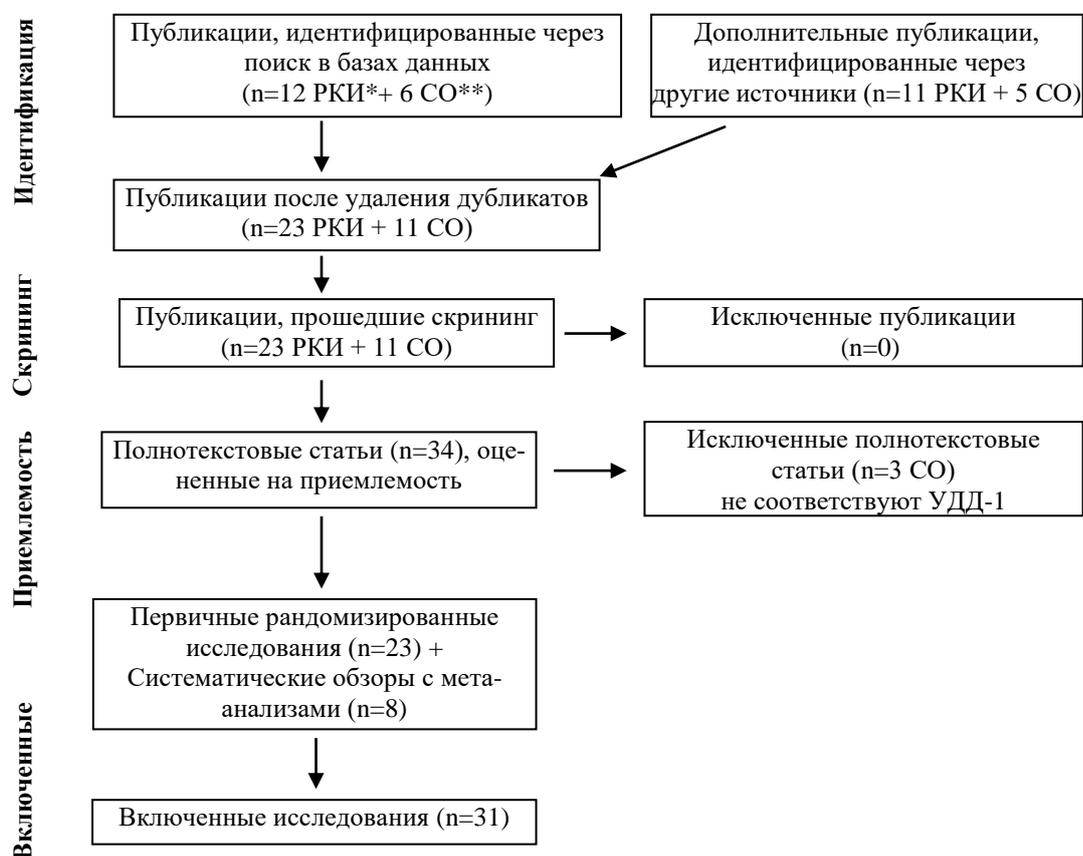


Таблица № 16

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
Комбинированный подход (хирургия + фармакология)	РКИ=8**, Мета-анализ =2
Всего	РКИ=23, Мета-анализы=8 (без резекции)

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

** - с учетом одного РКИ из группы ваготомий

Анализ тематики мировых исследований (таблица № 16, стр. 61) первого уровня показал, что с точки зрения доказательной медицины в той или иной степени изучены вопросы лапароскопического ушивания перфорации, различные варианты ваготомии и комбинированный подход, включающий выполнение оперативных вмешательств и последующей фармакотерапией.

На современном этапе в общей хирургии наиболее активно разрабатываются вопросы хирургического лечения прободной язвы (главным образом за счет изучения результатов лапароскопических операций). Анализ резюме и полных текстов рандомизированных исследований показало, что из 8 публикаций две являются повторными, и, таким образом, в мировой базе реально имеется 6 РКИ (УДД-2). Из 9 мета-анализов по лапароскопическому ушиванию первому уровню доказательности соответствуют только 6.

Основные выводы последних работ однозначны (УДД-1), основное преимущество лапароскопического ушивания над лапаротомным заключается в уменьшении частоты послеоперационных раневых осложнений и уменьшении болевого синдрома в ближайшем послеоперационном периоде.

Различные варианты ваготомии в лечении больных прободной язвой изучались в девяти рандомизированных исследованиях в 6 различных странах Европы, Азии и Северной Америки. При этом в Кокрейновском сообществе нет мета-анализа по ваготомии в лечении прободной язвы. По всей видимости, это связано с малой актуальностью ваготомии в современных реалиях.

Проведенные работы по внедрению в широкую клиническую практику современных фармакологических препаратов в значительной степени изменили основные тактические подходы к хирургическому лечению прободной язвы. Изучению комбинированного подхода в лечении перфорации, который заключается в выполнении операции ушивания и последующей фармакологической терапии, посвящено 8 рандомизированных исследований и два мета-анализа первого уровня.

Основной вывод, который можно сделать на основании представленных исследований, говорит о том, что проведение эрадикационной терапии после операции ушивания позволяет добиться хороших результатов лечения у большинства больных с перфорацией. Согласно мета-анализу рандомизированных контролируемых исследований (Tomtitchong et al. 2012) частота рецидива язвенной болезни при таком подходе составляет 5,2%, что практически не отличается от результатов стволовой ваготомии с пилоропластикой (УДД-1).

В целом резюмируя мировую доказательную базу по органосохраняющим операциям на желудке, которые выполняются общими хирургами необходимо выделить ряд проблем, которые хорошо изучены в рамках доказательной медицины: лапароскопические операции ушивания и последующей фармакотерапии, а также ваготомии. Однако имеются разделы, убедительной доказательной базы по которым нет: приверженность лечению (комплаентность), сочетанные осложнения язвенной болезни, больные группы риска, у которых имеется высокая вероятность летального исхода (почти во всех исследованиях они исключаются из процесса рандомизации) и минилапаротомные операции. Также, в свете доказательная медицина, не изучены результаты экстренных и срочных резекционных вмешательств на желудке.

Из всех этих мало доказанных аспектов хирургии желудка, на основании собственного материала будут подробно проанализированы результаты минилапаротомных и экстренных/срочных операций, которые, в большинстве своем выполняются в общехирургических стационарах.

3.3 Определение объема и результаты urgentных органосохраняющих операций

В анализируемый временной период времени (2012 – 2019) на базе хирургического отделения ГУЗ КБСМП № 7 было выполнено 133 органосохраняющих операций на желудке и двенадцатиперстной кишке. В 84% (n=111 из 133) случаев, показанием к операции послужила перфоративная язва, в 15%

(n=20 из 133) язвенная болезнь, осложненная кровотечением и в 1% (n=2 из 133) другие нозологии.

При определении объема оперативного вмешательства на желудке, у больных с вышеуказанными нозологиями, придерживаемся индивидуализированного подхода к выбору способа оперативного вмешательства, с учетом особенности течения заболевания у данного больного с его конкретными обстоятельствами (рисунок 17).



Рисунок 17. Выбор оперативного приема при перфоративной язве

При этом основные задачи urgentных операций на желудке заключаются в спасении жизни и излечении больного от страданий, предотвращении рецидива заболевания в будущем, и по возможности в минимизации возникновения нежелательных последствий самой операции.

У больных с перфоративной язвой наиболее адекватный объем оперативного вмешательства может быть определен только после оценки всей совокупности клинико-анамнестических и инструментальных данных. Исходя

из анамнеза заболевания, операция ушивания показана у пациентов с впервые выявленной язвенной болезнью или с отсутствием указаний на её длительное и осложненное течение. При длительном течении и осложненном анамнезе, а также при прогнозировании низкой комплаентности в послеоперационном периоде, возможно рассмотрение вопроса о необходимости выполнения патогенетических операций (различные варианты ваготомии и операции, направленные на дренирование желудка).

По полученным нами данным у большей части больных (58%, n=65 из 111) длительного анамнеза язвенной болезни верифицировано не было или перфорация имело место на фоне отсутствия язвенного анамнеза. Почти все пациенты были молодого и зрелого возраста ($49,6 \pm 20,9$ лет).

При оценке клинической ситуации, в каждом конкретном наблюдении, мы разделяем больных на прогностические группы риска, на основании одной из предложенной диагностических шкал – Воеу (1982, 1987). Наш выбор обусловлен тем, что при таком подходе, стратификация больных по группам не требует оценке большого количества переменных (балльная оценка предусматривает определение трех параметров: длительность перфорации более 24 часов, наличие шока и сопутствующей патологии) и не занимает много времени. Кроме того, используемая градация активно используется как на территории РФ, так и во многих зарубежных странах в течение длительного времени.

Состояние большинства больных перенесших миниинвазивный вариант ушивания перфоративной язвы и стволовую ваготомию с пилоропластикой было оценено как прогностически благоприятное - 0 и 1 балл по шкале Воеу (85%, n=56 из 66). В тоже время среди больных, которым была выполнена операция ушивания в лапаротомном варианте, количество пациентов с 0 и 1 баллом составило 58% (26 из 45). Необходимо отметить, что подобное ассиметричное распределение имеет место не только в наших собственных наблюдениях, но и в большинстве мировых (в том числе и рандомизированных) исследований. Как уже было отмечено при обзоре доказательной базы (глава 1) боль-

шинство прогностически неблагоприятных больных, с оценкой в 2 – 3 балла по шкале Воеу, исключаются из рандомизации при изучении результатов миниинвазивных вариантов ушивания перфоративной язвы и результатов ваготомии.

Превалирование лапаротомных вмешательств у прогностически неблагоприятных больных мы также связываем с возможностью неадекватного санационного компонента и микробной контаминации. Необходимо отметить, что этот вопрос не входит в задачи диссертационного исследования и требуют детального изучения. Вместе с тем, на настоящем этапе, в клинике факультетской хирургии ВолгГМУ показания к использованию минилапаротомных методик оперирования значительно расширены, в том числе и за счет прогностически неблагоприятных больных.

На современном этапе отбор больных для выполнения того или иного ургентного оперативного вмешательства, обязательно должен учитывать результаты ЭГДС (при котором оценивается наличие сопутствующих осложнений язвенной болезни, таких как органический стеноз и кровотечение), а также диагностической лапароскопии.

Основной задачей гастроскопии является установление размера язвенного дефекта желудка и двенадцатиперстной кишки, а также определение сопутствующих осложнений язвенной болезни. В рамках диссертационного исследования, степень нарушения проходимости пилорического канала, в зависимости от величины его просвета, классифицировали на основании градации (Акинчиц А.Н. 2001 г.) предложенной на кафедре факультетской хирургии ВолгГМУ (эвакуация не нарушена - 15 мм и более, I степень 10-14 мм, II степень - 5 до 9 мм, III степень - менее 5 мм.).

Изучение чувствительности и специфичности ЭГДС как метода субоперационной диагностики по отношению к сочетанным осложнениям язвенной болезни показала, что чувствительность метода (вероятность выявления заболевания у больных, отсутствие ложноотрицательных заключений) равняется 99% (количество ложноотрицательных заключений составило 1%, n=1 из

111), а специфичность (отсутствие ошибочных, ложноположительных результатов) – 97% (ложноположительные заключения отмечены в 3% наблюдений $n=4$ из 111). Рассчитанная величина точности метода (суммарное количество истинно положительных и истинно отрицательных результатов поделенное на общее количество наблюдений) при определении объема органосохраняющих операций на желудке составили 98%. Исходя из полученных результатов ЭГДС может быть рекомендованной в широкой клинической практике в urgentных условиях общехирургического стационара для определения наличия сочетанных осложнений язвенной болезни, что позволит определить предпочтительный объем операции.

Диагностическая лапароскопия является завершающим методом, определяющим тактику лечения и характер оперативного вмешательства на желудке. Эта методика дает возможность определить размер и локализацию перфоративной язвы, а также характер и степень распространенности перитонита. Диагностическая значимость лапароскопии изучена на основании оценки 66 миниинвазивных операций при прободной язве. Исходя из невозможности верификации перфоративного дефекта и количества ложноотрицательных заключений 4% ($n=3$ из 66), чувствительность метода составила 96%. Специфичность и точность составили 100% ($n=66$ из 66) и точность – 98%.

В ходе диагностической лапароскопии перитонит был верифицирован у всех пациентов с прободной язвой. Местный перитонит, с отграниченной локализацией патологического содержимого в подпеченочном пространстве, имел место в 8% ($n=5$ из 66) наблюдений, распространенный – в 92% ($n=61$ из 66). При этом серозный выпот отмечен в 19,6% ($n=13$ из 66) случаев, серозно-фибринозный – в 50% ($n=33$ из 66), гнойный – в 30,4% ($n=20$ из 66) наблюдений.

Установлено, что один только факт распространенность перитонита не оказывает достоверного влияния на исход лечения (у 92% ($n=61$) из 66 больных прооперированных в миниинвазивном варианте), отмечены его распространен-

ные формы). В тоже время наличие распространенного гнойного перитонита является неблагоприятным фактором прогноза лечения ($F=2,714$; $P<0.05$) и является предметом научных исследований при выборе метода операции, поскольку лапароскопическая санация брюшной полости может быть затруднительна. Наши результаты также показывают, что лапароскопическая санация брюшной полости при распространенном гнойном перитоните возможна (необходимость повторной санации, при распространенном перитоните у больных, оперированных при помощи миниинвазивных технологий возникла только в 4,5% ($n=3$ из 66) наблюдений).

Диаметр перфорации определенный при лапароскопии также имеет значение. Основываясь на рекомендациях доказательных исследований (глава 1) считаем, что размер перфорационного отверстия более или менее 1 см должен учитываться. В ситуации, когда прободное отверстие язвы превышает в диаметре 1 см, с учетом высокой вероятности стенозирования в области пилородуоденального перехода при ее ушивании, мы рассматриваем возможность выполнения стволовой ваготомии и пилоропластики.

Анализ результатов органосохраняющих операций показал, что ушивания перфоративной язвы из минидоступа и из лапаротомного доступа по времени статистически достоверно ($t=5$, $P>0.05$), не различаются ($59,7 \pm 2,7$ мин., и $66,3 \pm 2,4$ мин. соответственно). Конверсий к лапаротомным операциям в группе больных оперированных из минидоступа не было. Длительность стационарного лечения после минилапаротомного ушивания перфорации составила $11,9 \pm 1,2$, после лапаротомного - $12,5 \pm 1$ суток. ($t=4,3$, $P>0,05$).

Такая длительность стационарного лечения обусловлена необходимостью проведения эрадикационной терапией. Частота осложнений после минилапаротомного ушивания перфоративной язвы составило 8,4% ($n=5$ из 59), после лапаротомного – 17,7% ($n=8$ из 45). Эти различия являются статистически достоверными ($F=2,019$, $p<0,05$), и обусловлены, главным образом, снижением количества послеоперационных раневых осложнений. Летальных исходов

в группе больных, после минидоступного ушивания перфоративной язвы не было, после лапаротомных умерло 3 из 45 пациентов, что составило 7%.

Изучение отдаленных результатов после операции ушивания было сопряжено со значительными трудностями. Из всей когорты больных отдаленные результаты и качество жизни удалось отследить только у трети пациентов (31% , n=35 из 111), что обусловлено высокой горизонтальной мобильностью больных и их активным нежеланием посещать медучреждения и сотрудничать с хирургами после выписки из стационара. При этом у 74% (n=26 из 35) пациентов, на основании шкалы Visick, было установлены отличные и хорошие результаты, для которых характерно отсутствие симптоматики язвенной болезни. Плохие и неудовлетворительные результаты отмечены у 26% (n=9 из 35) больных и были обусловлены рецидивами язвенной болезни. При определении специфического качества жизни на основании гастроинтестинального индекса GIQLI его среднее значение после операции ушивания прободной язвы составило 90,3 балла, при популяционной норме равной 125,8 баллов. При группировки шкал, оценивающих общее качество жизни (короткая форма – SF – 36), было установлено, что показатель физического компонента здоровья составляет $58 \pm 1,49$ баллов, психологического - $50 \pm 2,45$ баллов.

Стволовая ваготомия с пилоропластикой была выполнена у 16% (22 из 133) больных в группе больных с органосохраняющими операциями (20 из 22 ваготомий выполнены при осложнениях язвенной болезни). При этом средний возраст больных ($53,1 \pm 13,8$ лет) этой подгруппы был несколько старше, чем у больных, перенесших операцию ушивания – $49,6 \pm 20,9$ лет (t-5,4 P<0.05).

Показания к выполнению этого варианта органосохраняющей операции описаны выше. Двухстороннюю поддиафрагмальную столовую ваготомию выполняли по общепринятой методике с подтверждением факта пересечения блуждающих нервов гистологическим исследованием. Из всех вариантов дренирующей желудок операции в 50% (n=10 из 20) наблюдений была выполнена

пилоропластика по Джаду, в 35% (n=7 из 20), при сочетании перфорации и/или желудочно-кишечном кровотечении – пилоропластику по Финнею.

При оценке непосредственных результатов ваготомии с пилоропластикой отмечено, что длительность послеоперационного стационарного лечения составила $10,4 \pm 3,2$ дня. Послеоперационные осложнения имели место в 15% (n=3 из 20) наблюдений. У 10% (n=2 из 20) больных развился послеоперационный гастростаз, обусловленный функциональными причинами и разрешить который удалось консервативными методами. Постваготомическая диарея имело место в 5% (n=1 из 20) наблюдений. Послеоперационная летальность после стволовой ваготомии с пилоропластикой составила 5% (n=1 из 20).

Проведенные ранее в клинике факультетской хирургии ВолгГМУ научные работы (Постолов М.П. 2017) выявили отличные и хорошие результаты по шкале Visick в 80% (n=16 из 20) наблюдений, неудовлетворительные – в 20% (n=4 из 20). Основной причиной неудовлетворительных результатов лечения, также как и после операции ушивания перфорации, был рецидив язвенной болезни (3 наблюдения) и выраженный дуодено-гастральный рефлюкс (1 наблюдение).

Показатель психологического компонента здоровья при оценке общего качества жизни (SF-36) составил $43,7 \pm 1,1$ баллов, физического - $45,2 \pm 1,24$ баллам. Этот показатель несколько ниже, чем после операции ушивания, что возможно связано, с возрастными особенностями больных этой подгруппы. При оценке специфического качества жизни (шкала GIQLI), этот показатель составил 87 баллов, что на 39 баллов ниже значения популяционной нормы и на 3,5 балла ниже по сравнению с больными, после операции ушивания перфоративной язвы.

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. Всего за анализируемый период времени по поводу язвенного кровотечения было пролечено 65 больных и оперативная активность при этом была низкой 15,3% (n=10 из 65). Послеоперационная летальность при этом составила 20% (n=2 из 10).

3.4 Особенности и результаты экстренных и срочных резекционных вмешательств у больных раком желудка в стационарах хирургического профиля

При унификации информации о характере оперативных вмешательств в диссертационном исследовании мы использовали общепринятую градацию, согласно которой все операции могут быть классифицированы как: экстренные, срочные, отсроченные и плановые (Совцов С.А., Федоров А.В. 2019). При этом экстренные операции выполняются в течение 0 - 6 часов, а срочные в период 7 – 24 часов от момента поступления пациента в стационар. Оперативное вмешательство, выполняемое в сроки от 1 до 7 суток от поступления, обозначается как отсроченное, а плановая операция назначается после всестороннего обследования больного на время согласованное хирургом и пациентом.



Рисунок 18. Характер радикальных резекционных оперативных вмешательств

Исходя из этой классификации в диссертационной работе в отдельную группу были выделены 19 пациентов, прооперированные в экстренном и сроч-

ном порядке в стационарах хирургического профиля города Волгограда (ОКОД, ГУЗ КБСМП № 7, ГУЗ КБСМП № 15) (рисунок 18, стр. 71).

Несмотря на сравнительно небольшое количество клинических наблюдений экстренных и срочных радикальных резекционных операций (3%, n=19 из 626) их результаты были проанализированы отдельно.

Прежде всего, это связано с принципиально разными целями плановых, с одной стороны, и экстренных и срочных резекционных вмешательств, с другой стороны. Основная задача urgentных резекционных хирургических вмешательств заключалась в спасении жизни больных в конкретный момент времени, в то время как плановые резекционные вмешательства были нацелены на полное излечение пациентов от рака желудка.

Также, следует понимать, что экстренные и срочные операции выполняются в условиях больниц скорой помощи, по абсолютным показаниям, общими хирургам, часто не обладающими уверенными навыками выполнения необходимого объема лимфодиссекции и техникой наложения пищеводно-кишечных анастомозов после тотальной гастрэктомии. Однако во всех этих клинических наблюдениях, в силу сложившейся ситуации и не возможности ограничиться вмешательствами меньшего объема, общие хирурги были вынуждены выполнять субтотальную дистальную резекцию или полное удаление желудка.

Средний возраст пролеченных пациентов составил $60,4 \pm 13,1$, варьировал от 42 до 86 лет. Мужчин было – 12, женщин - 7. У 11 имел место распад и перфорация опухоли дистальной части и тела желудка, у 8 - рецидивирующие кровотечения. Объем резекционного вмешательства на желудке в 13 наблюдениях был представлен СДРЖ, в 6 - гастрэктомия. При этом D2 лимфодиссекция была выполнена у 8 из 19 больных (42,1%).

В качестве клинического примера приводим наблюдение из отделения хирургии, ГУЗ КБСМП № 7.

Пациент М., 57 лет поступил в отделение хирургическое ГУЗ «КБСМП №7» по экстренным показаниям 28.11.12.

На момент осмотра в приемном покое пациент жаловался на рвоту с «кофейной гущей», черный стул и выраженную общую слабость. Из анамнеза выяснено, что больной заболел остро, в течение двух недель стал отмечать периодически возникающие, тупые боли в эпигастрии, стул черного цвета. Приступы боли самостоятельно купировал приемом анальгетических препаратов. 28 ноября 2012 года появилась рвота «кофейной гущей». Каретой СМП доставлен в стационар ГУЗ «КБСМП № 7». В течение последних 2 месяцев похудел на 7 кг.

Общее состояние - тяжелое. Язык влажный, покрыт белым налетом. Живот обычной формы, не вздут, равномерно участвует в дыхании. При пальпаторном обследовании - мягкий, незначительно болезненный при глубокой пальпации в эпигастрии. Перитонеальных явлений нет. При пальцевом осмотре прямой кишки отмечена мелена. При постановке назогастрального зонда и промывание желудка получена «кофейная гуща». Гемоглобин крови – 48 г/л, эритроциты крови - $1,83 \cdot 10^9$.

При срочном ЭГДС в желудке визуализируется незначительное количество желудочного содержимого с примесью крови, в теле желудка определяется циркулярная опухоль протяженностью 8 см с капиллярным кровотечением. Выполнена электорокоагуляция, кровотечение остановлено. Оценить луковицу и начальные отделы двенадцатиперстной кишки не представляется возможным ввиду опухолевого стеноза.

Диагноз при поступлении. ЗНО тела желудка T4NxMx. Желудочно-кишечное кровотечение II-III ст. Стеноз выходного отдела желудка.

Во время нахождения в стационаре проводилась интенсивная консервативная терапия, была проведена гемотрансфузия. Состояние больного улучшилось. При рентгеноскопии желудка от 04.12.2012 г в желудке визуализируется опухоль желудка, поражающая тело и антральный отдел, суживающая просвет желудка и затрудняющая эвакуацию из желудка. При контрольном ЭГДС исследовании от 06.12.2012 г. была взята биопсия.

20.12.2012 в связи с рецидивирующим ЖКК больной прооперирован в срочном порядке в объеме чрезбрюшинной гастрэктомии.

Выполнена верхнесрединная лапаротомия, при ревизии в животе до 500 мл асцитической жидкости (на цитологическое исследование). В V сегменте правой доли печени определяется белесоватый участок плотной консистенции 5 x 8 мм. Взята биопсия. В теле желудка определяется опухолевое образование 6 x 8 см, пенетрирующее в тело поджелудочной железы. С учетом опухолевого поражения, рецидивирующего ЖКК, стеноза выходного отдела по жизненным показаниям решено выполнить циторедуктивную гастрэктомию. Мобилизован желудок с перевязкой всех желудочных артерий, место инвазии в тело желу-

дочной железы резецировано острым методом с дефрагментацией капсулы органа. Границы инвазии дополнительно отправлены на морфоисследование. Выполнена мобилизация левой доли печени. Пищевод взят на зажим, пересечен гильотинным методом. Двенадцатиперстная кишка пересечена, укрыта кисетным и Z швом. Взята начальная петля тощей кишки с отступом 30 см от связки Трейца. Сформирован анастомоз Брауна двурядными узловыми швами. Эзофаго-энтероанастомоз сформирован по «кулисной» методике двурядными инвагинационными швами. Постановка назогастрального зонда с проведение дистальнее межкишечного соустья. Дренирование брюшной полости под печень, параанастоматически через контраппертуры справа и слева гипогастрально. Резиномарлевый дренаж через рану.

Диагноз клинический. ЗНО тела желудка T4NxM1. Рецидивирующие желудочно-кишечное кровотечение. Стеноз выходного отдела желудка. Гистологический вариант опухоли верифицирован как умеренно дифференцированная аденокарцинома с метастазом в печень.

Послеоперационное нахождение в условиях реанимации. Проводилась консервативная терапия. 25.12.2012 года больной переведен в условия хирургического отделения. При контрольном Ro исследовании от 27.12.2012 года данных за несостоятельность анастомоза не отмечено, эвакуация контраста своевременная. Петли кишки не расширены.

27.12.2012, во время дежурного цикла в 22.00, у больного появились резкие боли в животе и появилась клиническая картина перитонита. В экстренном порядке выполнена релапаротомия. При ревизии в брюшной полости имеется до 350 асцитической жидкости с фибрином. При детальной ревизии визуализирован точечный дефект левой стенки пищеводного анастомоза, ушит узловыми швами. Брюшная полость осушена, промыта растворами антисептиков. Постановка дополнительных трубчатых дренажей в малый таз и по боковым каналам. Послеоперационный период в условиях реанимационного отделения. Консервативная терапия в полном объеме. 04.01.2013 года переведен в профильное отделение. Проводилась поддерживающая терапия, нутритивная поддержка. 09.01.2013 г. выполнено повторное рентгенологическое исследование органов грудной клетки и брюшной полости. Анастомоз состоятелен. Эвакуация в отводящую петлю. Дренажи, назогастральный зонд удалены. 25.01.2013 года выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией наблюдения и лечения у онколога.

При изучении результатов после срочных и экстренных вмешательств в стационарах хирургического профиля послеоперационные осложнения имели место в 79% (n=15 из 19) наблюдений. В 31,6% (n=6 из 19) была выполнена ре-лапаротомия.

Распределение послеоперационных осложнений нас основе их тяжести по шкале Clavien-Dindo (2004) представлено в таблице № 17.

Таблица № 17

Характер послеоперационных осложнений.

Характер осложнений	Степень по Clavien-Dindo	Абсолютное число (n)	%
Общехирургические осложнения			
Раневые осложнения	степень I-III	n=3	20%
ОИМ	степень IVa	n=1	6,7%
ТЭЛА	степень IVa	n=1	6,7%
Интраабдоминальные осложнения			
Объемные образования брюшной полости	степень II-III	n=1	6,7%
Внутрибрюшное кровотечение	степень III	n=1	6,7%
Острый панкреатит	степень II - IIIb	n=2	13,3%
Несостоятельность анастомоза	степень III	n=6	40%
Всего		n=15	100%

При подгруппном анализе у больных после СДРЖ частота встречаемости послеоперационных осложнений составила 76,9% (n=10 из 13), после гастрэктомии – 83,3% (n=5 из 6). Магнитуда различий между этими подгруппами была незначительна (ОШ – 0,667, 95% ДИ 0,0545 – 8,1613, p=0,7510). Также необходимо отметить, что несостоятельств было больше после гастрэктомии (50%, n=3 из 6) чем после СДРЖ (23%, n=3 из 13), однако в связи с малым количеством наблюдений и недостаточной статистической мощностью эти различия не значимы (отношение шансов OR – 3,3333, 95% ДИ 0,4267 – 26,0391, p=0,2510).

По результатам наблюдений за результатами лечения этой группы больных отмечено, что общая послеоперационная летальность после срочной и экстренной СДРЖ и гастрэктомии составила 31,6% (n=6 из 19). Основные причины летальных исходов после экстренных и срочных резекционных органовынося-

щих операций на желудке в стационарах хирургического профиля приведены в таблице № 18.

Таблица № 18

Причины летальных исходов после срочных и экстренных
СДРЖ и гастрэктомий

Причина летального исхода	Количество больных	
	Абсолютное (n)	%
ТЭЛА	n=1	16,7%
Острый инфаркт миокарда	n=1	16,7%
Панкреонекроз	n=1	16,7%
Гнойная интоксикация (несостоятельность анастомозов, перитонит, абсцессы брюшной полости)	n=3	50%
Всего:	n=6	100%

Главной причиной летальных исходов (n=3) были все состояния, обуславливающие явления интоксикационного синдрома (несостоятельность анастомозов, перитонит, абсцессы брюшной полости). Кроме того у двух больных причиной летальных исходов были сердечно-сосудистые осложнения (острый инфаркт миокарда). У одного больного развилась ТЭЛА.

Резюме. Таким образом, за восьмилетний период наблюдения количество органосохраняющих операций в общехирургическом стационаре составило 17% (n=133 из 776), резекционных вмешательств в онкологическом диспансере – 83% (n=643 из 776). Неотложные операции составили пятую часть (18%, n=142 из 776). 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. Язвенное кровотечение послужило одним из показаний к ургентным операциям в 6% (n=10) от общего количества наблюдений.

Резюмируя проведенный систематический анализ мировой доказательной базы, необходимо отметить, что в рамках доказательной медицины нет возможности оценить действенность минилапаротомных операций при прободной язве, а также ургентных резекционных вмешательств при раке желудка. В

диссертации была оценена только их эффективность по результатам собственных клинических наблюдений, которая показала, что операции из минидоступа и лапаротомные вмешательства статистически достоверно ($t=5$, $p>0.05$), не различаются ($59,7 \pm 2,7$ мин., и $66,3 \pm 2,4$ мин. соответственно). Длительность стационарного лечения после минилапаротомного ушивания перфорации составила $11,9 \pm 1,2$, после лапаротомного – $12,5 \pm 1$ суток. ($t=4,3$, $p>0,05$). Частота осложнений после миниинвазивного ушивания составило 8,4% ($n=5$ из 59), после лапаротомного – 17,7% ($n=8$ из 45). Эти различия являются статистически достоверными ($F=2,019$, $p<0,05$). Летальных исходов в группе больных после минидоступного ушивания перфоративной язвы не было, после лапаротомных умерло 3 из 45 пациентов, что составило 7%.

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 объема органосохраняющих операций при прободной язве.

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).

Глава 4.

Объем резекции желудка как фактор прогноза исходов оперативных вмешательств.

4.1 Выбор объема резекции желудка при оперативных вмешательствах с D2 лимфодиссекцией (систематический обзор рандомизированных исследований)

В национальных клинических рекомендациях ассоциации онкологов России (2017) D2 лимфодиссекция, в настоящее время, является стандартной процедурой при хирургическом лечении рака желудка. Однако результаты оперативных вмешательств зависят не только от самой методики лимфодиссекции (D1, D2 или D3 варианты), но и от других прогностических факторов (возраст и пол пациентов, степень инвазии стенки желудка, выполнение спленэктомии и резекции поджелудочной железы и другие). Вместе с тем, в опубликованных по результатам только рандомизированных исследований систематических обзорах (СО) и их мета-анализах (Yang et al. 2009, Memon et al. 2011, Seevaratnam et al. 2012, Jiang et al. 2013, Jiang et al. 2014, El-Sedfy et al. 2014, Mocellin et al. 2015) не представлена целенаправленная сравнительная оценка результатов D2 лимфодиссекции при различных объемах резекции желудка.

Поиск доказательной базы по резекционным вмешательствам на желудке был проведен в тех же, наиболее доверительных мировых базах (elibrary, the cochrane library и PubMed), что при изучении операций, выполняемых в общехирургических стационарах (подглава 3.2). Ключевыми словами для поиска были рак желудка (stomach cancer), лимфодиссекция (lymph node dissection), рандомизированное исследование (randomized controlled trial), систематический обзор (systematic review).

Этапы отбора рандомизированных клинических исследований и обобщающих систематических обзоров с мета-анализами первого уровня доказательности представлены в рекомендуемой для этого блок-схеме PRISMA (таблица № 19).

Этапы систематического обзора доказательной базы.



* РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

** СО – систематический обзор

При наборе первичной доказательной базы, согласно систематическому обзору Кокрейновского сообщества (Mocellin et al. 2015), под D2 лимфодиссекцией при раке желудка понимали общепринятую в мировом масштабе процедуру удаления лимфатических узлов в области чревного ствола и по ходу его ветвей - левой желудочной артерии, общей печеночной артерии и селезеночной.

Всего по результатам поиска было выявлено 12 завершенных рандомизированных исследований. При этом только в одном РКИ из Италии (Bozzetti et al.) проводилось целенаправленное сравнение результатов субтотальной резекции и гастрэктомии при выполнении D2 лимфодиссекции. В связи с недостат-

ком доказательств первого уровня авторы всех опубликованных по этой проблеме мета-анализов (Qi et al. 2016, Kong et al. 2016, Li et al. 2018) для набора необходимой мощности были вынуждены дополнительно включать в обобщающие математические расчеты еще и результаты других нерандомизированных ретроспективных первичных работ, что значительно снижало статистическую достоверность проводимых расчетов.

В рамках представленной диссертационной работы впервые было установлено, что доказательная база по этому вопросу может быть значительно расширена без потери необходимой для первого уровня доказательности достоверности. Выявлено, что сравнение результатов D1 и D2 способов лимфодиссекции отдельно для групп больных, перенесших субтотальную дистальную резекцию желудка и тотальную гастрэктомию, также представлены в семи из указанных выше 12 РКИ и могут быть суммированы в целенаправленном мета-анализе первого уровня доказательности. Два из них проведено в Италии (исследование IGCSG и Galizia et al.), по одному в Великобритании (UK MRC) и Нидерландах (DGCG), а также в Гонконге (Robertson et al.), на Тайване (Wu et al.) и в Южной Африке (Dent et al.) []. Сравнение D2 и D3(D2+) – в четырех РКИ: два в Японии (Maeta et al., Sasako et al.), по одному в Польше (Kulig et al.) и одно в рамках работы Восточноазиатской группы (Yonemura et al.).

При этом сведения о послеоперационной летальности, а также осложнениях и выживаемости (в части из них) при выполнении D2 лимфодиссекции с указанием их отдельного количества для пациентов, перенесших субтотальную резекцию желудка и гастрэктомию, имеются только в шести из них.

Таким образом, для обобщающих математических расчетов диссертационного мета-анализа была отобрана доказательная база, состоящая из семи рандомизированных исследований, практическая часть которых была проведена в течение 1983 – 2012 годов, и по результатам которых опубликовано 17 научных работ (таблица № 20).

Таблица № 20

Основные сведения о РКИ, отобранных для мета-анализа.

№	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	Тайваньское (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)

В ходе систематического обзора этой доказательной базы установлено, что при выполнении резекционных вмешательств на желудке, исследовательские группы определяли характер лимфодиссекции в рамках доказательной медицины на основании рандомизации и скрытого распределения, что позволило избежать ошибки, связанной с отбором больных (selection bias). Объем лимфодиссекции при её различных вариантах (D1, D2 и D3 способы) также строго соблюдался и контролировался. При этом международное сотрудничество позволяло хирургам проходить обучение в соответствующих клиниках и контроль за полнотой и адекватностью различных способов лимфодиссекции осуществляли хирурги-эксперты. В то же время, выбор между резекцией желудка и гастрэктомией хирурги делали не регламентировано, с учетом своих собственных предпочтений и критериев, различных для отдельных хирургических клиник в различных странах.

В рамках диссертационной работы впервые была целенаправленно суммирована информация о критериях отбора больных для субтотальной дистальной резекции желудка и тотальной гастрэктомии по данным целенаправленно отобранных рандомизированных исследований, проведенных в странах Европы и Азии. Критерии отбора больных для СДРЖ и гастрэктомии по данным отдельных РКИ представлены в таблице № 21.

Таблица № 21

Критерии выбора между резекцией желудка и гастрэктомией в РКИ.

№	Рандомизированные исследование (годы проведения)	Публикации	Критерии выбора объема резекции желудка
1	Итальянское (2006-2012)	Galizia et al. (2015)	Гастрэктомия операция выбора при D2 лимфодиссекции.
2	Итальянское (1998-2005)	Degiuli et al. (2004,2010, 2014)	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)	Bozzetti et al. (1997, 1999)	Возможность отступа 6 см от края опухоли в проксимальном направлении при резекции желудка.
4	Британское (1986-1993)	Cuschieri et al. (1996, 1999)	Дистальный рак - резекция (отступ > 2,5 см). Тело и проксимальная часть желудка - гастрэктомия.
5	Голландское (1989-1993)	Bonenkamp et al. (1992,1995,1999) Bunt et al. (1996) Hartgrink et al. (2004) Songun et al. (2010)	Возможность отступа 5 см от края опухоли в проксимальном направлении при резекции желудка.
6	Тайванское (1993-1999)	Wu et al. (2004, 2006)	Дистальный рак - резекция (отступ 3 - 5 см от края опухоли). Тело и проксимальная часть желудка - гастрэктомия.
7	Гонконгское (1987-1991)	Robertson et al. (1994)	Гастрэктомия операция выбора при D2 лимфодиссекции.

По данным таблицы № 21 при выполнении оперативных вмешательств по поводу рака желудка в представленных исследованиях, выполненных в Китае (Robertson et al. 1994) и Италии Galizia et al. 2015), хирургическая тактика определения резекционного объема при выполнении D2 формы лимфодиссекции всегда соответствовала органуносящему объему – гастрэктомии, в то время, как в пяти других РКИ объем резекции прицельно регламентирован с использованием дифференциального подхода. Британское (UK MRC, Cuschieri et al. 1996, 1999) и Тайванское (Wu et al. 2004, 2006) РКИ докладывают в выполне-

нии гастрэктомии при локализации патологии в теле и проксимальной частях желудка. При локализации рака в дистальной части желудка производилась резекция желудка с отступом более 2,5 см (Cuschieri et al.) и 3 см – 5 см (Wu et al) от границ опухоли.

При проведении рандомизированных исследований в Голландии (DGCG, Bonenkamp et al. 1995,1999 и др.), а также в Италии (Bozzetti et al. 1997, 1999) хирургии в основном учитывали возможность отступа от края опухоли в проксимальном направлении (5 см по данным Bonenkamp et al. и 6 см по данным Bozzetti et al.).

Ещё в одном исследовании IGCSG (Италия, Degiuli et al. 2004,2010, 2014) хирурги ориентировались на местные признаки поражения желудка и считали субтотальную дистальную резекцию желудка оправданной при раннем раке желудка, а также при отграниченном (Borrmann I-II типов) поражении, с границей не менее 3 см от кардии, и язвенно-инфильтративном характере роста (Borrmann III тип) с границей от кардиального отдела не менее 6 см.

Необходимо отметить, что согласно клиническим рекомендациям РФ выбор оптимального объема резекции желудка (СДРЖ или гастрэктомия) также определяется локализацией и формой рака. При грибовидной/полиповидной и блюдцеобразной (Borrmann I и II типах) формах рака отступ должен быть не менее 5 см от макроскопически визуализируемой границы опухоли и, при язвенно-инфильтративном поражении и диффузном поражении (Borrmann III - IV типов) – не менее 6 – 7 см. При невозможности соблюсти эти условия следует выполнить гастрэктомию. 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 СДРЖ и гастрэктомии.

Отобранные для диссертационного мета-анализа РКИ, согласно утвержденным ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России «Методическим рекомендациям по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Омельяновский В.В. с соавт. 2019) были оценены по критерию внутренней валидности согласно требованиям руководства Кокрейновского сообщества (Higgins J. et al. 2011, 2019).

При этом мы исходили из того, что частота встречаемости основных систематических ошибок в мировых РКИ и влияющих на это факторов в работах, оценивающих результаты различных вариантов лимфодиссекции при раке желудка, проведена экспертными группами, в том числе и экспертами Кокрейновского сообщества (Mocellin et al. 2015) ранее. В рамках диссертационного исследования была оценена внутренняя валидность только тех РКИ, которые были отобраны для обновленного диссертационной работы мета-анализа (таблица № 22).

Таблица № 22

Основные систематические ошибки отобранных РКИ.

№	Исследование (годы проведения)	способ рандомизации (ошибка отбора)	скрытое распределение (ошибка отбора)	"слепой" метод (ошибки проведения и выявления)	исключе- ние из исследо- вания (ошибка отсева)	недостаток информа- ции (выбо- рочное сообщение)
		selection bias	selection bias	performance and detection bias	attrition bias	reporting bias
1	Итальянское (2006-2012)	?	+	?	+	-
2	Итальянское (1998-2005)	+	+	?	+	-
3	Итальянское (1982-1999)	+	+	?	+	+
4	Британское (1986-1993)	+	?	?	+	-
5	Голландское (1989-1993)	+	+	+	+	+
6	Тайванское (1993-1999)	+	+	?	+	+
7	Гонконгское (1987-1991)	?	?	?	+	+

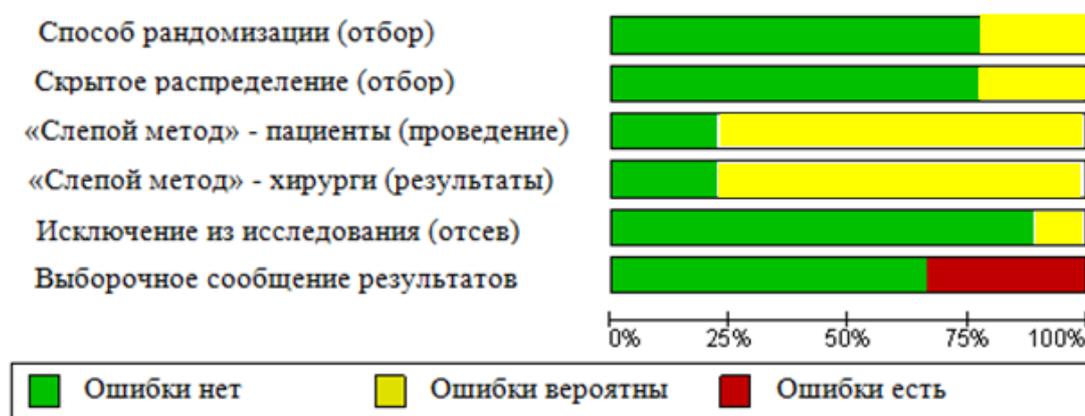
(+) – низкий риск ошибки, (?) – ошибка вероятна (недостаточно информации),
(-) – высокий риск ошибки.

В ходе критического анализа методологического качества первичных научных работ были использованы полуколичественные характеристики, согласно которым внутренняя валидность РКИ оценивается исходя из количества основных систематических ошибок. При этом вероятность ошибки бывает высокой (-), низкой (+) и вероятной (?).

Практическая реализация механизмов научной обоснованности включаемой в мета-анализ информации осуществили при помощи расчетов, проведенных в специализированной программе для создания систематического обзора и мета-анализа Rev Man 5.3. Такой подход позволил установить процентную вероятность основных систематических ошибок (таблица № 23).

Таблица № 23

Риски основных систематических ошибок в РКИ



При этом основной систематической ошибкой было выборочное сообщение результатов исследований (reporting bias), которое приводит к недостаточной информации (selecting reporting) и была отмечена в 30% наблюдений. Однако, в целом, качество доказательной базы позволяет делать достоверные выводы и рекомендации по хирургическому лечению рака желудка.

4.2 Сравнительная оценка субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии (мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований)

За нулевую гипотезу мета-анализа (null-hypothesis) было принято предположение об отсутствии различий в исходах D2 лимфодиссекции между группа-

ми больных, перенесших дистальную субтотальную резекцию желудка и гастрэктомию.

Сравнительная оценка послеоперационной летальности при гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией /субтотальной резекции желудка с D2 лимфодиссекцией проведена по результатам всех семи отобранных в ходе систематического обзора доказательной базы РКИ. Общее количество наблюдений – 1463. Летальный исход имел место у 64 из 1463 человек, что составило 4,4%.

Воронкообразный график рассеивания, используемый для определения публикационного смещения (каждый кружок на этом графике соответствует одному исследованию, отобранному для мета-анализа в ходе систематического обзора), представленный на рисунке 19, показывает умеренное смещение вправо (в сторону резекции желудка) относительно оси центральной тенденции (в основном по данным одного рандомизированного исследования). Вместе с тем выводы других РКИ других РКИ (меньшие значения по оси ординат - SE (log[RR])), данные которых имеют более мощное значение в этом мета-анализе, располагаются симметрично, что характерно для отсутствия публикационного смещения среди таких РКИ.

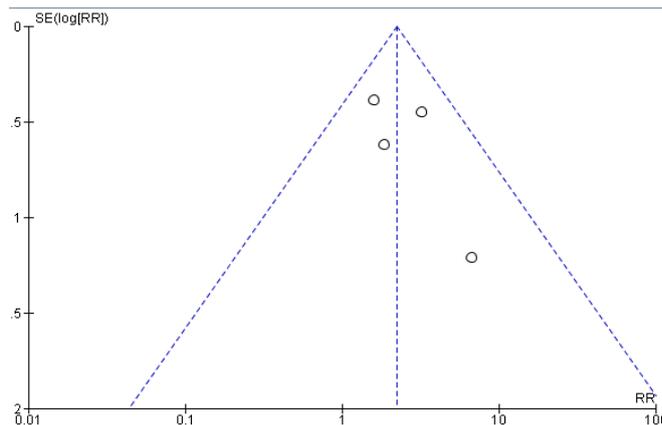


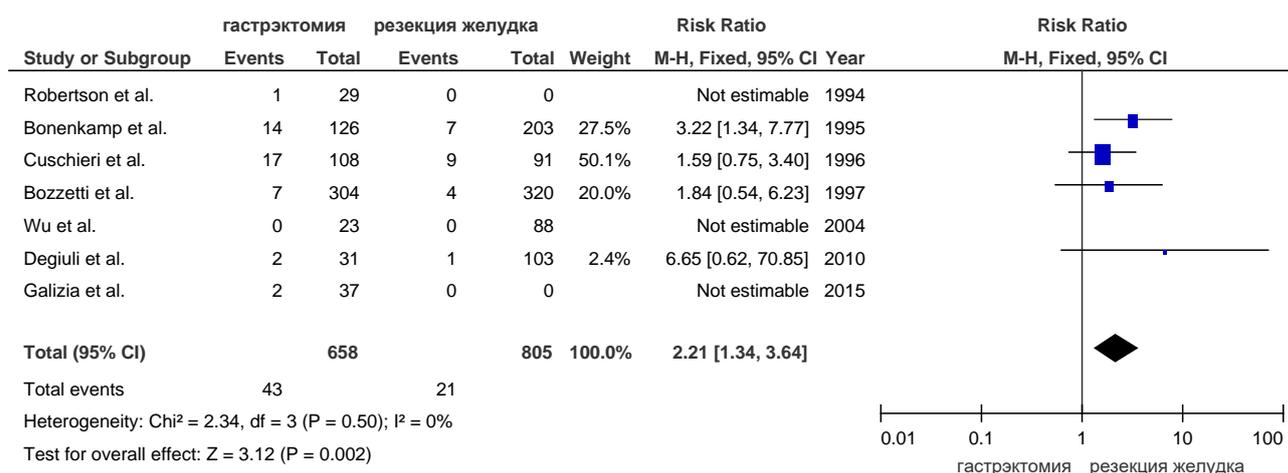
Рисунок 19. Воронкообразный график (funnel plot) для мета-анализа послеоперационной летальности

Мета-анализ послеоперационной летальности представлен в таблице № 24. В группе больных с резекцией желудка летальность составила 2,6% (n=21 из 805), в группе с гастрэктомией – 6,5% (n=43 из 658). Значение величины эф-

фекта (ОР) составило 2,21, что исключает нулевую гипотезу и, исходя из правил интерпретаций этого показателя, указывает на имеющиеся достоверные (95% ДИ 1,34 - 3,64, $p=0,002$) различия между группами сравнения.

Таблица № 24

Мета-анализ послеоперационной летальности.



Мета-анализ частоты встречаемости послеоперационных осложнений рассчитан по сведениям, представленным только в пяти из семи отобранных РКИ. На воронкообразном графике (рисунок 20) имеется некоторое смещение, однако для статистического параметра относительного риска (RR) эта асимметрия может соотноситься со стандартной ошибкой.

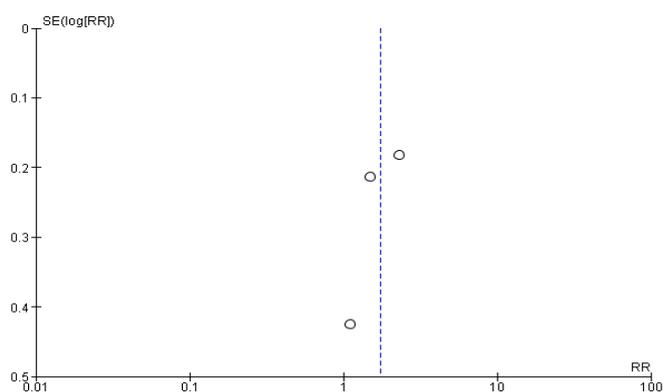


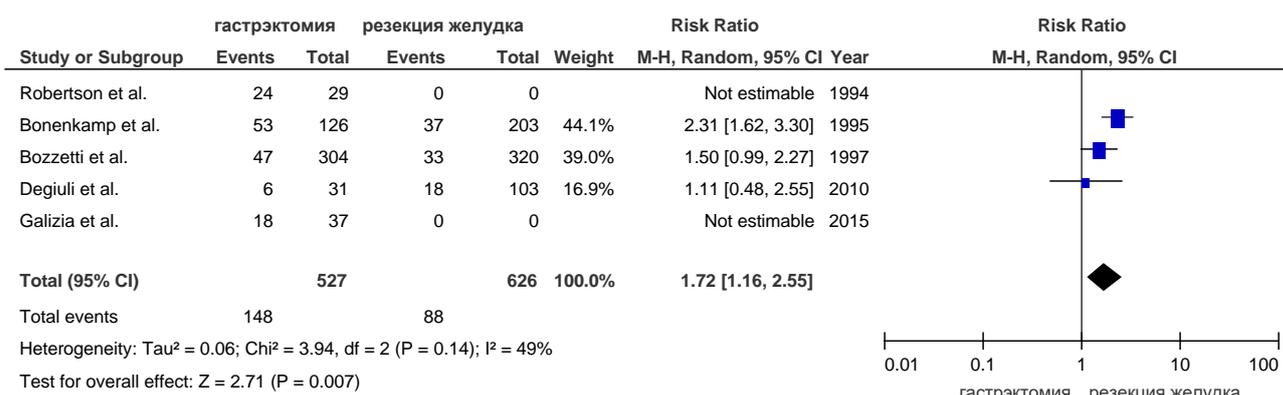
Рисунок 20. Воронкообразный график (funnel plot) для общего количества послеоперационных осложнений

Суммарная статистика (таблица № 25) показывает что осложнения после D2 лимфодиссекции и субтотальной резекцией желудка имеют место в 14%

(n=88 из 628), после гастрэктомии – в 28% (n=148 из 527) наблюдений. Расчетные значения ОР –1,72, 95% ДИ – 1,16-2,55 и p=0,007 подтверждают значимость определяемых различий.

Таблица № 25

Мета-анализ встречаемости послеоперационных осложнений.



По данным отобранных для мета-анализа РКИ несостоятельность анастомозов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов, перенесших D2 лимфодиссекцию, варьирует в пределах от 0% - 13% (таблица № 26).

Таблица № 26

Частоты встречаемости несостоятельности анастомозов ЖКТ.

№	Исследование (годы проведения)	Частота несостоятельности анастомозов ЖКТ, после операций с D2 лимфодиссекцией
1	Итальянское (2006-2012)	5,4%
2	Итальянское (1998-2005)	0%
3	Итальянское (1982-1993)	1,7%
3	Британское (1986-1993)	13%
4	Голландское (1989-1993)	9%
5	Тайванское (1993-1999)	4,5%
6	Гонконгское (1987-1991)	10%

Раздельные данные о несостоятельности гастроэнтеро- и эзофагоэнтеро-анастомозов представлены в пяти РКИ. На представленном (рисунок № 21, стр. 89) воронкообразном графике наблюдается некоторое смещение относительно оси центральной тенденции, что указывает на незначительное публикационное смещение.

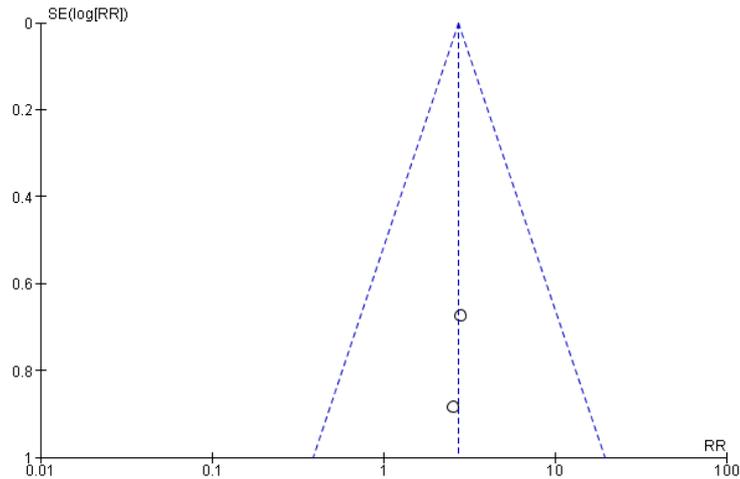


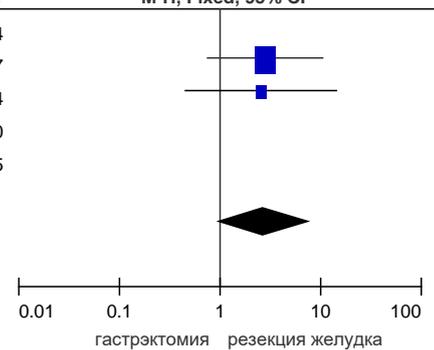
Рисунок 21. Воронкообразный график (funnel plot) для несостоятельности анастомозов в послеоперационном периоде

Вместе с тем, объединить эти сведения в рамках мета-анализа проблематично в связи с малой частотой встречаемости этого осложнения (таблица № 27). Результаты обобщающих математических расчетов (ОР - 2,73, 95% ДИ 0,94 - 7,89, $p=0,06$) не позволяют подтвердить значимость определяемых различий.

Таблица № 27

Мета-анализ несостоятельности анастомозов ЖКТ.

Study or Subgroup	гастрэктомия		резекция желудка		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	Year		
Robertson et al.	3	29	0	0		Not estimable	1994		
Bozzetti et al.	8	304	3	320	70.2%	2.81 [0.75, 10.48]	1997		
Wu et al.	2	23	3	88	29.8%	2.55 [0.45, 14.38]	2004		
Degiuli et al.	0	31	0	103		Not estimable	2010		
Galizia et al.	2	37	0	0		Not estimable	2015		
Total (95% CI)		424		511	100.0%	2.73 [0.94, 7.89]			
Total events	15		6						
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.01$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.93$); $I^2 = 0\%$									
Test for overall effect: $Z = 1.85$ ($P = 0.06$)									



Сведения относительно пятилетней общей выживаемости (OS – overall survival), основному отдаленному показателю, оцениваемому в доказательных работах, имеются в трех РКИ (Robertson et al. 1994, Bozzetti et al. 1999 и Vonenkamp et al. 1999). Обобщающие математические расчеты мета-анализа

возможны только по результатам двух из них (Bozzetti et al. 1999 и Bonenkamp et al. 1999).

Воронкообразный график (funnel plot), представленный на рисунке 22 не показал значительной асимметрии относительно оси центральной тенденции, указывающих на наличие публикационного смещения.

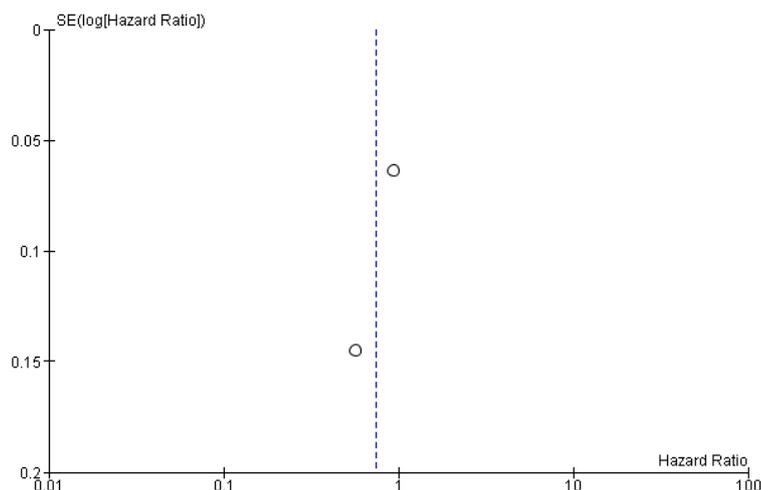


Рисунок 22. Воронкообразный график (funnel plot) сравнения пятилетней выживаемости

Основным статистическим критерием, используемым в мета-анализе для определения различий по степени выживаемости, является отношение (коэффициент) угроз (HR). С помощью калькулятора программы RevMan 5.3 были проведены дополнительные расчеты по времени наступления до события для получения логарифмированного значения отношения угроз ($\log [\text{Hazard Ratio}]$), которые необходимы для мета-анализа пятилетней выживаемости. В таблице № 29 (стр. 91) представлены значения отношения угроз (графа Hazard Ratio), логарифмированное значение отношения угроз ($\log [\text{Hazard Ratio}]$) и стандартной ошибки отношения угроз (ячейка SE – Standart Error) для исследования Bozzetti et al. (1999).

Таблица № 29

Расчеты отношения угроз (HR) для исследования Bozzetti et al. (1999).

Parameter	Value
log[Hazard Ratio]	-0.0621
SE	0.0636
Hazard Ratio	0.9398
Variance	0.0040
log[CI Start]	-0.1868
log[CI End]	0.0626
CI Start	0.8296
CI End	1.0646
Z	-0.9764
P value	0.3289
Confidence Interval	95%

*Hazard Ratio – отношений угроз, log [Hazard Ratio] - логарифмированное отношение угроз, SE – стандартная ошибка

В таблице № 30 даны расчетные показатели значений (для сравнения гастрэктомия/резекция желудка) отношения угроз (графа Hazard Ratio), логарифмированного значения отношения угроз (log [Hazard Ratio]) и стандартной ошибки отношения угроз (ячейка SE – Standart Error) для Голландского исследования (по данным Vonenkamp et al. 1999).

Таблица № 30

Расчеты отношения угроз (HR) для исследования Vonenkamp et al. (1999).

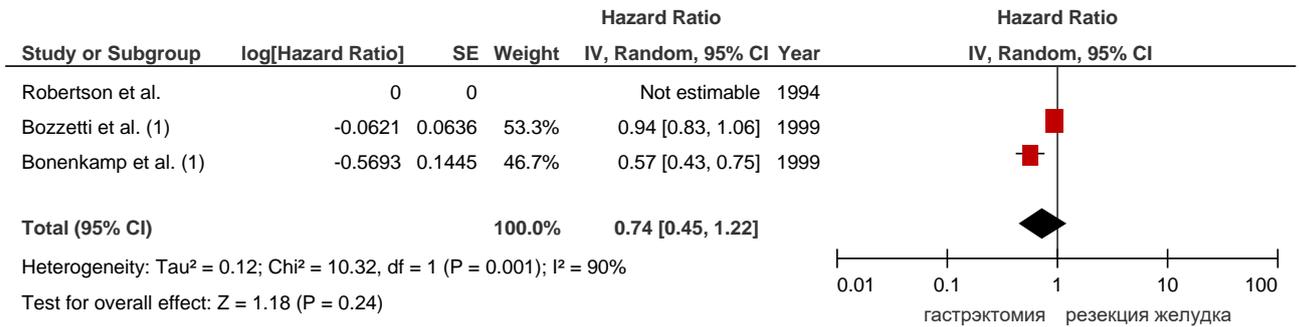
Parameter	Value
log[Hazard Ratio]	-0.5693
SE	0.1445
Hazard Ratio	0.5659
Variance	0.0209
log[CI Start]	-0.8525
log[CI End]	-0.2861
CI Start	0.4263
CI End	0.7512
Z	-3.9398
P value	0.0001
Confidence Interval	95%

*Hazard Ratio – отношений угроз, log [Hazard Ratio] - логарифмированное отношение угроз, SE – стандартная ошибка

Все эти показатели использованы при основных математических расчетах мета-анализа пятилетней выживаемости (таблица № 31) в ходе которых был использован общий метод обратной дисперсии (англ. Generic inverse variance).

Таблица № 31

Мета-анализ общей пятилетней выживаемости.



Расчет общей пятилетней выживаемости (OS) проведен по данным 938 клинических наблюдений (516 пациентов перенесли резекцию желудка, 422 – гастрэктомию). Простая суммарная статистика показывает, что общая выживаемость (OS) за пять лет составила 56,7% (n=532 из 938). При этом после резекции желудка пятилетняя общая выживаемость составила 60,8% (n=314 из 516), после гастрэктомии – 51,6% (n=218 из 422). Значение величины эффекта (ES) мета-анализа с учетом логрангового критерия по отношению угроз (HR), равное 0,74, указывает на то, что общая пятилетняя выживаемость (OS) после гастрэктомии меньше, чем после резекции желудка. Однако границы 95% доверительного интервала (CI) в пределах 0,45-1,22 и статистического критерия p=0,24 не подтверждают значимость различий.

4.3 Технические аспекты и эффективность субтотальной дистальной резекции желудка и гастрэктомии по результатам собственных клинических наблюдений

Эффективность (effectiveness) является характеристикой определяющей насколько тот или иной метод лечения выполняет свою задачу в обычных условиях клинической практики (Омельяновский с соавт. 2019). В диссертационной работе эффективность резекционных операций на желудке оценена по результатам лечения 607 пациентов (СДРЖ – 346 операций, гастрэктомия – 261 операция).

Необходимо отметить, что как по данным рандомизированных исследований, так и согласно отечественным клиническим реконструктивный этап ор-

гановыносящих операции на желудке является менее стандартизированным, что определяет необходимость детальной оценки технических особенностей выполнения этого этапа операции по результатам собственных наблюдений.

С 2012 года по 2017 год, после субтотальной дистальной резекции, мы выполняли реконструктивный этап с формированием гастроэнтероанастомоза в модификации Гофмейстера-Финстерера (рисунок 23).

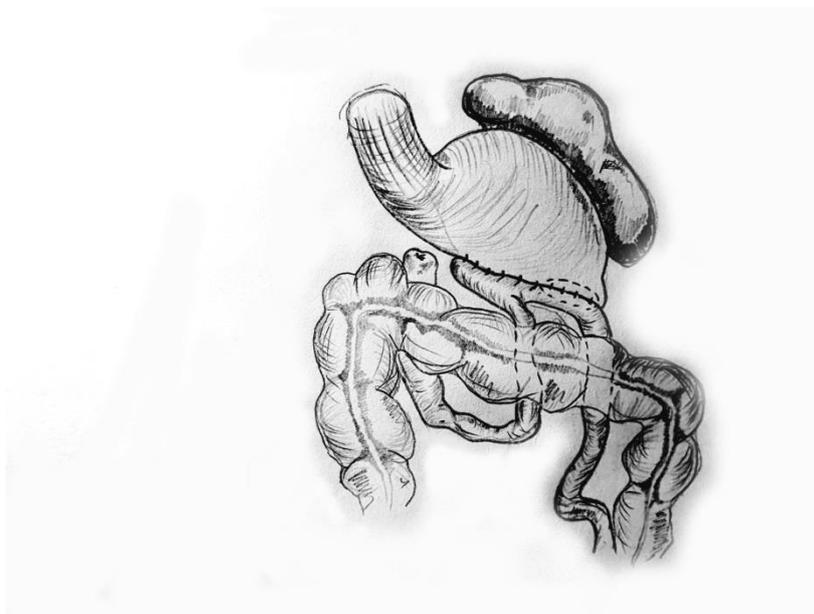


Рисунок 23. Субтотальная дистальная резекция желудка в модификации Гофмейстера-Финстерера

При данном варианте резекции выполняется частичное ремоделирование малой кривизны, полностью резецированной тотчас у Z- линии пищевода. Выполняется лимфодиссекция малой кривизны, кардиоэзофагеальной зоны с визуализацией блуждающих нервов «en block». Граница резекции по большой кривизне соответствует проекции ворот селезенки. На стенку желудка в данной области накладывали прямой зажим в косом направлении с учетом того, чтобы ширина формируемого анастомоза не превышала 3,5 – 4,0 см протяженности. Стенка желудка рассекается. Выполняется ваготомия и проведение толстого зонда в просвет желудка. Непересеченный сегмент стенки желудка прошивается аппаратом УО- 60 и отсекается. Укрытие аппаратного шва выполняли узло-

выми серозными швами. Латеральнее *arteria colica sinistra* в проекции аваскулярной области выполняли доступ посредством рассечения мезоколон на для позадиободочной укладки петель тощей кишки. Приводящий отрезок тощей кишки подшивается узловыми швами к вновь сформированной малой кривизне культи желудка по антирефлюксной методике. Непосредственно желудочно-кишечное соустье выполняли двурядным узловым методом.

Начиная с 2018 года мы полностью отказались от методики формирования двурядных анастомозов, отдавая предпочтение непрерывным однорядным гастроеюнальным и анастомозу Брауна. Перитонезацию вновь сформированной малой кривизны осуществляли непрерывным обвивным швом. Таким образом, с переходом на технику минимизации реконструктивного компонента посредством использования непрерывного однорядного восстановления, дополненного формированием анастомоза бок в бок по задней стенке желудка, стали отмечать более редкие анастомозиты и, как следствие сведение к минимуму полной задержки, либо затруднения эвакуации из культи желудка (таблица № 32).

Таблица № 32

Частота анастомозитов после различных вариантов реконструкции ЖКТ.

Реконструктивный этап СДРЖ	Число наблюдений n= 346	
	Абсолютное (n)	Процент осложнений %
Двурядные «конец в бок»	n=191	8,4% (n=16)
Однорядные «бок в бок»	n=155	4,5% (n=7)

Также, с 2018 года начали применять восстановительный этап с техническим компонентом согласно методу Бальфура. При данной технике петлю тощей кишки в 35-40 см от связки Трейца перекидывали впереди либо позади ободочной кишки. Данный расчет осуществляли в зависимости от риска лимфопрогрессирования процесса в забрюшинные и мезотериальные лимфоузлы с возможностью стенозирования просвета петель тощей кишки анастомоза.

Техника формирования анастомоза “бок в бок” не отличалась от описанной ранее. С желудком сшивали отводящий фрагмент кишечной петли в изоперистальтическом положении. Протяженность просвета анастомоза в среднем со-

ставляла 1.5 см. Отступая 20 см ниже желудочно-кишечного анастомоза формировали межкишечное соустье Брауна “бок в бок” однорядным непрерывным швом. Предупреждая нарушение эвакуаторных функций, стенку кишки рассекали по периметру брыжеечного краю во избежание возможность перегиба и ротации кишки (рисунок 24).

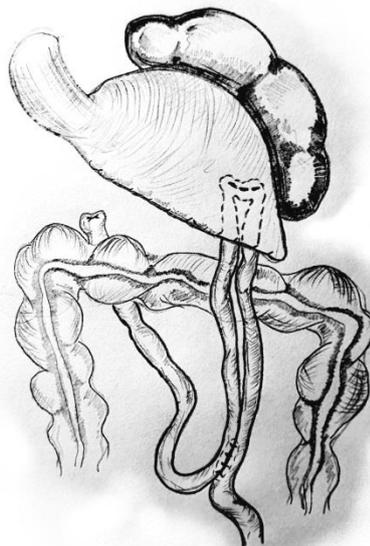


Рисунок 24. Субтотальная дистальная резекция желудка в модификации Бальфура

В качестве примера применения однорядного анастомоза приводим клиническое наблюдение.

Пациент Ч., 69 лет госпитализирован в отделение хирургических методов лечения ГБУЗ ВОКОД в плановом порядке 24.10.19.решением междисциплинарного консилиума с направительным диагнозом ЗНО антрального отдела желудка. T2N0M0. St «I».

Сопутствующая патология: ИБС. Кардиосклероз H 0-1.Сахарный диабет 2 тип.

Диагноз выставлен на основании следующих методов исследования. По данным ЭГДС пищевод проходим. Кардия смыкается. В желудке просвет расправляется. При осмотре визуализируется опухолевое полиповидное образование антрального отдела желудка, локализованное по большой кривизне 2,0 x 1,5 см. Взята биопсия.

По данным рентгенологического исследования желудка в антральном отделе по большой кривизне определяется экзофитное образование до 2 см в d, не затрудняющее пассаж.

Опухоль верифицирована гистологически как высокодифференцированная аденокарцинома.

При поступлении предъявлял жалобы на умеренные боли после приема пищи.

Состояние при поступлении оценивалось как относительно удовлетворительное. Поставлен диагноз: ЗНО тела желудка T2N0M0. St «I».

ИБС. Кардиосклероз Н 0-1. Сахарный диабет 2 тип.

Проводилась однодневная предоперационная подготовка с минимальной нагрузкой. Профилактика тромбоэмболических нарушений. Превентивная антибиотикопрофилактика. Диетические рекомендации.

25.10.19. выполнена операция: чрезбрюшинная субтотальная дистальная резекция желудка с D 2 лимфодиссекцией по Бальфуру.

Выполнена верхнесрединная лапаротомия, при ревизии отдаленных метастазов не выявлено. Постановка тонкого назогастрального зонда для декомпрессии. В антральном отделе желудка по большой кривизне мануально определяется опухолевое образование 2 x 1,5 см. Оперативная тактика согласно выбранному объему. Мобилизован желудок с удалением сальников, с перевязкой всех желудочных артерий за исключением коротких по большой кривизне. Выполнена лимфодиссекция кардиоэзофагеальной, зоны чревной трифуркации и печеночно- двенадцатиперстной связки. Двенадцатиперстная кишка пересечена с помощью ушивающего аппарата УО-40, укрыта кисетным швом. Желудок пересечен с использование УО- 90. Механический шов укрыт непрерывным однорядным обвивным швом. Границы резекции отправлены на срочное морфоисследование. Данных за наличие опухолевого субстрата не выявлено. Отступив от связки Трейца 40 см, сформировано межкишечное соустье ондорядным непрерывным швом. Впередибодочно выполнен гастроэнттероанастомоз по аналогичной методике на задней стенке желудка в проекции ворот селезенки. Удаление назогастрального зонда. Перитонеальный выпот осушен, дренирование брюшной полости не выполняется. Тщательный гемостаз. Послойное ушивание раны.

Послеоперационное нахождение в условиях реанимации в течение 1 суток. Проводилась консервативная терапия. 26.10.2019 года больной переведен в условия профильного отделения. Терапия в прежнем объеме. Постоянная активизация больного.

При контрольном Ro-исследовании от 28.10.2019 года анастомоз состоятелен, эвакуация контраста своевременная в отводящую петлю. Петли кишки не расширены. Разрешено питание «per os» жидкой пищей с нормализацией суточного объема в течение 3 суток.

По данным гистологического исследования от 31.10.2019 г.: опухоль желудка представлена низкодифференцированной аденокарциномой с инвазией мышечного слоя стенки

желудка. В лимфоузлах опухолевых клеток не обнаружено. pT2N0M0. St «I». Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений.

01.11.2019 года выписан в удовлетворительном состоянии с выполнением дальнейших рекомендаций в условиях Реабилитационного центра ГБУЗ ВОКОД. Наблюдение по основному заболеванию с регламентом согласно стадии опухолевого процесса. Тактика согласована на междисциплинарном консилиуме.

Используя модификацию Roux, формировали впередиободочный гастроэнтеральный анастомоз с мобилизованной по Ру петлей тощей кишки (рисунок 25).

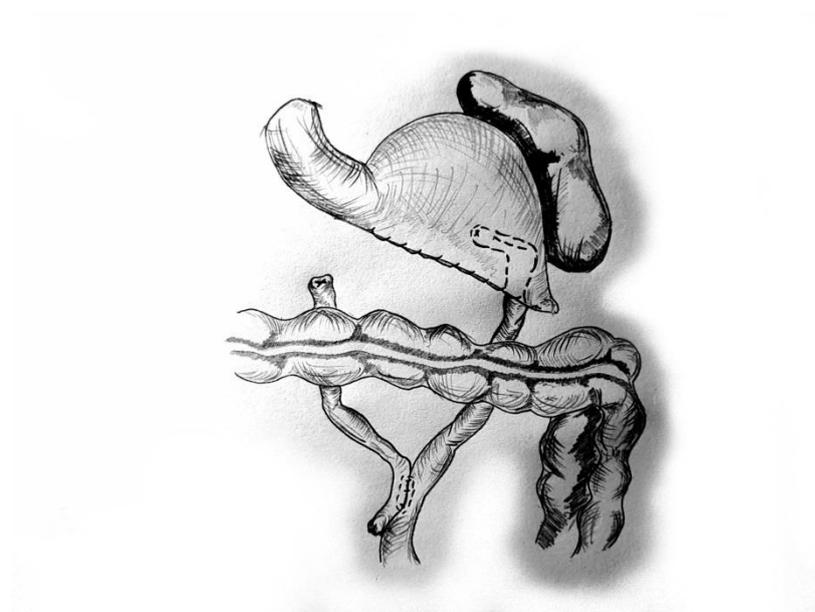


Рисунок 25. Субтотальная дистальная резекция желудка в модификации Roux

Техника данного реконструктивного этапа заключалась в изоляции содержимого приводящего сегмента тонкой кишки посредством пересечения целостности ее просвета и двустороннего ушивания аппаратом УО- 40 с погружением маргинальных швов в кисеты с отступом от интраперитонеального участка кишки 20 см по бессосудистому участку. Формирование анастомоза между культей желудка и приводящей петлей тощей кишки выполняли с минимальным отступом от терминального конца. Отступ для формирования межкишечного анасто-

моза составлял 45-50 см. Целостность брыжейки тощей кишки при необходимости восстанавливали узловыми швами

Эзофаго-еюноанастомоз мы формируем по методике “конец в бок” методом проф. Давыдова М.И. (рисунок 26).

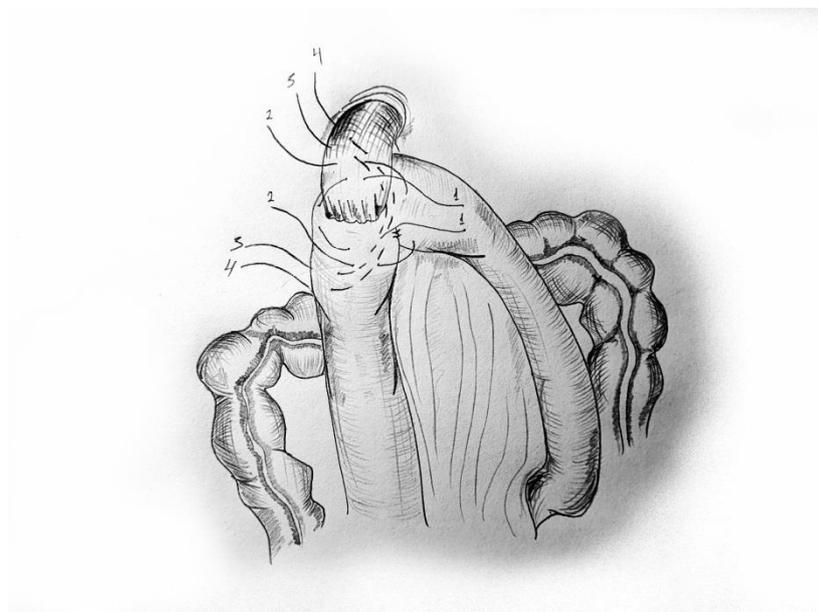


Рисунок 26. Формирование эзофагоэнтероанастомоза способом М. И. Давыдова

Мобилизация пищевода осуществлялась на 5 см выше уровня его резекции. Предварительно на стенку накладывался пищеводный зажим проксимальнее на 2 см от предполагаемой границы резекции. Пересечение его осуществляли послойно, строго соблюдая правило одномоментного рассечения мышечно-подслизистого слоя с целью реализации адекватности пластинчатого компонента мышечной трубки, слизистая пищевода пересекалась с отступом 0,5 см по периметру.

С отступом 1 см от терминального края мышечного цилиндра пересекаем слизистую оболочку. Первый ряд удерживающих швов осуществляем тремя последующими узловыми швами в косом направлении относительно поперечного сечения тонкой кишки с захватом адвентиции до подслизистого слоя кишки и

мышечного пищевода. Следующим этапом формируем 4- 5 швов между стенкой кишки и пищевода.

Далее 4 швами формировали переднюю губу анастомоза. После создания внутреннего периметра анастомоза проводили толстый желудочный зонд для профилактики стенозирования последнего. Формирование завершающего этапа реконструкции начинали с формирования шпоры брыжеечного края тонкой кишки. Соустье и прилегающую к нему часть пищевода погружали 5 узловыми серозно-мышечными швами по выбранной методике. Анастомоз Брауна выполняли типично непрерывным методом. В дальнейшем осуществлялось проведение тонкого зонда в отводящую петлю кишки за межкишечное соустье с адекватным отступом для раннего зондового питания больных.

Начиная с 2017 года поэтапно стали использовать непрерывный обвивной шов задней губы анастомоза, постепенно заменяя данную методику непрерывным обвивным швом монофиламентной нитью по периметру.

С антирефлюксной целью у молодых пациентов выполняли U-образное отключение приводящего сегмента тощей кишки по Roux при формировании пищеводно-кишечного соустья. При дефиците пластинчатого материала брыжейки тощей кишки для транспозиции ее и формирования высоких анастомозов с целью профилактики несостоятельности мы выполняли мобилизацию кишки. С этой целью мы пересекали один или два тонкокишечных радиальных сосуда. Детальное исследование анатомии сосудистого компонента кишки осуществляли посредством визуализации в боковом свете, при необходимости дополнительно выполняли пробы с минимизацией трофики посредством пережатия питающих сосудов. Приводящий сегмент тощей кишки оставляли максимально коротким с учетом его функционального значения, заключающегося в укрытии передне-боковых швов внутреннего ряда пищеводно-кишечного соустья. Межкишечный анастомоз Брауна формировали с отступом 45- 50 см однорядным непрерывным швом “бок в бок”.

В случаях недостаточности пластинчатого материала стенки тощей кишки формировали собственный анастомоз по принципу «кулисной методики» (рисунок 27).

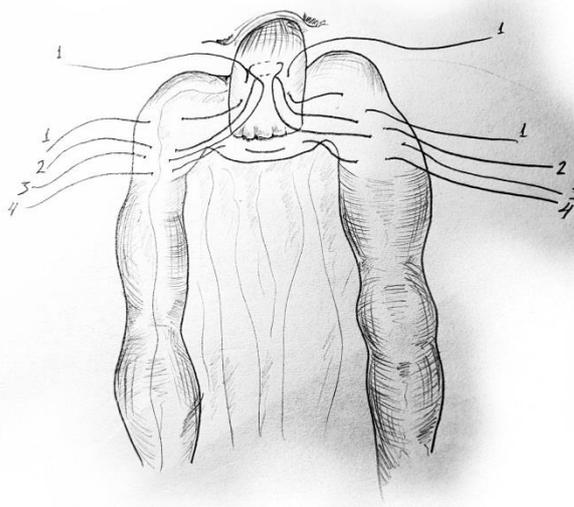


Рисунок 27. Методика выполнения эзофаго-еюнального анастомоза при недостатке пластического материала по собственной методике

Техническая особенность выполнения предложенной реконструкции заключалась в выполнении 4-5 серозно-мышечных узловых швов между задней стенкой резецированного пищевода и контрлатеральным краем горизонтально расположенной петли тонкой кишки относительно собственной брыжейки по типу «конец в бок».

Используя описанный технический прием, мы максимально сэкономили сводимые ткани, минимизируя тракцию. Длина «свободного» сегмента пищевода составляла в среднем 1,0 – 1,5 см после формирования швов. Дальнейшая техника формирования внутренних швов анастомоза не отличалась от описанной ранее. Укрытие первого ряда передней губы анастомоза осуществляли путем формирования двух либо четырех поддерживающих боковых швов. Медиальный сегмент анастомоза урывали дополнительными тремя серозно-мышечными

швами с поочерёдным прошиванием приводящей, отводящего петель кишки и пищевода по «кулисной методике».

По результатам собственных клинических наблюдений, после плановых операций, общая послеоперационная летальность после СДРЖ и гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией составила 4,1% (n=25 из 607). Основные причины летальных исходов после резекционных органовыносящих операций на желудке в собственных клинических наблюдениях приведены в таблице № 33.

Таблица № 33

Причины летальных исходов после СДРЖ и гастрэктомии.

Причина летального исхода	Количество больных	
	Абсолютное (n)	%
ТЭЛА	n=5	20%
Острый инфаркт миокарда	n=6	24%
Острое нарушение мозгового кровообращения	n=2	8%
Панкреонекроз	n=3	12%
Гнойная интоксикация (несостоятельность анастомозов, перитонит, абсцессы брюшной полости)	n=7	28%
Полиорганная недостаточность	n=2	8%
Всего:	25	100%

Оценка причин летальных исходов показала, что в структуре причин летальных исходов преобладали все состояния, обуславливающие явления интоксикационного синдрома (несостоятельность анастомозов, перитонит, абсцессы брюшной полости). У трети больных летальные исходы были обусловлены сердечно-сосудистой патологией и развитием остро инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. У пятой части больных развилась ТЭЛА. Кроме того, установлено (таблица № 34, стр. 102), что основная часть (76%, n=19 из 25) летальных исходов имеет место в группе больных пожилого и старческого возраста.

Таблица № 34

Летальные исходы в различных возрастных группах

Возраст	Число наблюдений
---------	------------------

	Абсолютное (n)	%
Менее 60	n=6	24%
60-74 года	n=17	68%
75-90 лет	n=2	8%
Всего	n=25	100%

При подгруппном анализе собственных клинических наблюдений, летальность после СДРЖ составила 3,2% (n=11 из 346), после гастрэктомии – 5,4% (n=14 из 261). Для определения статистической значимости различий в группе больных оперированных в рамках диссертационного исследования (все больные были оперированы в ВолгОКОД), мы определяли значения отношения шансов – ОШ. При этом с учетом планируемого в дальнейшем определения величины различий между действенностью и эффективностью, достоверность различий по отношению шансов также подтверждалось перерасчетом отношения шансов (OR) в показатели относительного риска (RR).

Основываясь на расчетах в программе RevMan 5.3 было установлено, что летальность после СДРЖ и гастрэктомии в собственной когорте больных не различалась, что не совпадает с результатами мета-анализа (глава № 3), в котором эти различия были статистически достоверными. Несмотря на то, что ОШ – 1,7262 указывает, что вероятность летального исхода несколько выше после гастрэктомии, чем после СДРЖ, широкие границы 95% доверительного интервала, с захватом единицы (0,7705 – 3,8672) и показатель уровня значимости различий (p=0,1847) указывают, что эти различия статистически не значимы. Эти же различия также были статистически не значимы и при определении относительного риска (относительный риск RR – 1,6872, 95% доверительный интервал 95% CI – 0,7787 – 3,6556, P value – 0,1848).

Нами также проведен хронологический анализ показателя послеоперационной летальности после субтотальной дистальной резекции желудка и после гастрэктомии в период 2012 -2019 годов.

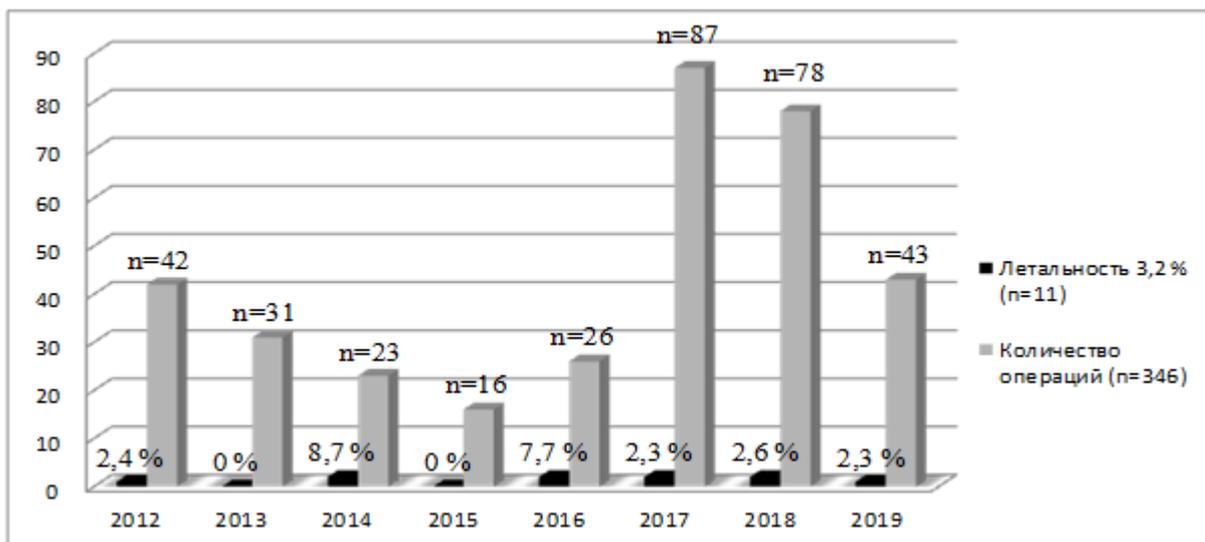


Рисунок 28. Хронологический анализ послеоперационной летальности после СДРЖ (собственные наблюдения)

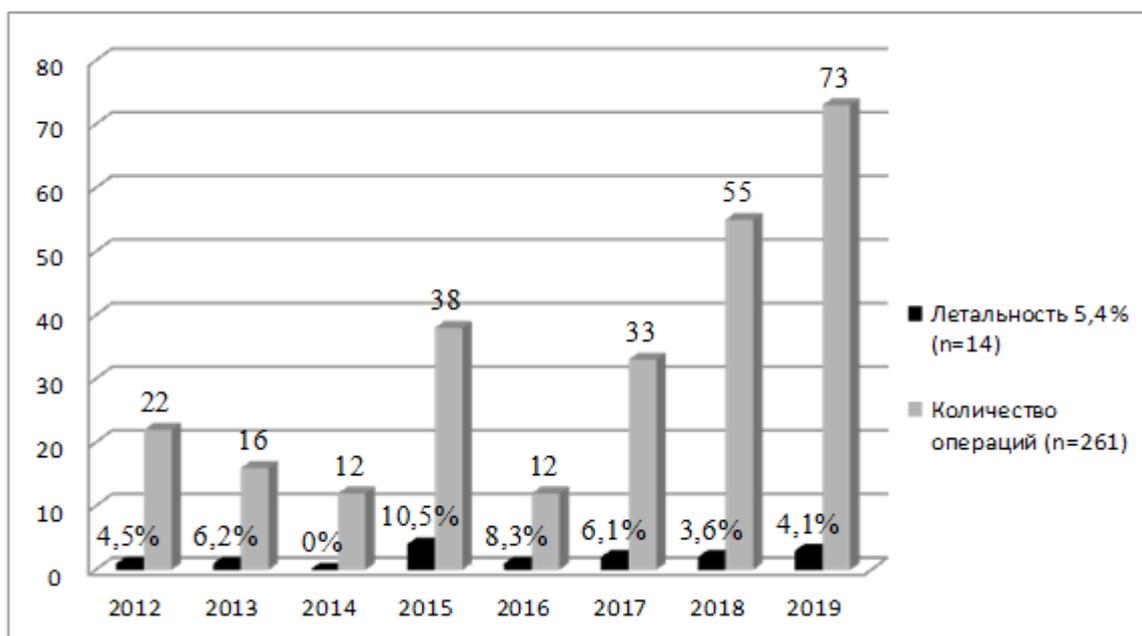


Рисунок 29. Хронологический анализ послеоперационной летальности после гастрэктомии (собственные наблюдения)

После СДРЖ общая летальность варьирует по годам от 0% до 8,7% (рисунок 28, стр. 103), после гастрэктомии в пределах 0% - 10,5% (рисунок 29, стр. 103).

Общая частота встречаемости послеоперационных осложнений по результатам анализа собственных наблюдений составила 8,3% (n=53 из 607). При

этом в 4% (n=24 из 607) характер послеоперационных осложнений был такой, что их коррекция потребовала выполнение повторных оперативных вмешательств.

При подгруппном анализе у больных после СДРЖ частота встречаемости послеоперационных осложнений составила 7,5% (n=26 из 346), после гастрэктомии – 10,3% (n=27 из 261). Магнитуда различий между этими подгруппами была незначительна (отношение шансов OR – 1,4201) и определение значимости этих различий, в отличие от результатов мета-анализа (глава № 3), не подтвердила их статистическую достоверность. Границы доверительного интервала включали в себя единицу (95% CI – 0,8077 – 2,4969), показатель уровня значимости различий был больше 0,05 (P value – 0,2232).

Также не было выявлено значимых различий при трансформации значения отношения шансов (OR) в показатель относительного риска (RR) (относительный риск RR – 1,3767, 95% доверительный интервал 0,8234 – 2,3017, p – 0,2229).

Хронологический анализ (2012 – 2019 гг.) показателя частоты послеоперационных осложнений после субтотальной дистальной резекции желудка и после гастрэктомии, позволил установить, что после СДРЖ частота осложнений варьирует по годам от 4,6% до 18,7% (рисунок 30, стр. 105), после гастрэктомии в пределах 5,4% - 18,7% (рисунок 31, стр. 105).

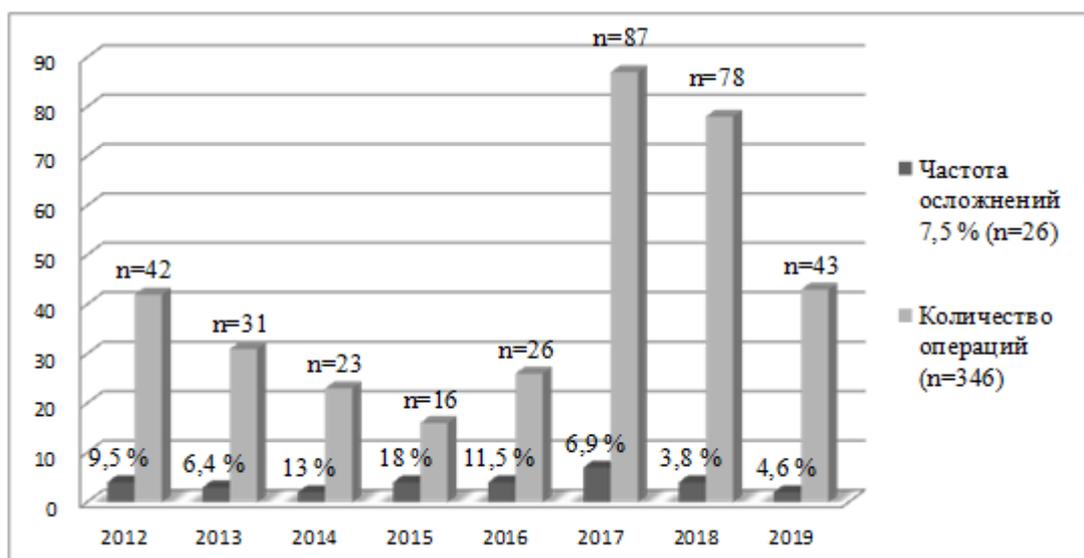


Рисунок 30. Хронологический анализ частоты осложнений после СДРЖ

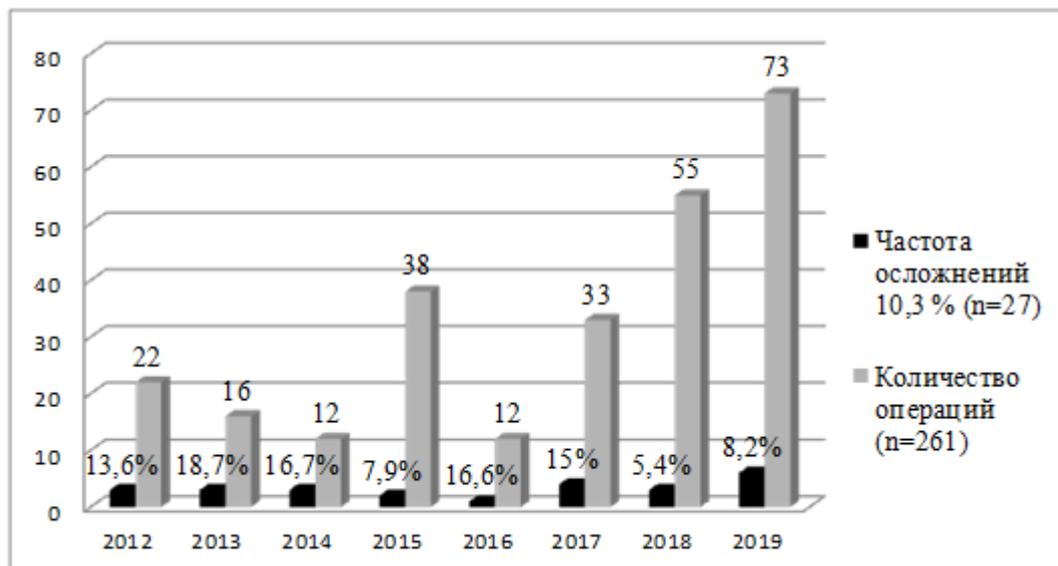


Рисунок 31. Хронологический анализ частоты осложнений после гастрэктомии

Особенности дизайна исследования позволили также провести изучение частоты встречаемости послеоперационных осложнений в рамках стандартизированного подхода с использованием общепринятой в мировой практике градации осложнений по Clavien-Dindo (2004). Количество осложнений, коррелирующее от уровня их тяжести по шкале Clavien-Dindo (2004) представлено в таблице № 35 (стр. 106).

Таблица № 35

Степень тяжести и количество послеоперационных осложнений.

Характер осложнений	Степень по Clavien-Dindo	Абсолютное число (n)	%
Общехирургические осложнения – 4% (n=24 из 607)			
Раневые осложнения	степень I-III	n=6	11,3%
Флеботромбоз	степень II	n=1	1,9%
ОНМК	степень IVa	n=3	5,7%
ОИМ	степень IVa	n=8	15,1%
ТЭЛА	степень IVa	n=5	9,4%
Декомпенсация сопутствующей патологии	степень IVa	n=1	1,9%
Интраабдоминальные осложнения – 4,8% (n=29 из 607)			
Объемные образования брюшной полости	степень II-III	n=2	3,8%
Внутрибрюшное кровотечение	степень III	n=4	7,5%
Острый панкреатит	степень II - IIIb	n=4	7,5%
Несостоятельность анастомоза	степень III	n=19	35,8%
Всего		n=53	100%

Согласно шкале Clavien-Dindo большая часть осложнений (4,8%, n=29 из 607) соответствовало I-II степени. Осложнения III-IV степеней, требующие выполнения повторных инвазивных вмешательств отмечены в 4% (n=24 из 607) наблюдений.

При этом после гастрэктомии несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза была отмечена в 4,9% (n=13 из 261) случаев, анастомозов после резекции желудка – в 1,7% (n=6 из 346). Проведенные математические расчеты в программе RevMan показывают статистическую достоверность и значительную степень определяемых различий: отношение шансов (OR) – 2,9704, 95% доверительный интервал (95% CI) – 1,1136 – 7,9332, уровень значимости P value – 0,0296). Эти же различия подтверждаются и при перерасчете отношения шансов (OR) в показатель относительного риска (относительный риск RR – 2,8723, 95% доверительный интервал 95% CI – 1,1065 – 7,4559, p<0,0302).

Также было установлено, что частота релапаротомий в общей когорте больных составила 1,9% (n=12 из 607). При этом вероятность релапаротомии после резекции желудка (1,7%, n=6 из 346) и после гастрэктомии (2,3%, n=6 из 231) статистически не различалась ни по отношению шансов – 1,333, (95% ДИ 0,4325 – 4,1823, p= 0,6219), ни после перерасчета с учетом вероятности относительного риска (OR – 1,3257, 95% ДИ 0,4325 – 4,0635 p=0,6218).

Для оценки общей пятилетней выживаемости, по результатам лечения пациентов в Волгоградском областном онкологическом диспансере, нами были использованы результаты ранее выполненных исследований, когда торакоабдоминальным отделением и кафедрой онкологии ВолГМУ заведовал д.м.н., проф. Хвастунов Р.А. Необходимо отметить, что «технические» аспекты выполнения резекционных вмешательств и D2 варианта лимфодиссекции существенным образом не отличались от таковых в настоящее время. Согласно представленным данным (Хвастунов Р.А. 2007) показатель общей пятилетней выживаемости был изучен у 100 из 136 участников исследования после СДРЖ и гастрэктомии, т.е., по различным причинам, 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). При этом было выявлено, что общая пятилетняя выживаемость коррелирует со степень инвазии стенки желудка и его объема резекции. При T1, после СДРЖ, общая пятилетняя выживаемость была равна 86,9%, после гастрэктомии 88,2%. При T2 экзофитной форме и локализации рака в дистальной трети органа общая пятилетняя выживаемость после СДРЖ составила 84,2%, при инфильтративной форме – 64,9%. При расположении рака в теле желудка общая пятилетняя выживаемость после СДРЖ была 69,8%, после гастрэктомии 85,7%. При трансмуральных опухолях дистальной локализации общая пятилетняя выживаемость после СДРЖ составила 44,3%, после гастрэктомии – 69%. При расположении в теле желудка общая пятилетняя выживаемость после СДРЖ была 50 %, после гастрэктомии 62%.

Резюме. Международным Противораковым Союзом (2002) факторы прогноза в онкологии были разделены на пациент-зависимые, опухоли-зависимые и лечение-зависимые (цит по Тер-Ованесову М.Д. 2007).

При изучении лечение-зависимых параметров на высшем уровне доказательности установлено, что исходы хирургического лечения рака желудка зависят не только от варианта лимфодиссекции, но и от других параметров. В частности, спленэктомия и резекция поджелудочной железы являются неблагоприятными факторами прогноза хирургических методов лечения, включающих удаление лимфатических узлов.

Имеются указания на необходимость также учитывать при этом и объем резекции желудка (Тер-Ованесов 2007, Sugoer et al. 2016). Вместе с тем, по данным отдельных исследований первого уровня доказательности единое мнение по этому вопросу сформировать невозможно. Так, в британском исследовании (Cuschieri et al. 1999) не установлено, что объем резекции желудка является фактором прогноза при оценке результатов операций с различными способами лимфодиссекции. В то же время, в других РКИ (Bozetti et al. 1999, Degiuli et al.

2014) указывается, что результаты лечения больных раком желудка зависят не только от способа лимфодиссекции, но и от способа резекционного вмешательства на желудке.

Исходя из представленных фактов, целенаправленный мета-анализа первого уровня доказательности (проведенный только по результатам рандомизированных исследований), оценивающий результаты D2 лимфодиссекции отдельно для пациентов, перенесших резекцию желудка или гастрэктомию, представляется актуальным, поскольку позволяет обобщить сведения всех РКИ и составить объективное мнение по этой проблеме.

Необходимо отметить, что при изучении состояния проблемы нами были проанализированы мета-анализы (Kong et al. 2016, Qi et al. 2016, Li et al. 2018), также оценивающие объем резекции желудка при раке при различных способах лимфодиссекции. Однако, исходя из Оксфордской градации доказательности (2016) и диагностических шкал, используемых в РФ (Омельяновский с соавт. 2019), эти научные работы не могут считаться соответствующими наивысшему уровню доказательности, поскольку математические расчеты в них были проведены на основании данных не только РКИ, но и других ретроспективных исследований. В отличие от указанных выше работ публикуемый мета-анализ сделан только по результатам РКИ и только для операций с D2 вариантом лимфодиссекции, что соответствует УДД первого уровня.

В качестве критики рабочей гипотезы, послужившей основой для публикуемого мета-анализа, можно также отметить, что объем резекции желудка зависит и от степени распространенности опухолевого процесса (опухоль-зависимый фактор). Вместе с тем, необходимость выполнения спленэктомии и резекции поджелудочной железы, которые являются уже установленными факторами прогноза при оценке результатов резекционных вмешательств на желудке с D2 лимфодиссекции, также зависит от распространенности опухолевого процесса. Соответственно, нет никаких оснований выборочно оценивать результаты операций при раке с учетом только панкреатоспленэктомии и при

этом игнорировать травматичность основного резекционного вмешательства на желудке.

К основным моментам, которые также могут компрометировать результаты представленного мета-анализа, является недостаточная для подтверждения некоторых отдельных сравнений мощность исследования (несостоятельность анастомозов, необходимость выполнения срочной релапаротомии). Обусловлено это тем, что в доказательной базе большинство из отобранных рандомизированных исследований (за исключением *Vozetti et al. 1999*) направлены на сравнение результатов D1 и D2 вариантов лимфодиссекции, а не на целенаправленную отдельную оценку результатов D2 лимфодиссекции в ходе резекции желудка и гастрэктомии. Соответственно, для указанных аспектов, касающихся структуры послеоперационных осложнений, первичной информации недостаточно. В попытках улучшить качество доказательной базы исследовательская группа публикуемого мета-анализа пыталась в письменной форме связаться с авторами некоторых завершенных РКИ, однако уточняющей информации получено не было.

Еще одним дискуссионным моментом является то что, большинство из отобранных в ходе систематического обзора научных работ были завершены 20 и более лет назад. Сэр *Alfred Cuschieri*, автор одного из первых европейских (Британского) исследований в этой области (*Cuschieri et al. 1996, 1999*), в 2014 году опубликовал краткий комментарий к одному из мета-анализов по лимфодиссекции (*Memon et al. 2011*), указав, что любые РКИ имеют определенный «жизненный цикл», в течение которого они могут оказывать влияние на практическую деятельность хирургов и онкологов. По его мнению, результаты европейских (в том числе и его) рандомизированных исследований, набор клинического материала для которых был завершён в 90-ые годы двадцатого столетия, могут лишь ограниченно учитываться в современных реалиях, поскольку качество оказания медицинской помощи больным раком желудка, особенно на этапе послеоперационного периода, значительно изменились. Однако полно-

стью соглашаться с этим мнением невозможно. В связи с незначительным количеством относительно современных публикаций по результатам РКИ (Degiuli et al. 2014, Galizia et al. 2015), для достижения необходимой статистической мощности при сравнении действенности и эффективности D2 лимфодиссекции исследователям все равно приходится обращаться к результатам всех РКИ, посвященных этой проблеме.

В целом проведенный мета-анализ позволил оценить действенность органоносящих операций на желудке и, на первом уровне доказательности, подтвердить гипотезу о том, что, при стандартизированном подходе к результатам операций в рамках рандомизированных исследований, объем резекции желудка при раке следует рассматривать как фактор прогноза непосредственных результатов оперативных вмешательств с D2 лимфодиссекцией.

При сравнительной оценке резекционных вмешательств на желудке на основании их действенности и эффективности установлены определенные различия по таким параметрам сравнения как: уровень летальности после СДРЖ и гастрэктомии, частота послеоперационных осложнений, общая пятилетняя выживаемость (таблица № 36, стр. 111).

Таблица № 36

Действенность и эффективность СДРЖ и гастрэктомии.

	Действенность (УДД-1)	Эффективность (УДД-3)	Статистическая значимость различий
Послеоперационная летальность	4,4% (n=64 из 1463)	4,1% (n=25 из 607)	ОР - 1,1 95% ДИ 0,67 – 1,66 p>0,05
Частота осложнений	20,4% (n=236 из 1155)	8,3% (n=53 из 607)	ОР - 2,3, 95% ДИ 1,76 – 3,1 p < 0,05
Общая пятилетняя выживаемость	56,7% (n=532 из 938)	42% (n=42 из 100)	ОР - 1,3, 95% ДИ 1,06 – 1,71 P < 0,05

*ОР – отношений угроз, **95% ДИ – 95% - доверительный интервал, ***P – уровень значимости

Результаты оценки эффективности собственных оперативных вмешательств показали, что общая летальность после СДРЖ и гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией составила 4,1% (n=25 из 607). Этот показатель не отличается от оценки действенности резекционных операций (по данным мета-анализа) - 4,4% (n=64 из 1463). При определении различий между действенностью и эффективностью, на основании стандартизированных значений, в программе RevMan 5.3, различия не существенные (OR – 1,0621, 95% ДИ 0,6756 – 1,6699, p=0,7940).

Общая частота встречаемости послеоперационных осложнений по результатам анализа собственных наблюдений (эффективность) составила 8,3% (n=53 из 607). По данным диссертационного мета-анализа пяти РКИ (действенность) общая частота встречаемости послеоперационных осложнений составила 20,4% (n=236 из 1155). Проведенные математические расчеты в программном обеспечении RevMan 5.3 указывают на среднюю степень различий между действенностью и эффективностью резекционных вмешательств на желудке при сравнении их по общему количеству послеоперационных осложнений (OR – 2,3401, 95% ДИ 1,7664 – 3,1002, p=0,0000).

При определении действенности резекционных вмешательств (диссертационный мета-анализ) установлено, что после СДРЖ и гастрэктомии общая выживаемость за пять лет составила 56,7% (n=532 из 938). По данным оценки исходов лечения больных в Волгоградском областном онкологическом диспансере (эффективность) этот показатель был ниже. В ходе определения отдаленных результатов, с учетом выбывшей из исследования, по различным причинам, примерно трети из первоначально отобранной когорты больных, установлено, что общая пятилетняя выживаемость в собственных наблюдениях составила 42% (n= 42 из 100). При этом, согласно оценке стандартизированных значений (калькулятор программы RevMan 5.3) несоответствия между действенностью и эффективностью резекционных вмешательств по этому аспекту изучае-

мой проблемы хотя и незначительные по величине эффекта, но статистически значимы (ОУ – 1,3504, 95% ДИ 95% CI – 1,0655 – 1,7115, $p=0,0130$).

Возможная причина несоответствий между действенностью и эффективностью СДРЖ и гастрэктомии по количеству послеоперационных осложнений заключается в различиях к оценке послеоперационных осложнений при обычном и стандартизированном подходах. При унификации информации о количестве осложнений, а такой подход наиболее востребован при проведении контролируемых рандомизированных исследований (действенность метода лечения), хирургам приходится учитывать даже такие, незначительные отклонения от нормального течения послеоперационного периода, как вираж амилазы крови, которые клинически коррелируют с отечной формой острого панкреатита и нарушения функции печени, проявляющиеся дискордантными изменениями печеных проб итд. В обычной каждодневной клинической практике (эффективность метода лечения), осложнения, которые не имеют прямой корреляции с длительностью послеоперационного лечения в стационаре, обычно не считаются заслуживающими внимания и зачастую не фиксируются.

Различия по общей пятилетней выживаемости также могут быть обусловлены тем, фактом, что при клинической оценки эффективности не удалось отследить отдаленные результаты примерно у трети больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения оперативных вмешательств на желудке в рамках междисциплинарного взаимодействия между хирургами и онкологами обусловлена теми принципиальными изменениями, которые произошли в хирургии желудка за последние десятилетия. В настоящее время она разделена на два больших, неравнозначных фрагмента. В общехирургическом стационаре в основном представлены органосохраняющие и экстренные операции, а резекционные вмешательства сохраняются и продолжают совершенствоваться в онкохирургии. С целью изучения всех аспектов хирургии желудка, в диссертационной работе была сделана попытка объединения общехирургической и онкологической моделей. Такой подход, а также использование механизмов доказательной медицины, позволил оценить всю полноту картины желудочной хирургии на современном этапе.

Основная цель работы, заключалась в получение новых данных о результатах лечения пациентов с заболеваниями желудка, позволяющих обосновать оптимальный объем вмешательства на основе междисциплинарного подхода и методологии доказательной медицины.

В диссертации проведена оценка клинических и доказательных составляющих проблемы. При этом клиническую часть изучали на основании эффективности (effectiveness), характеризующей эффект метода лечения или способа оперирования в реальной клинической практике, а доказательные аспекты были изучены на основании действенности (efficacy), оценивающей положительный результат методов лечения, как если бы они были применены в «идеальных условиях» рандомизированных контролируемых научных работ.

Для оценки клинической составляющей, изучения результатов и определения эффективности оперативных вмешательств на желудке была отобрана генеральная совокупность из 876 клинических наблюдений. При этом 89% (n=776 из 876) от общей популяции составили больные проспективной группы и 11% (n=100 из 876) пациентов составили отдельную историческую когорту.

В проспективной когорте 22% (n=169 из 776) больных 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). 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.

Пациенты в проспективных группах сравнения были сопоставимы по основным параметрам сравнения. Возраст прооперированных в общехирургическом стационаре колебался от 18 лет до 91 года, и в среднем составил $52,6 \pm 19,1$ лет. Средний возраст пациентов, перенесших плановые радикальные резекционные вмешательства в онкологическом диспансере, составил $56,7 \pm 11,1$ лет, варьировал от 25 до 83 лет (t критерий для несвязных выборок -1,972, $p < 0,05$). Соотношение мужчин и женщин в генеральной совокупности составило примерно 2 к 1. Больные (n=100) из исторической когорты, по результатам лечения которых была прослежена общая пятилетняя выживаемость у больных раком желудка, также были сопоставимы с проспективной группой больных диссертационного исследования (69% мужчин 31% женщин, средний возраст - $58,5 \pm 9,3$ лет, сопутствующая патология – 69%).

Верификация доброкачественных и злокачественных заболеваний желудка была комплексной. Клиническая составляющая диагностического поиска включала в себя сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, физикальный осмотр пациента с акцентом на органы желудочно-кишечного тракта. Лабораторная - включала в себя определение группы крови, общие анализы крови и мочи развернутые биохимические анализы крови.

У группы пациентов, поступающих в общехирургический стационар, основными инструментальными методами исследования были: рентгенография

органов брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) и эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Обзорная рентгенография позволяла установить наличие или отсутствие свободного газа в брюшной полости, а также использована для определения степени стеноза выходного отдела и моторно-эвакуаторной функции желудка. УЗИ органов брюшной полости проводили с использованием аппарата Aloka-SSD500 (датчики 3,5 и 7,5 мГц.), для определения свободной жидкости, при подозрении на перфоративную язву, и динамической оценки брюшной полости после перенесенных оперативных вмешательств. ЭГДС была выполнена у всех больных с прободной язвой, язвенным кровотечением и рубцово-язвенным стенозом выходного отдела желудка для оценки пилородуоденальной зоны и градации кровотечения.

Операции, выполненные у пациентов в общехирургическом стационаре, были наиболее разнообразными с точки зрения их объёмов. При этом основная масса чрезбрюшинных оперативных вмешательств (операция ушивания, стволовая ваготомия с пилоропластикой) была выполнена у больных с прободной язвой (77%, n=131 из 169). По поводу язвенного кровотечения было прооперировано 6% (n=10 из 169) пациентов.

Инструментальный комплекс обследования первичного очага опухолевого процесса у больных раком дистальной части и тела желудка также заключался в выполнении полипозиционного контрастного рентгенологического обследования желудка и эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта с биопсией нескольких участков опухоли или подозрительных на раковое перерождение участков слизистой оболочки, с последующим цито и гистологическим исследованием биоптатов желудка. Для оценки состояния других внутренних органов и определения наличия или отсутствия возможных метастазов выполняли УЗИ других органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. При необходимости дополнительно проводили компьютерную томографию (КТ).

При выявлении признаков тотального поражения желудка и подозрении на наличие отдаленных метастазов больным выполняли лапароскопию.

Морфологические исследования проводили в лаборатории Волгоградского областного онкологического диспансера, а также, при необходимости, материал направлялся для пересмотра в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России. Преобладающей формой рака (79%, n=479 из 607) у большинства больных прооперированных в плановом порядке была аденокарцинома. При этом перстневидно-клеточная форма аденокарцином отмечена в 15%, (n=93 из 607) наблюдений. Недифференцированный рак в 3%, (n=20 из 607) и другие формы рака также в 3% (n=15 из 607) случаев.

Стадирование рака желудка осуществляли посредством 8 издания классификации TNM от международного противоопухолевого союза (TNM UICC). При этом большая часть больных была представлена с IIB, IIIA и IIIB стадиями.

В онкологическом диспансере выполнено 607 чрезбрюшинных резекционных операций на желудке (346 СДРЖ и 261 гастрэктомия). На реконструктивном этапе после СДРЖ (57%, n=346 из 607) в 52,9% (n=183) была использована методика Бильрот II в модификации Гофмейстер-Финстерер, в 31,5% (n=109) - впередиободочное терминолатеральное соустье на длинной петле с межкишечным анастомозом Брауна в модификации Бальфура и в 15,6% (n=54) - Y-методика Ру. В 64,2% (n= 222) анастомозы были двухрядными, в 35,8% (n=124) - однорядными. При восстановлении ЖКТ после гастрэктомии (43%, n=261 из 607) эзофагоэнтероанастомоз в 81,2% (n=212) наблюдений был сформирован с использованием методики РОНЦ, в 18,8% (n=49) применен «кулисный» анастомоз.

В 23,6% (n=144 из 607) у больных по показаниям были выполнены комбинированные вмешательства, включающие в себя резекцию мезоколон и части ободочной кишки (9%, n=55 из 607), спленэктомию и резекцию части

поджелудочной железы (11,5%, n=65 из 607), резекцию печени (3,1%, n= 19 из 607).

Для систематизации информации о характере послеоперационных осложнениях, в рамках стандартизированного подхода нами была использована международно-признанная классификация Clavien-Dindo (2004), согласно которой, в зависимости от тяжести все послеоперационные осложнения разделяются на пять степеней.

Доказательная часть диссертации заключалась в проведении собственно вторичного научного исследования и определения действенности различных хирургических вмешательств. 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 проводилась 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., «Методические рекомендации 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 общехирургической модели методика систематического обзора была использована для выявления наиболее неизученных с точки зрения доказательной медицины органосохраняющих операций при осложнениях язвенной болезни, что позволило оценить их эффективность при выборе хирургического вмешательства. Оценка резекционных вмешательств на онкологической модели (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 как действенность и эффективность.

Изучение собственных клинических наблюдений на основе различных классификационных подходов и хронологического анализа, позволило определить основные количественные и динамические тенденции в желудочной хирургии, происходящие в ближайшей исторической перспективе.

Использование общепринятой классификации хирургических оперативных вмешательств по срокам их выполнения (Совцов С.А., Федоров А.В., 2019) показало, что основная часть операций (80,7%, n=627 из 776) проспективной части диссертационного исследования относится к плановым. Применительно к пациентам диссертационного исследования эти операции в основном были выполнены в условиях отделения хирургических методов лечения № 5 областного онкодиспансера. Экстренные (выполняемые в течение 0 – 6 часов после поступления больного в хирургическое отделение) были использованы в 17,1% (n=132 из 776); срочные вмешательства (через 7 – 24 часа с момента поступления) – в 1,4% (n=11 из 776) наблюдений. Практически все экстренные и срочные операции были выполнены в общехирургическом стационаре у больных с urgentными осложнениями язвенной болезни (перфорация и кровотечение). Самую незначительную группу (больные с рубцово-язвенным пилородуоденальным стенозом) составили так называемые отсроченные операции – 0,8% (n=6 из 776).

Наибольшее количество операций было выполнено традиционно, лапаротомным доступом 91% (n=710 из 776). Миниинвазивные технологии были использованы в 8,1% (n=66 из 776) наблюдений. При этом 0,9% (n=7 из 776) вмешательств были выполнены лапароскопически, а в 7,6% (n=59 из 776) - использованы минилапаротомные и сочетанные минилапаротомные и лапароскопические технологии.

Классификационная дихотомия, с выделением органосохраняющих и резекционных операций (Маят с соавт. 1975), основанная на факте наличия или отсутствия резекции части желудка позволила установить, что в их общей структуре преобладают органовыносящие вмешательства, которые были вы-

полнены в 83% наблюдений (n=643 из 776). В 17% (n=133 из 776) случаев были использованы органосохраняющие операции.

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

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

Структурный анализ также позволил установить, что основными чрезбрюшинными вмешательствами на желудке в настоящее время являются: органосохраняющие операции при прободной язве (главным образом ушивание), СДРЖ и гастрэктомия. На основе этого факта, был проведен систематический обзор, направленный на выявление вопросов, не решенные в рамках доказательной медицины и требующие дальнейшего изучения.

Резюмируя проведенный систематический анализ мировой доказательной базы по ургентным операциям на желудке, которые выполняются общими хирургами необходимо отметить, что в рамках доказательной медицины нет рандомизированных исследований, оценивающих результаты минилапаротомных операций при прободной язве, а также экстренных и срочных резекционных вмешательств при раке желудка на основании их действенности. Таким образом, оценить их действенность не представляется возможным, и в диссертационной работе была проведена оценка их эффективности на основании собственных клинических наблюдений.

Ургентные операции составили пятую часть (18%, n=142 из 776) от генеральной совокупности наблюдений. При этом 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, перфорации и кровотечении, рака желудка. Еще 10 операций были выполнены при неэффективности эндоскопического гемостаза у пациентов с язвенным кровотечением.

Анализ результатов органосохраняющих операций на желудке, выполненных в общехирургическом стационаре, показал, что ушивания перфоративной язвы из минидоступа и из лапаротомного доступа по времени статистически достоверно ($t=5$, $P>0.05$), не различаются ($59,7 \pm 2,7$ мин., и $66,3 \pm 2,4$ мин. соответственно). Конверсий к лапаротомным операциям в группе больных оперированных из минидоступа не было. Длительность стационарного лечения после минилапаротомного ушивания перфорации составила $11,9 \pm 1,2$, после лапаротомного - $12,5 \pm 1$ суток. ($t=4,3$, $P>0,05$). Такая длительность стационарного лечения обусловлена необходимостью проведения эрадикационной терапией.

Частота осложнений после минилапаротомного ушивания перфоративной язвы составило 8,4% (n=5 из 59), после лапаротомного – 17,7% (n=8 из 45). Эти различия являются статистически достоверными ($F=2,019$, $p<0,05$), и обусловлены, главным образом, снижением количества послеоперационных раневых осложнений. Летальных исходов в группе больных, после минидоступного ушивания перфоративной язвы не было, после лапаротомных умерло 3 из 45 пациентов, что составило 7%.

Другим вариантом органосохраняющих операций, редко выполняемых в настоящее время, является стволовая ваготомия с пилоропластикой (в 50%, n=10 из 20 наблюдений была выполнена пилороластика по Джаду, в 35% (n=7 из 20), при сочетании перфорации и/или желудочно-кишечном кровотечении – пилороластику по Финнею. Длительность послеоперационного стационарного лечения составила $10,4 \pm 3,2$ дня и существенно не отличалась от операции

ушивания. Послеоперационные осложнения имели место в 15% (n=3 из 20) наблюдений. Послеоперационная летальность составила 5% (n=1 из 20).

Операции по поводу язвенного кровотечения (n=10) были выполнены вынужденно при неэффективности эндоскопических технологий. Необходимо отметить, что процент хирургической активности при язвенном кровотечении незначительный (15,3%, n=10 из 65). Из оперированных больных умерло 2, что составило 20%.

Из 19 собственных наблюдений экстренных резекционных операций в 13 случаях были выполнены СДРЖ, в 6 - гастрэктомия. При этом D2 лимфодиссекция была выполнена у 8 из 19 больных (42,1%). При этом 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).

При изучении доказательной базы на модели резекционных операций в онкохирургии (СДРЖ и гастрэктомии), в рамках диссертационного систематического обзора впервые было установлено, что завершённые мировые исследования мета-анализы (исследовательские группы - Qi et al. 2016, Kong et al. 2016, Li et al. 2018) не соответствуют первому уровню. Отсутствие строгих критериев включения и использованием неподходящих статистических критериев привели к тому, что полученные 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. Все это позволило оценить в диссертации не только эффективность, но и действенность СДРЖ и гастрэктомии у больных раком желудка.

Для доказательной базы обновленного диссертационного мета-анализа I уровня (в отличие от уже завершённых, менее достоверных и опубликованных в мировой медицинской литературе мета-анализов с похожей тематикой) были

отобраны семь рандомизированных исследований, практическая часть работы которых была проведена в течение 1983 – 2012 годов и, по результатам которых было опубликовано 17 печатных научных работ.

Оценка их внутренней валидности, на основании количества основных систематических ошибок и соответствующих расчетов в программе Rev Man 5.3 показали, что качество доказательной базы позволяет делать достоверные выводы и рекомендации по изучаемому аспекту хирургического лечения рака желудка.

Дизайн представленной диссертационной работы позволил впервые целенаправленно суммировать информация о критериях отбора больных для субтотальной дистальной резекции желудка и тотальной гастрэктомии по данным исследований первого уровня доказательности.

Сравнение указанных выше критериев отбора больных для субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии с НКР (2017), действующими в настоящее время в Российской Федерации показало их принципиальное соответствие по границам максимального клиренса от опухоли (согласно отечественным НКР при типе I и II по Borrmann желудок пересекаем 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) и возможность их пересмотра в плане минимальной границы хирургического клиренса, до 2,5 см – 5 см при Borrmann I – II, и 5 см – 6 см – при Borrmann III – IV.

В качестве аналогии по минимизации оптимального объема операции при раке желудка можно также представить изменение во взглядах хирургов в отношении необходимости дистальной резекции желудка и спленэктомии у больных раком желудка, которые изначально широко практиковались вместе с расширенными лимфодиссекциями. Однако проведенные в дальнейшем уточняющие работы позволили обосновать отказ от удаления селезенки и резекции

части поджелудочной железы даже при необходимости расширенных операций на лимфатической системе.

Математические расчеты мета-анализа послеоперационной летальности при гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией /субтотальной резекции желудка с D2 лимфодиссекцией показали, что летальный исход имел место у 64 из 1463 рандомизированных пациентов, что составило 4,4%. При этом в группе больных с резекцией желудка летальность составила 2,6% (n=21 из 805), в группе с гастрэктомией – 6,5% (n=43 из 658). Достоверность различий подтверждена статистически (ОР – 2,21, 95% ДИ 1,34 – 3,64, p=0,002).

Суммарная статистика для мета-анализа частоты послеоперационных осложнений показывает, что они имеют место в 20,4% (n=236 из 1155), в 14% (n=88 из 628) случаев после субтотальной резекции желудка с D2 лимфодиссекции и в 28% (n=148 из 527) после D2 гастрэктомии. Различия также статистически значимы (ОР – 1,72, 95% ДИ 1,16 – 2,55, p=0,007).

Суммарная статистика показывает, что общая выживаемость (OS) за пять лет составила 56,7% (n=532 из 938). Расчет логарифмированные значения отношения угроз –логОУ позволил провести мета-анализ выполнен с использованием общего метода обратной дисперсии. При этом по данным исследований первого уровня доказательности, после резекции желудка этот показатель составил 60,8% (n=314 из 516), после гастрэктомии – 51,6% (n=218 из 422). Однако значимость этих различий не подтверждается статистически (ОУ – 0,74, 95% ДИ 0,45 – 1,22, p=0,24).

Оценка эффективности субтотальной дистальной резекции и гастрэктомии в собственных наблюдениях проведена по результатам лечения 607 пациентов. При этом общая послеоперационная летальность после СДРЖ и гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией составила 4,1% (n=25 из 607). При подгруппном анализе также было установлено, что летальность после СДРЖ составила 3,2% (n=11 из 346), после гастрэктомии – 5,4% (n=14 из 261). Различия статистически не значимы ОШ - 1,7262, 95% ДИ 0,7705 – 3,8672, p=0,1847).

Общая частота встречаемости послеоперационных осложнений по результатам анализа собственных наблюдений эффективности операций составила 8,3% (n=53 из 607). При подгруппном анализе у больных после СДРЖ их частота составила 7,5% (n=26 из 346), после гастрэктомии – 10,3% (n=27 из 261). Магнитуда различий между этими подгруппами была незначительна (отношение шансов (ОШ – 1,4201) и они были статистически не значимыми (95% ДИ 0,8077 – 2,4969, p=0,2232).

Наиболее значимым, с хирургической точки зрения, осложнением является несостоятельность анастомозов. В собственных наблюдениях несостоятельность анастомозов ЖКТ имело место в 3,1% (n=19 из 607) случаев. При этом несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза (после гастрэктомии) была отмечена в 4,9% (n=13 из 261) случаев, анастомозов после резекции желудка – в 1,7% (n=6 из 346). Проведенные математические расчеты показывают статистическую достоверность и значительную степень определяемых различий (ОШ – 2,9704, 95% ДИ 1,1136 – 7,9332, p=0,0296.).

Частота релапаротомий в общей когорте больных составила 1,9% (n=12 из 607). Повторные вмешательства по поводу различных осложнений были выполнены в 1,7% (n=6 из 346) наблюдений после резекции желудка и в 2,3% (n=6 из 231) после гастрэктомии. При этом статистически значимых различий между этими двумя операциями выявлено не было (ОШ– 1,333, 95% ДИ 0,4325 – 4,1823, p=0,6219).

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. 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).

При использовании методологии трансляционной медицины и сравнительной оценке резекционных вмешательств на желудке на основании различных уровней доказательности (действенность – первый уровень и эффективность – в нашем исследовании это третий уровень доказательности) установлены определенные различия по таким параметрам сравнения как: уровень летальности после СДРЖ и гастрэктомии, частота послеоперационных осложнений, общая пятилетняя выживаемость. Эти различия мы связываем с различиями в категориях больных в доказательных исследованиях и в наших собственных клинических наблюдениях. Кроме того, возможная причина несоответствий между действенностью и эффективностью СДРЖ и гастрэктомии по количеству послеоперационных осложнений заключается в различиях к оценке послеоперационных осложнений при обычном и стандартизированном подходе, который используется при оценке действенности оперативных вмешательств в ходе научных исследований первого уровня.

ВЫВОДЫ

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

личия по общей пятилетней выживаемости (СДРЖ – 60,8%, гастрэктомия – 51,6%) статистически не значимы (ОУ – 0,74, 95% ДИ 0,45-1,22, $p=0,24$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выбор оперативного вмешательства при прободной язве следует определять индивидуально с учетом особенностей течения заболевания. Миолапаротомное 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 литературы

1. Абакумов М.М., Алимов А.Н., Андрияшкин А.В., Апарцин К.А., Ахаладзе Г.Г., Ачкасов С.И., Бабаянц А.В., Багмет Н.Н., Багненко С.Ф., Бебуришвили А.Г., Бедин В.В., Белоцерковский Б.З., Благовестнов Д.А., Благодарный Л.А., Бордан Н.С., Ветшев Ф.П., Гельфанд Б.Р., Гельфанд Е.Б., Гончаров А.В., Готье С.В. и др. *Абдоминальная хирургия Национальное руководство: краткое издание*. Москва. 2016.
2. Авдеева М.М., Никитин Н.А., Прокопьев Е.С. Выбор способа операции при острых осложнениях пептических язв желудочно-кишечных анастомозов. *Вятский медицинский вестник*. 2016.;1 (49): 4-8.
3. Алекберзаде А.В., Крылов Н.Н., Рустамов Э.А., Бадалов Д.А., Попцов М.А. Ушивание перфоративной пептической язвы: лапароскопическое или открытое? (с комментарием А.С. Ермолова). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; 2: 45-50.
4. Антонян С.В., Малафеев И.А., Кучин Ю.В., Мустафин Р.Д. О возрождении роли резекции желудка в экстренной хирургии язвенной болезни. В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины. *Материалы Международной конференции Прикаспийских государств*. 2016; 28-29.
5. Ахметзянов Ф.Ш. Пути решения проблемы хирургического лечения рака желудка. *Казанский медицинский журнал*. 2017; 98(4): 485-491.
6. Ахметзянов Ф.Ш., Гайнаншин Р.Р. Клеточные и гуморальные изменения после спленэктомии. *Казанский медицинский журнал*. 2018; 99(5): 802-807.
7. Бебуришвили А.Г., Федоров А.В., Сажин В.П., Панин С.И., Зюбина Е.Н. Хирургическое лечение язвенного пилородуоденального стеноза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 4: 94-99.
8. Беляев А.М., Карачун А.М., Петров А.С., Самсонов Д.В. Современные тенденции развития хирургии опухолей желудочно-кишечного тракта. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(2): 187-195.

9. Бегретов Т.Б. Рак желудка: стандарты и индивидуальные аспекты тактики хирургического лечения: дис. канд. мед. наук. - Волгоград, 2007. – 184 с.
10. Бесова Н.С., Труилова Е.В., Обаревич Е.С., Тупицын Н.Н., Горбунова В.А., Давыдов М.М., Дробот Н.Ц., Перфильев Б.А., Малихова О.А. Пример комплексного подхода к лечению больного диссеминированным раком желудка с учетом современных клинических тенденций. *Фарматека*. 2017; 17(350): 87-91.
11. Бохян В.Ю., Перегородиев И.Н., Делекторская В.В., Архири П.П., Стилиди И.С. Хирургическое лечение и клинико-морфологическая характеристика больных нейроэндокринными новообразованиями желудка *Современная онкология*. 2016; 18(4): 34-41.
12. Будурова М.Д., Давыдов М.М., Герасимов С.С., Филатов А.А. Перфоративный рак желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019; 8(1): 63-70.
13. Будурова М.Д., Давыдов М.М., Ибраев М.А., Федянин М.Ю., Малихова О.А. Клиническое наблюдение длительной ремиссии диссеминированного рака желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018; 7(6): 48-51.
14. Вальтер В.Г., Кутуков В.Е., Зурнаджянц В.А., Кутуков В.В. *Хирургическое лечение перфоративных гастродуоденальных язв*. Астрахань, 2000. 136 с.
15. Ганцев Ш.Х., Арыбжанов Д.Т., Кулакеев О.К., Ганцев К.Ш., Сабуров А.Р. Способ комбинированного лечения рака желудка. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009; 4(1): 17-20.
16. Глухов Е.В., Чулкова С.В., Гривцова Л.Ю., Неред С.Н., Титов К.С., Шолохова Е.Н., Стилиди И.С., Рябчиков Д.А., Тупицын Н.Н. Роль спленэктомии в хирургии рака тела и проксимального отдела желудка. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2018; 18 (1): 1-17.

17. Глухов Е.В., Рохоев Г.А., Мочальникова В.В., Стилиди И.С. Метастатическое поражение селезенки при раке желудка. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2012; 4 (90): 30-32.
18. Гостищев В.К., Евсеев М.А., Головин Р.А. Перфоративные гастродуоденальные язвы: взгляд на проблему. *Рус мед журнал*. 2005; 13:25.
19. Давыдов М.М., Абдуллаев А.Г., Малихова О.А., Цыганкова А.В. Способ лечения несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза. клиническое наблюдение. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18(4): 102-105.
20. Давыдов М.И., Абдихакимов А.Н., Полоцкий Б.Е. К вопросу о роли хирургии в лечении местно-распространенного и диссеминированного рака желудка. *Анналы хирургии*. 2012; 2: 33.
21. Давыдов М.И., Германов А.Б., Лагошный А.Т., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д. Основные пути улучшения результатов хирургического лечения рака желудка. *Вопросы онкологии*. 1998; 44 (5): 499-503.
22. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Итин А.Б. и др. Возможности хирургического лечения больных раком желудка старческого возраста. *Клиническая геронтология*. 2005; 6: 31-37.
23. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. Энциклопедия хирургии рака желудка. Михаил Иванович Давыдов, Игорь Николаевич Туркин, Михаил Михайлович Давыдов; Российский онкологический науч. центр им. Н. Н. Блохина РАМН. Москва, 2011. Сер. Цветные иллюстрированные медицинские атласы.
24. Давыдов М.И., Туркин И.Н. Мультицентричный ранний рак желудка. Современные подходы к хирургическому лечению. *Сибирский онкологический журнал*. 2013; 2: 5-11.
25. Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С., Бранд Я.Б., Скопин И.И., Долгов И.М. Хирургическое лечение больных раком желудка с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013; 9: 4-13.

26. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Полоцкий Б.Е. Современная хирургия рака желудка: от D2 к D3. *Материалы IX Российского онкологического конгресса*. Москва. 2005; 41-43.
27. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Маховский В.В. Состояние проблемы и пути оптимизации тактики хирургического лечения больных раком желудка старшей возрастной группы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008; 10: 73-79.
28. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н. Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные вопросы стадирования. *Практическая онкология*. 2011; 3: 9.
29. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения. *Практическая онкология*. 2011; 7(3): 18.
30. Давыдов М.И., Туркин И.Н. Мультицентричный ранний рак желудка. Современные подходы к хирургическому лечению. *Сибирский онкологический журнал*. 2013; 2: 5-11.
31. Джураев М.Д., Эгамбердиёв Д.М. Мирзараимова С.С., Худойбердиева М.Ш. Результаты хирургического лечения при местнораспространенном раке желудка. *Онкология*. 2008; 106 (4): 406-409.
32. Дибиров М.Д., Халидов О.Х., Закарая А.Е. Рак желудка, осложненный перфорацией и стенозом, в условиях неотложной хирургии органов брюшной полости. *Московский хирургический журнал*. 2010; 5 (15) : 7-10.
33. Ермолов А.С., Кирсанов И.И., Ярцев П.А. и др. Совершенствование методов видеолапароскопического ушивания перфоративных язв желудка и 12-перстной кишки. *Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского*, Москва, 2015 г.
34. Зурнаджьянс В.А., Топчиев М.А., Кчибеков М.А. Современный подход к оценке степени тяжести состояния больных с прободными гастродуоденальными язвами. *Кубанский научный медицинский вестник* 2013; 7:90-92.

35. Клинические рекомендации. Рак желудка. Ссылка активна на 01.07.2019. [Klinicheskie rekomendatsii. Rak zheludka. Accessed July 01, 2019. (In Russ.).] http://oncology-association.ru/docs/rak_zheludka.pdf

36. Каприн А.Д., Сулейманов Э.А., Филоненко Е.В., Хомяков В.М., Урлова А.Н. Паллиативная хирургия в сочетании с интраоперационной фотодинамической терапией у больных раком желудка. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2017; 4: 30-31.

37. Каприн А.Д., Рухадзе Г.О., Костюк И.П., Шинкаркина А.П., Мозеров С.А., Двинских Н.Ю. Случай лечения гигантской гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка с метастазом в серозной оболочке тонкой кишки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017; 6(2): 45-50.

38. Каприн А.Д., Соболев Д.Д., Хомяков В.М., Болотина Л.В., Рябов А.Б., Хороненко В.Э., Шеметова М.М., Крамская Л.В., Колобаев И.В., Иванов А.В., Уткина А.Б. Опыт лечения местно-распространенного рака желудка (cyt+) с применением гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015; 4(1): 67-70.

39. Карачун А.М., Беляев А.М., Пелипась Ю.В. Эволюция взглядов на классификацию рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2013; 59(1): 7-17.

40. Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Сапронов П.А., Козлов О.А., Асадчая Д.П. Проспективное нерандомизированное исследование по типу «случай контроль»: непосредственные результаты радикальных лапароскопических вмешательств при раке желудка, опыт одного центра. *Вопросы онкологии*. 2017; 63 (2): 247-255.

41. Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Гладышев Д.В., Алиев И.И., Сапронов П.А., Петров А.С., Самсонов Д.В., Петрова Е.А., Воцинин Е.В. Эндовидеохирургические вмешательства у больных с солидными опухолями желудочно-кишечного тракта. *Эндоскопическая хирургия*. 2013; 19(6): 42-48.

42. Карачун А.М., Беляев А.М., Синенченко Г.И., Пелипась Ю.В. Объем лимфодиссекции при раке желудка: общепринятый стандарт или предмет

для дискуссий (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 5: 70-78.

43. Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Асадчая Д.П., Ткаченко О.Б. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке желудка - текущее состояние проблемы и перспективы. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(3): 335-344.

44. Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Асадчая Д.П., Козлов О.А., Сапронов П.А. Навигационная хирургия рака желудка и концепция "сигнального" лимфатического узла. В книге: *Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017" ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России*. 2017; 227-228.

45. Карачун А.М., Кащенко В.А., Пелипась Ю.В. Технические аспекты лапароскопических вмешательств при раке желудка. *Клиническая больница*. 2016; 2 (16): 6-19.

46. Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Гладышев Д.В., Дворецкий С.Ю., Сапронов П.А., Петров А.С., Петрова Е.А., Вошинин Е.В. Малоинвазивная онкохирургия солидных опухолей желудочно-кишечного тракта (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник*. 2015; 1: 45-59.

47. Карачун А.М., Беляев А.М., Пелипась Ю.В. Эволюция взглядов на классификацию рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2013; 59(1): 7-17.

48. Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Сапронов П.А. Непосредственные результаты радикальных видеоассистированных вмешательств у больных раком желудка. *Вопросы онкологии*. 2013; 3: 943.

49. Кательницкий И.И., Кит О.И., Кательницкая О.В., Простов И.И., Кательницкий И.И., Иващенко А.В. Алгоритм антитромботической профилактики у больных раком желудка и колоректальным раком. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015; 21(2): 296-297.

50. Кательницкий И.И., Кит О.И., Кательницкая О.В., Простов И.И., Кательницкий И.И., Иващенко А.В. Алгоритм антитромботической профилак-

тики у больных раком желудка и колоректальным раком *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015; 21(2): 296-297.

51. Кащенко В.А., Карачун А.М., Орлова Р.В., Пелипась Ю.В., Петрова В.В., Непомнящая С.Л., Глузман М.И., Бескровный Е.Г. Особенности хирургического подхода в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2017; 176(2): 22-27.

52. Кипкеева Ф.М., Музаффарова Т.А., Никулин М.П., Аланович П.В., Неред С.Н., Нариманов М.Н., Малихова О.А., Богуш Т.А., Стилиди И.С., Карпухин А.В. Ассоциация экспрессии генов основных сигнальных путей развития рака желудка с его метастазированием. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018; 17(4): 106-110.

53. Кит О.И., Колесников Е.Н., Кожушко М.А., Снежко А.В. Редкий случай метастаза рака желудка в селезёнку. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(1): 153-154.

54. Кит О.И., Златник Е.Ю., Никипелова Е.А., Новикова И.А., Геворкян Ю.А. Влияние гистологического строения и органного окружения на факторы локального иммунитета при раке желудка и толстой кишки. *Международный журнал экспериментального образования*. 2014; 1(1): 76-79.

55. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Колесников Е.Н. Активность свободного плазмина в тканях перстневидноклеточного рака, аденокарциномы и аденомы желудка. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015; 11(5): 687-688.

56. Кит О.И., Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Татимов М.З., Маслов А.А. Способ прогнозирования развития метастазов у больных раком желудка. Патент на изобретение RUS 2624505 03.06.2016г.

57. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Дашков А.В., Малейко М.Л. Способ лечения рака желудка. Патент на изобретение RUS 2471512 08.12.2010г.

58. Кит О.И., Кутилин Д.С., Франциянц Е.М., Татимов М.З., Колесников Е.Н., Маслов А.А. Тест-система для прогнозирования развития метастазов у больных раком желудка на основании определения числа копий *h_v2* мтднк. Патент на изобретение RUS 2683571 14.12.2017.

59. Кит О.И., Самойленко Н.С., Франциянц Е.М., Солдаткина Н.В., Сагакянц А.Б., Харагезов Д.А., Дашков А.В., Милакин А.Г., Полуэктов С.И., Толмах Р.Е., Каймакчи Д.О., Геворкян Э.Ю., Колесников В.В., Шевченко Н.А. Рак желудка: современные направления фундаментальных исследований. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4: 136.

60. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Самойленко Н.С. Способ прогнозирования перитонеальных метастазов рака желудка. Патент на изобретение RUS 2686689 14.11.2018г.

61. Кит О.И., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Геворкян Ю.А., Малейко М.Л., Погорелова Ю.А., Сальникова М.М. Способ определения направленности патологического процесса при перстневидноклеточном раке желудка. Патент на изобретение RUS 2480771 11.03.2012г.

62. Кит О.И., Колесников Е.Н., Кадиева Т.Б., Кожушко М.А., Мягков Р.Е., Санамянц С.В., Снежко А.В., Трифанов В.С. Непосредственные результаты хирургического лечения кардиоэзофагеального рака. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 8: 17-21.

63. Кит О.И., Кутилин Д.С., Татимов М.З., Маслов А.А., Франциянц Е.М., Водолажский Д.И. Предиктивная диагностика метастатического поражения лимфоузлов у больных аденокарциномой желудка. *Медицинский вестник Юга России*. 2018; 9(1): 51-62.

64. Кит О.И., Никипелова Е.А. Клинические, морфологические и нейроэндокринные аспекты рака желудка у женщин. Новочеркасск. 2015.

65. Китаев М.Р. Оптимизация хирургического лечения больных раком дистального отдела желудка: дис. канд. мед. наук. - Уфа, 2010. – 121 с.

66. Колбин А.С., Гапешин Р.А., Малышев С.М. Современные подходы к организации трансляционных исследований. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (3): 15–19.

67. Колбин А.С., Гапешин Р.А., Малышев С.М. Трансляционные исследования. Перспективы в России. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015; 1: 40–44.

68. Красильников Д.М., Николаев Я.Ю., Миннуллин М.М. Хирургическое лечение больных и пострадавших с несостоятельностью швов при заболеваниях и травмах органов желудочно-кишечного тракта. *Практическая медицина*. 2013; 2(67): 27-31.

69. Крылов Н.Н., Латифова Л.В. Анализ потенциальных факторов риска панкреатита после операций с лимфаденэктомией по поводу рака желудка. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2010; 2: 39-47.

70. Кубышкин В.А., Сажин В.П., Федоров А.В., Кривцов Т.А., Сажин И.В. Организация и результаты хирургической помощи при язвенном гастродуоденальном кровотечении в стационарах Центрального Федерального округа. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; 2:4-9.

71. Кульчиев А.А., Морозов А.А., Тагиев С.В. и др. Результаты ушивания перфоративных пилородуоденальных язв в отдаленном периоде. *Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского*, Москва, 2015г.

72. Кутуков В.В., Джанибекова Д.Э., Антонян В.В., Зайцев И.В. Периоперационная профилактика эрозивно-язвенных осложнений у пациентов с опухолями почек и надпочечников. *Евразийский онкологический журнал*. 2017; 5(1): 134-141.

73. Латифова Л.В. Острый панкреатит после операций с лимфаденэктомией по поводу рака желудка (прогноз, профилактика, диагностика) // Автореф. дис. канд. мед. наук,- Москва- 2011.- 24 с.

74. Ласт Д. М., Полупнина А. В. *Эпидемиологический словарь*. – 2009.

75. Левкин В.В. Комплексная диагностика и лечение рака тела и проксимального отдела желудка: дис. док. мед. наук. - Москва, 2013. – 333 с.
76. Луцевич О.Э. Технические аспекты лапароскопической резекции желудка. *Эндоскопическая хирургия*. 2009; 1: 149.
77. Любченко Л.Н., Филиппова М.Г., Анурова О.А., Назлиев П.Б., Стилиди И.С., Давыдов М.М. Ранняя диагностика и тотальная гастрэктомия при наследственном диффузном раке желудка. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017; 4: 32-36.
78. Марийко В.А., Романова Н.Н., Кремянский М.А., Третьяков В.О., Марийко А.В. Анализ современного состояния плановой хирургии язвенной болезни. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 4: 24-29.
79. Маят В.С., Панцырев Ю.М. Квашнин Ю.К., Гринберг А.А., Дмитриев В. Б. *Резекция желудка и гастрэктомия*. М.: Медицина, 1975 . 368с.
80. Неред С.Н., Стилиди И.С., Рохоев Г.А. Качество жизни больных старческого возраста после хирургического лечения по поводу рака желудка. *Российский Онкологический Журнал*. 2017; 6: 313-315.
81. Неред С.Н., Глухов Е.В., Обаревич Е.С., Трусилов Е.В., Мочальникова В.В., Стилиди И.С. Длительная полная ремиссия у больного первично-диссеминированным раком желудка после успешной химиотерапии и хирургического лечения. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2017; 28(1-2): 79-81.
82. Ногтев П.В. Ранние послеоперационные осложнения гастрэктомии при раке желудка, пути их предупреждения и коррекции: дис. канд. мед. наук. - Москва, 2013. – 169 с.
83. Обаревич Е.С., Бесова Н.С., Давыдов М.М., Стилиди И.С., Горбунова В.А. Изучение эффективности комбинированного подхода к лечению больных диссеминированным раком желудка. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2016; 27(2): 83-88.
84. Омеляновский В.В. *Методические рекомендации по проведению мета-анализа*. Москва: 2017. Ссылка активна на 17.12.2019.

<https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Methodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-meta-analiza-2017-g..pdf>

85. Омеляновский В.В. *Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации* Москва: 2019. Ссылка активна на 17.12.2019. https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/10/mr_nauch-obosn-kr.pdf

86. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" Ссылка активна на 17.12.2019. <http://base.garant.ru/72240714/#ixzz68LOaBXde>

87. Оксфордская градация доказательности <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

88. Отдельнов Л.А., Симутис И.С., Мухин А.С., Бояринов Г.А., Волошин В.Н. Диагностические и тактические ошибки при перфоративных гастродуоденальных язвах по результатам анализа летальных исходов. Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. № 2. С. 29-31.

89. Перегородиев И.Н., Бохан В.Ю., Стилиди И.С., Делекторская В.В. Современный подход к лечению нейроэндокринных опухолей желудка *Российский онкологический журнал.* 2016; 21(3): 165-168.

90. Пирогов С.С., Соколов В.В., Беляков М.М., Каприн А.Д. Ранний рак желудка: современный взгляд на проблему. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16(5): 71-86.

91. Поликарпов, С.А. Актуальные проблемы хирургии рака желудка. Диссертация доктора медицинских наук. / С.А. Поликарпов — Москва, 2003. — С. 282.

92. Пономаренко Г.Н. Концепция трансляционной медицины в физиотерапии и реабилитации. *Физиотерапия, Бальнеология и Реабилитация*. 2014; 3: 3-12.
93. Постолов М.П. Выбор оптимального метода хирургического лечения прободной язвы двенадцатиперстной кишки. Диссертация кандидата медицинских наук. /Постолов М.П. – Волгоград, 2016. – С. 156.
94. Прудков М.И., Фоминых И.В. Первый опыт резекции желудка из мини-доступа. *Эндоскопическая хирургия*. 1998. С. 423.
95. Ревешвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в российской федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 3: 88-97.
96. Рохоев Г.А., Стилиди И.С., Неред С.Н. Результаты хирургического лечения рака желудка у больных старше 75 лет. *Современная онкология*. 2014; 16(4): 37-44.
97. Рохоев Г.А., Неред С.Н., Стилиди И.С. Длительные сроки наблюдения больных старше 80 лет, оперированных по поводу рака желудка. *Российский онкологический журнал*. 2013; 6: 30-32.
98. Ручкин В.И., Робак А.Н. Формирование пищеводных анастомозов имплантатами с «памятью» формы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008; 6: 34-39.
99. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Сим М.И., Россошанская Е.И. Влияние объема оперативного вмешательства на факторы защиты и агрессии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2017; 22(3): 28-33.
100. Рябов А.Б., Соколов В.В., Хомяков В.М., Пирогов С.С., Колобаев И.В., Черемисов В.В. Современные подходы к диагностике и лечению раннего рака желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015; 4(2): 71-75.

101. Сажин В.П., Маскин С.С., Карсанов А.М. Классификационные основы дифференцированного подхода к лечению перитонита. *Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского*. 2017; 2: 42-43.

102. Семенова Т.С., Артемьева А.С., Пелипась Ю.В., Карачун А.М. Патоморфологическое исследование резецированного желудка: новое - хорошо забытое старое. В книге: *Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017" ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова" Минздрава России*. 2017; 222-223.

103. Синенченко Г.И., Роман Л.Д., Карачун А.М., Пелипась Ю.В. Результаты хирургического лечения больных локализованным и местнораспространенным раком желудка. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова*. 2009; 4(2): 33-36.

104. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. Казань; Тат, кн. изд-во, 1991, - 360 с.

105. Совцов С.А., Федоров А.В. Терминология и классификация видов хирургических операций. Продолжение дискуссии. *Хирург*. 2019; 7: 79-83.

106. Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В. Спленосохранная D2 лимфодиссекция в хирургии рака тела и проксимального отдела желудка. *Анналы хирургии*. 2012; 1:52-57.

107. Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В. Методика спленосохранной D2-лимфоаденэктомии в хирургии рака желудка. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2015; 1: 41-43.

108. Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В. Метастатическое поражение лимфатических узлов ворот селезенки при раке желудка как фактор неблагоприятного прогноза. *Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»*. 2017; 28 (3-4): 43-48.

109. Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В. Спленосохранная D2-лимфодиссекция у больных раком желудка. *Материалы XVIII российского он-*

кологического конгресса (Москва 11-13 ноября 2014) *Злокачественные опухоли*. 2014; 3: 178.

110. Сулейманов Э.А., Каприн А.Д., Филоненко Е.В., Урлова А.Н., Хомяков В.М., Шульгин М.А. Фотодинамическая терапия при канцероматозе брюшины у больных раком желудка. В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины Материалы II Международной конференции Прикаспийских государств. 2017; 163.

111. Сулейманов Э.А., Каприн А.Д., Филоненко Е.В., Хомяков В.М., Гришин Н.А., Москвичева Л.И., Урлова А.Н. Интраоперационная флуоресцентная диагностика перитонеальной диссеминации у больных раком желудка. *Biomedical Photonics*. 2016; 5(3): 9-18.

112. Тер-Ованесов М.Д. Факторы прогноза хирургического лечения рака проксимального отдела желудка: дис. ... док. мед. наук. – Москва, 2007. – 414 с.

113. Тер-Ованесов М.Д. с соавт. Одномоментная эзофаго-гастрэктомия с толстокишечной пластикой при раке проксимального отдела желудка с высоким переходом на пищевод. *Вопросы онкологии*. 2017; 63 (1). 146-152.

114. Тимербулатов В.М., Сагитов Р.Б., Сибает В.М., Тимербулатов М.В., Тимербулатов Ш.В. Оперативная лапароскопия. Основы безопасности миниинвазивных вмешательств в абдоминальной хирургии. Академия наук Республики Башкортостан отделение медицинских наук и здравоохранения. Уфа, 2017.

115. Топчиев М.А. Индивидуальный подход к хирургическому лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и их осложнений: дис. док. мед. наук. - Астрахань, 1997. – 256 с.

116. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Хохлова С.В., Горбунова В.А., Неред С.Н., Стилиди И.С. Мультидисциплинарный подход в лечении больных диссеминированным раком желудка. *Российский онкологический журнал*. 2015; 20(5): 33-36.

117. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Горбунова В.А., Стилиди И.С., Неред С.Н., Меликов С.А. Комбинированный подход в лечении больных диссеминированным раком желудка. *Медицинский алфавит*. 2014; 3-4(18): 46-48.

118. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Багрова С.Г., Горбунова В.А., Стилиди И.С., Неред С.Н. Результаты комбинированного лечения больного диссеминированным раком желудка. Описание случая. *Вопросы онкологии*. 2013; 59(1): 123-125.

119. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Лимарева С.В., Горбунова В.А., Неред С.Н., Стилиди И.С. Успешное комбинированное лечение больного диссеминированным раком желудка. Онкология. *Журнал им. П.А. Герцена*. 2013; 1: 51-53.

120. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Давыдов М.М., Кононец П.В., Левченко Е.В., Тер-Ованесов М.Д., Ткачев С.И. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7(3-2): 235-247.

121. Туркин И.Н. Стратегия хирургии рака желудка : дис. док. мед. наук. - Москва, 2013. – 392 с.

122. Туркин И.Н., Давыдов М.И. Что определяет объем лимфодиссекции при раннем раке желудка? *Сибирский онкологический журнал*. 2013; 2: 12-17.

123. Туркин И.Н., Давыдов М.М., Давыдов М.И. Влияет ли спленэктомия при раке желудка на частоту развития панкреатогенных осложнений? *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2013; 24(1): 31-34.

124. Федоров А.В., Оловянный В.Е. Лапароскопическая хирургия в регионах России: проблемы и пути развития. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; 6: 4-10.

125. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Правдюк Н.Г. Оценка технологий здравоохранения. М.: *Медицинское информационное агентство*; 2013.

126. Хвастунов Р.А., Данилов С.П. Рак желудка: стандарты и индивидуальные аспекты тактики хирургического лечения. *Клиническая онкология*. 2007; 9(1): 58.

127. Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Пирогов С.С., Рябов А.Б. Современные представления о факторах риска развития рака желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(6): 78-86.

128. Хороненко В.Э., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Колобаев И.В. Результаты коррекции нутритивной недостаточности у больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка. В книге: *Жизнеобеспечение при критических состояниях материалы конференции*. 2017; 69-70.

129. Чайка А.В., Хомяков В.М., Рябов А.Б. Функциональные последствия операций по поводу злокачественных опухолей желудка: профилактика, диагностика и лечение пострезекционных нарушений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28 (3): 4-17.

130. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Сидоров Д.В., Черемисов В.В., Хомяков В.М., Андрианов А.Н. Симультанная операция при первично-множественном синхронном раке желудка и печени. *Российский онкологический журнал*. 2012; 3: 37-39.

131. Черепанин А.И., Антонов О.Н., Негребов М.Г., Баулина Е.А., Рыбальченко А.В., Шеров Р.Р. Лечебно-диагностическая тактика при сочетании перфоративной язвы и пилородуоденального стеноза *Врач*. 2016; 10: 32-35.

132. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Техника гастрэктомии с расширенной лимфаденэктомией при раке желудка. *Хирургия*. 1994; 2: 3-10.

133. Черноусов А.Ф. с соавт. Актуальные проблемы хирургического лечения постгастрорезекционных синдромов. *Врач*. 2019; 30 (6): 3-9.

134. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Богопольский П.М.. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Практическая медицина*. 2016: 351.

135. Черноусов Ф.А., Гучаков Р.В. Методики реконструкции и способы формирования анастомозов после гастрэктомии при раке желудка. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008; 1: 58-61.

136. Чернявский А.А., Лавров Н.А. Отдаленные результаты расширенной лимфаденэктомии в хирургии рака желудка. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2007; 2: 13-23.

137. Шалина Е.С., Новик В.И., Пелипась Ю.В. Современные методы исследования материала смывов брюшной полости при раке желудка. В книге: *Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017" ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России*. 2017; 124.

138. Шапкин Ю.Г., Беликова А.В., Климашевич В.Ю. Ранняя диагностика кровотечения из гастродуоденальной язвы. 2016. Саратов

139. Шляхто Е.В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки. *Трансляционная медицина*. 2014; 2: 5-18.

140. Arru L, Azagra JS, Facy O, et al. Totally laparoscopic 95% gastrectomy for cancer: technical considerations. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 387–393.

141. Blomgren LG: Perforated peptic ulcer: long-term results after simple closure in the elderly. *World journal of* 1997, 21(4):412-414; discussion 414-415.

142. Bonenkamp JJ, van de Velde CJH, Sasako M, Hermans J. R2 compared with R1 resection for gastric cancer: morbidity and mortality in a prospective, randomised trial. *Eur J Surg* 1992; 15

143. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995;345(8952):745–8.

144. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *New England Journal of Medicine* 1999;340:908–14.

145. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crose N, et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multi-

center Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg.* 1997;226:613–620.

146. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multi-center randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg.* 1999;230:170–178.

147. Brody T. 2016 *Clinical Trials* P. 896
<https://www.elsevier.com/books/clinical-trials/brody/978-0-12-804217-5> eBook
 ISBN: 9780128042588 Academic Press.

148. Boey J., Choi S.K., Poon A. et al. Risk stratification in perforated duodenal ulcers. A prospective validation of predictive factors. *Ann Surg.* 1987; 205:22–6. doi: 10.1097/00000658-198701000-00005.

149. Bunt AMG, Hermans J, Cornelis JH, van de Velde CJH, Sasako M, Hoefsloot FAM, et al. Lymph node retrieval in a randomised trial on Western-type versus Japanese-type surgery in gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14:2289–2294.

150. Choi D.W. Bench to bedside: the glutamate connection. *Science.* 1992; 258 (5080): 241–243.

151. Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J. et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2018; 63: 104–15

152. Csendes A., Burdiles P., Rojas J., Braghetto I., et al. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery.* 2002.V.131.N.4.P.40-407

153. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *Lancet* 1996;347:995–9.

154. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long term results of the MRC randomized surgical trial. *British Journal of Cancer*. 1999; 79:1522–1530.
155. Cuschieri SA, Hanna GB. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma: let us move on to another era. *Annals of Surgery* 2014;259: 90
156. Das R, Sureshkumar S, Sreenath GS, Kate V. Sequential versus concomitant therapy for eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with perforated duodenal ulcer: A randomized trial. *Saudi J Gastroenterol*. 2016; 22: 309–315.
157. De Manzoni G, Verlato G, Roviello F, Di Leo A, Marrelli D, Morgagni P, Pasini F, Saragoni L, Tomezzoli A. Subtotal versus total gastrectomy for T3 adenocarcinoma of the antrum. *Gastric Cancer* 2003; 6: 237-242
158. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: Interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:303-8. 10.1016/j.ejso.2003.11.020
159. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2010;97:643–9.
160. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *British Journal of Surgery*. 2014; 101: 23–31.
161. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *British Journal of Surgery* 1988;75:110–2.
162. Dindo D. et al. Classification of surgical complications a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*. 2004; 240: 205-213.

163. Dougherty D, Conway PH. The “3T’s” road map to transform US health care: the “how” of high-quality care. *JAMA*. 2008; 299: 2319–2321.
164. Editor. Phagocytes and the «bench-bedside interface». *N. Eng. J. Med.* 1968; 278: 1014–1016.
165. El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, et al. Personalized surgery for gastric adenocarcinoma: a meta-analysis of D1 versus D2 lymphadenectomy. *Annals of Surgical Oncology* 2014;22: 1820–1827.
166. Forman D. Gastric cancer: global pattern of the disease an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20: 633–649.
167. Galizia G, Lieto E, De Vita F, et al. Modified versus standard D2 lymphadenectomy in total gastrectomy for nonjunctional gastric carcinoma with lymph node metastasis. *Surgery*. 2015;157:285-96.
168. Garrido MV, Kristensen FB, Nielsen CP, et al. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. *ВОЗ*; 2010.
169. Gockel I, Pietzka S, Gonner U, Hommel G, Junginger T. Subtotal or total gastrectomy for gastric cancer: impact of the surgical procedure on morbidity and prognosis analysis of a 10-year experience. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 148-155.
170. Goh YM, Gillespie C, Couper G, Paterson-Brown S. Quality of life after total and subtotal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surgeon*. 2015;13(5):267–270.
171. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg*. 1989;209(2):162–166.
172. Davydov M.I., Turkin I.N. Lymphodissection in the treatment of early stomach cancer: dl or d2? *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2011. № 12. С. 9-13.
173. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may

benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:2069–2077.

174. High Level Pharmaceutical Forum. Core principles on relative effectiveness. 2008.

175. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration; 2011. Accessed June 14, 2019. <http://handbook.cochrane.org>

176. Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2017; 20: 1–19.

177. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106–130.

178. Ji X, Yan Y, Bu ZD, Li ZY, Wu AW, Zhang LH, et al. The optimal extent of gastrectomy for middle-third gastric cancer: distal subtotal gastrectomy is superior to total gastrectomy in short-term effect without sacrificing long-term survival. *BMC Cancer*. 2017;17:345

179. Jiang L, Yang KH, Guan QL, Zhao P, Chen Y, Tian JH. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta analysis. *Journal of Surgical Oncology* 2013;107:807–14.

180. Jiang L, Yang KH, Chen Y, Guan QL, Zhao P, Tian JH. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of extended lymphadenectomy inpatients with resectable gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2014; 101:595–604.

181. Kong L, Yang N, Shi L, Zhao G, Wang M, Zhang Y. Total versus subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 6795–6800.

182. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. *J Gastric Cancer*. 2019; 19(1): 1–48.

183. Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, Sierzega M, Szczepanik A. Standard D2 versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. *American Journal of Surgery*. 2007;193:10–15.
184. Kleijnen S, George E, Goulden S, et al. Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals: Similarities and Differences in 29 Jurisdictions. *Value In Health*. 2012; 15: 954–960.
185. Lau J.Y., Sung J., Hill C. et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion* 2011; 84: 102–113.
186. Lee JH, Kim YI. Which is the optimal extent of resection in middle third gastric cancer between total gastrectomy and subtotal gastrectomy? *J Gastric Cancer*. 2010;10:226–233.
187. Lee SE, Ryu KW, Nam BH, Lee JH, Kim YW, Yu JS, et al. (2009) Technical feasibility and safety of laparoscopy-assisted total gastrectomy in gastric cancer: a comparative study with laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *J Surg Oncol* 2009;100: 392-395.
188. Li Z, Bai B, Xie F, Zhao Q Distal versus total gastrectomy for middle and lower-third gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;53:163-170.
189. Liu et al. Distal gastrectomy versus total gastrectomy for distal gastric cancer. *Medicine*. 2017; 96:5.
190. Maeta M, Yamashiro H, Saito H, Katano K, Kondo A, Tsujitani S, et al. A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery*. 1999; 125: 325–331.
191. Memon MA, Subramanya MS, Khan S, Hossain MB, Osland E, Memon B. Metaanalysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Annals of Surgery* 2011;253:900–11.

192. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 8: CD001964.
193. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097.
194. Nakada K, Takahashi M, Ikeda M, Kinami S, Yoshida M, Uenosono Y, Kawashima Y, Nakao S, OshioA, Suzukamo Y, Terashima M, Kodera Y. Factors affecting the quality of life of patients after gastrectomyas assessed using the newly developed PGSAS-45 scale: A nationwide multi-institutional study. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 8978-8990.
195. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, Yakeishi Y, Matsukuma A, Enjoji M. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70: 1030-1037.
196. Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, Patel D, Yoon SS. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. *Surgery* 2011; 149: 347-355
197. Park S, Chung HY, Lee SS, Kwon O, Yu W. Serial comparisons of quality of life after distal subtotal or total gastrectomy: what are the rational approaches for quality of life management? *J Gastric Cancer*. 2014; 14: 32-38.
198. Qi J, Zhang P, Wang Y, Chen H, Li Y. Does total gastrectomy provide better outcomes than distal subtotal gastrectomy for distal gastric cancer? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0165179. doi: 10.1371/journal.pone.0165179
199. Review Manager. RevMan 5 download and installation. Accessed June 14, 2019. <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5/revman-5-download>

200. Robertson CS, Chung SC, Woods SD, Griffin SM, Raimes SA, Lau JT, et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Annals of Surgery*. 1994;220:176–182.
201. Rubio D.M., Schoenbaum E.E., Lee L.S. et al. Defining translational research: Implications for training. *Academic Med*. 2010; 85: 470–475.
202. Santoro R, Ettore GM, Santoro E. Subtotal gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(38): 13667–13680.
203. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, et al. A meta analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer*. 2012;15(1): 60–69.
204. Singal A, Higgins P, Waljee A. A Primer on Effectiveness and Efficacy Trials. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2014; (5): 1–4.
205. Siu W.T., Leong H.T., Law B.K. et al. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer: a randomized controlled trial. 2002; *Ann Surg* 235:313–319.
206. Smyth E.C. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016; 27 (5): v38–v49.
207. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1 D2 trial. *Lancet Oncology*. 2010;11:439–449.
208. Spanknebel KA, Brennan MF. Is D2 lymphadenectomy for gastric cancer a staging tool or a therapeutic intervention? *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 415–30,
209. Sullivan G. M., Feinn R. Using effect size—or why the P value is not enough. *J. Grad. Med. Educ*. 2012; 4; 279–282.
210. Sung N.S., Crowley W.F.J., Genel M., Salber P., Sandy L., Sherwood L.M., et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA*. 2003; 289 (10): 1278–1287.
211. Trochim W., Kane C., Graham M.J., Pincus H.A. Evaluating translational research: a process marker mode. *Clin. Transl. Sci*. 2011; 4 (3): 153–162.

212. Yang SH, Zhang YC, Yang KH, Li YP, He XD, Tian JH, et al. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *American Journal of Surgery*. 2009; 197:246–51.
213. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Shia LT, Whang-Peng J. Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2004;91:283–7.
214. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncology*. 2006;7: 309–315.
215. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:2767–73.
216. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 453–462.
217. Thorsen K, Søreide JA, Søreide K. What is the best predictor of mortality in perforated peptic ulcer disease? A population-based, multivariable regression analysis including three clinical scoring systems. *J Gastrointest Surg*. 2014; 18: 1261–8.
218. Tomtitchong P, Siribumrungwong B, Vilaichone RK, Kasetsuwan P, Matsukura N, Chaiyakunapruk N. Systematic review and meta-analysis: helicobacter pylori eradication therapy after simple closure of perforated duodenal ulcer. *Helicobacter*. 2012; 17(2): 148–152.
219. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bandou E, Kawamura T, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2008;13:132–137.

220. Sugoora P, Shah S, Dusane R, Desouza A, Goel M, Shrikhande SV. Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal third gastric cancer: total gastrectomy is not always necessary. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401:687–697.
221. Wang et al. Competing risk nomogram predicting initial loco-regional recurrence in gastric cancer patients after D2 gastrectomy. *Radiation Oncology*. 2019;14:128.
222. Weledji EP. The principles of the surgical management of gastric cancer. *International Journal of Surgery Oncology*. 2017; 2(7):e11
223. Wen L, Chen XZ, Wu B, Chen XL, Wang L, Yang K, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG, Li CM, Hu JK. Total vs. proximal gastrectomy for proximal gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:633–640.
224. Westfall J.M., Mold J., Fagnan L. Practice-based research — «Blue Highways» on the NIH roadmap. *JAMA*. 2007; 297(4): 403–406.
225. Wong CS, Chia CF, Lee HC, Wei PL, Ma HP, Tsai SH, Wu CH, Tam KW. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res*. 2013;182:219–226.
226. Zhang XF, Huang CM, Lu HS, Wu XY, Wang C, Guang GX, Zhang JZ, Zheng CH. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. *World J Gastroenterol*. 2004;10(23):3405–3408.