

ЛИНЧЕНКО АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ПРОБОДНОЙ ЯЗВЕ НА
ОСНОВЕ МЕТОДОЛОГИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2025 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Панин Станислав Игоревич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

Нечай Тарас Вячеславович

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии ФПК и ППС с курсом эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Магомедов Мухума Магомедович

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в _____ на заседании диссертационного совета 21.2.005.03 по присуждению ученой степени (доктора) кандидата медицинских наук при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (по адресу: 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1) и с авторефератом на сайтах: www.volgmed.ru, www.vak2.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.005.03

доктор медицинских наук, профессор

Вейсгейм Людмила Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Прободение язвы имеет место при осложненном течение язвенной болезни. Это осложнение требует оказания экстренной хирургической помощи. Число больных с перфорацией у нас в стране остается стабильно высоким, а уровень заболеваемости в последние годы составляет 14,7-15,4 на 100 тысяч населения (Ревешвили А.Ш. с соавт. 2022). В период с 2017 года, ежегодное количество операций, выполняемых в РФ по поводу прободной язвы, варьирует от 16421 до 19071, с долей лапароскопических вмешательств от 7,2% до 13,2% (Ревешвили А.Ш. с соавт. 2022). При этом отмечается негативная тенденция по росту уровня послеоперационной летальности с 9% в 2017 году до 12,5% в 2022 году (Ревешвили А.Ш. с соавт. 2018, 2023).

По мере внедрения различных миниинвазивных технологий в лечении перфорации язвы, их эффективность становится предметом целенаправленного изучения в рамках научных исследований (Магомедов, М. М. с соавт. 2023, Hindawi, et al. 2025). Вместе с тем, проводимые в этом направлении научные разработки существенно различаются по дизайнам, уровням достоверности доказательств, количеству наблюдений и групп сравнений, что может приводить к несогласованности получаемых выводов и разночтениям при выработке рекомендаций для клинической практики. Поэтому, в условиях накопления и обобщения большого массива результатов различных научных исследований возникает необходимость применения многоуровневой комплексной оценки возможностей лапароскопических операций в лечении прободной язвы с использованием методики доказательной медицины.

Стоит отметить, что о необходимости симбиоза фундаментальных исследований и практической хирургии, ещё в начале двадцатого столетия, указывал один из выдающихся отечественных хирургов - Сергей Петрович Федоров. Его идеи, в том числе, послужили основой для создания целого научного направления – теоретической хирургии, интегрирующей клинические

и фундаментальные, в том числе доказательные исследования, для анализа и принятия решений о развитии хирургических методов лечения.

Степень разработанности темы

Результаты хирургического лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки изучаются с использованием механизмов в рамках доказательной медицины и, как и все вопросы экстренной хирургии являются наиболее сложными объектами изучения (Шабунин А.В. с соавт. 2023; Сажин В. П. с соавт. 2023). Количество первичных и вторичных научных исследований с высокими уровнями достоверности доказательств по этому вопросу увеличивается. В настоящий период развития желудочной хирургии в рамках доказательной медицины проводится главным образом оценка результатов применения различных малотравматичных методик оперирования: лапароскопических и лапароскопически ассистированных операций, внутрипросветных эндоскопических манипуляций, способа бесшовного закрытия перфоративного дефекта (Сажин И.В. с соавт. 2022). Вместе с тем, результаты исследований первого и второго уровней достоверности доказательств не всегда являются согласованными, что требует разработки новых, многоуровневых подходов к изучению результатов лечения пациентов с прободной язвой (Cirocchi R. et al. 2018; Konishi T. et al. 2022).

Цель работы – получение новых данных об эффективности лапароскопических операций при прободной язве на основе методологии доказательной медицины.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ результатов лечения пациентов с прободной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки.
2. Определить неблагоприятные предикторы и разработать прогностическую модель исходов лечения пациентов с прободной язвы в условиях поздней госпитализации.
3. Оценить степень внедрения лапароскопических операций при прободной язве с точки зрения «кривой зрелости технологий» и установить

факторы, ограничивающие возможность выполнения миниинвазивных операций при прободной язве в широкой клинической практике.

4. В рамках доказательной медицины дать экспертную оценки результатов применения и определить основные преимущества лапароскопических операций при прободной язве.

Научная новизна

1. Впервые применен многоуровневый подход к изучению лапароскопических операций у пациентов с прободной язвой с использованием клинического, метааналитического и метаэпидемиологического подходов.

2. Впервые, в рамках доказательной медицины, дана метаэпидемиологическая оценка результатов лапароскопических операций при прободной язве, что позволило определить причины несогласованности выводов метаанализов.

3. Впервые проведено трансляционное исследование послеоперационной летальности при прободной язве с учетом критериев доказательной медицины, показавшие различия между действенностью и эффективностью лапароскопических операций.

4. Впервые представлен последовательный экспертный анализ (TSA) метаданных и определены основные преимущества лапароскопических вмешательств при прободной язве желудка и двенадцатиперстной кишки, которые заключаются в уменьшении болевого синдрома в ближайшем послеоперационном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволили определить причинах, ограничивающих использование лапароскопических операций при прободной язве в широкой клинической практике, что позволяет обосновать выбор наиболее оптимального варианта хирургического вмешательства. В диссертационной работе применен многоуровневый анализ результатов применения лапароскопических вмешательств у больных с прободной язвой в рамках методологии первичных, вторичных и третичных научных

исследований. Кроме того, представленный в диссертации доказательный материал будет использован при редакции клинических рекомендаций по лечению по язвенной болезни.

Методология и методы исследования

При проведении работы была использована комплексная методология, объединяющая анализ собственных клинических наблюдений с разработкой доказательных аспектов лечения пациентов с перфоративной язвой в рамках концепции теоретической хирургии. В ходе решения поставленных задач были применены методы аналитической оценки результатов проспективного наблюдения и лечения пациентов в хирургическом отделении стационара. В процессе работы была создана оригинальная база данных пациентов с перфорацией язвы. Для оценки значимости различий между группами сравнения в собственных наблюдениях были применены соответствующие статистические расчеты. Выбор конкретных статистических критериев был проведен на основании характера (непрерывные или номинальные) и связности выборок, а также количества наблюдений.

При разработке доказательных аспектов были использованы технологии систематического обзора, мета-анализа, экспертный анализа (TSA) и метаэпидимологии.

Положения, выносимые на защиту

Многоуровневый способ изучения миниинвазивных вмешательств у пациентов с прободной язвой имеет повышает возможности значимых оценок результатов их применения как в рамках протокольных исследований, так и в практическом здравоохранении.

В условиях поздней госпитализации возможность применения лапароскопических технологий при прободной язве ограничивается наличием сочетанных осложнений язвенной болезни и необходимостью расширения оперативного приема от простого ушивания до резекционных вмешательств.

Установленное в рамках доказательной медицины снижение выраженности болевого синдрома в ближайшем послеоперационном периоде

позволяют обосновать необходимость более широкого использования лапароскопических операций при прободной язве.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы основана на характере дизайна исследования, сочетающего элементы клинических и доказательных научных исследований. Значимость результатов исследования подтверждается также применением систематического подхода и метода экспертного анализа, которые являются составляющими доказательной медицины. В оценке результатов лечения пациентов с прободной язвой, также использованы метаэпидемиологический подход. Полученные в результате работы выводы соответствуют наивысшему уровню достоверности доказательств, что позволяет повысить уровень убедительности практических рекомендаций по лечению пациентов с прободной язвой.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены на Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 28 ноября 2024 года), на VIII Международной научно-практической конференции " Глобальные научные тенденции: интеграция и инновации" (Саратов 2024), на 83 Международно-практическая конференция молодых ученых и студентов "Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины" (Волгоград, 23-25 апреля 2025 года), на региональная научно-практическая конференция для аспирантов и соискателей "Аспирантские чтения" (Волгоград, 22 апреля 2025 года), на X Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств « Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 30 мая 2025 года). Апробация диссертационного исследования проведена 29 апреля 2025 года на совместной конференции сотрудников кафедры общей хирургии ВолгГМУ, кафедры госпитальной хирургии ВолгГМУ, кафедры хирургических болезней № 1 Института НМФО ВолгГМУ, кафедры факультетской хирургии ВолгГМУ, кафедры онкологии ВолгГМУ и сотрудников хирургических отделений

Клиники № 1 ВолгГМУ и ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1».

Личный вклад автора

При проведении диссертационного исследования автор выполнил непосредственно все этапы работы. Соискатель принимал непосредственное активное участие в лечении и наблюдении за пациентами с перфорацией язвы, которые находились на лечении в отделение хирургии Волгоградской областной клинической больницы № 1, в том числе принимал личное участие в оперативных вмешательствах. При изучении и работе с медицинской документацией автор диссертации извлек из историй болезни необходимые сведения, по которым была создана база данных (100%). Полученная база данных была использована для соответствующих статистических расчетов, которые были проведены лично автором (95%). В ходе написания диссертационного исследования соискатель освоил и применил на практике методы доказательной медицины.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует пунктам 1, 3, 4 специальности 3.1.9. – «Хирургия»: изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний, обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов, экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Основные положения, сформулированные в исследовании, внедрены в практику работы хирургических отделений Клинике № 1 ВолгГМУ, ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», Волгоградского областного клинического онкологического диспансера.

Публикации

По диссертационным материалам опубликовано 8 работ, из них 3 в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых

должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по научной специальности «Хирургия».

Связь с планом научных исследований.

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

Объём и структура исследования

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста. Структурно диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, трех глав собственных исследований, главы с обсуждением результатов, заключения, выводов, списка литературы, включающего 75 российских и 79 иностранных источников, списка собственных публикаций. При оформлении работы использован ГОСТ 7.0.11-2011. Диссертация содержит 28 рисунков, 25 таблиц, 2 приложения. Текст диссертации и автореферата не сгенерирован нейросетью.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении, содержится информация об актуальности работы, представлена цель и сформулированы основные задачи исследования. Отобразена научная новизна диссертации, её практическая и теоретическая значимость и основные положения. Также представлены основные детали о методологии, методах, степени достоверности и апробации результатов диссертации, а также даны сведения о внедрении результатов исследования в практическое здравоохранение и личном вкладе автора.

В первой главе проведен обзор предметного поля, в котором критически проанализированы вопросы эволюции подходов к лечению прободной язвы,

выбор метода лечения и предпочтительного способа оперативного вмешательства при перфорации язвы.

Материал и методы исследования. Программа диссертационного исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1. Программа исследования

№	Этапы	Первичный материал	Методы	Ед.
1	Обзор предметного поля по аспектам лечения прободной язвы.	75 отечественных и 79 зарубежных источников литературы.	Библиографический	Научные работы, опубликованные в медицинской литературе
2	1. Оценка особенностей и результатов хирургического лечения прободной язвы. 2. Изучение исходов лечения перфорации язвы с учетом возможных факторов риска.	Медицинская документация ГУЗ ВОКБ 1	Аналитический Математический	Пациенты с прободной язвой
3	Проведение систематического обзора мировой доказательной базы по хирургическому лечению прободной язвы с использованием лапароскопических технологий	Электронная библиотека eLibray, Библиотека Кокрана, база данных PubMed	Аналитический Описательный Статистический	Мировые доказательные исследования (УДД 1, УДД 2)
4	Проведение мета-анализа РКИ по сравнению результатов лапароскопических и лапаротомных операций при прободной язве.	Отобранные в ходе систематического обзора РКИ	Метааналитический Статистический	Пациенты с прободной язвой
5	1. Метаэпидемиологическая оценка 2. Проведение последовательного экспертного анализа с целью оценки завершенности мета-анализа лапароскопических операций при прободной язве. 3. Публикация результатов научного исследования. 4. Оценка и проверка результатов диссертационной работы.	Сведения Полученные в процессе работы над диссертацией сведения.	Метаэпидемиологический	База данных с пациентами с перфоративной язвой.

Был использован комплексный дизайн, включающий методологии первичных исследований, метааналитический и метаэпидемиологический подходы. Диагностику и лечение прободной язвы проводили согласно действующей версии клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации «Прободная язва» в условиях соблюдения протокола надлежащей клинической практики (приказ N 232-ст).

Диссертационная работа была одобрена и рекомендована к утверждению локальным этическим комитетом справкой №2025/002-ДИ от 22.01.25 (регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (ONHRP)). Все пациенты давали добровольное информированное согласие на проведение оперативных вмешательств и возможности использования информации в рамках научных исследований. Соблюдался принцип конфиденциальности и из исследования были исключены уязвимые субъекты исследования, что обеспечивало соответствующую защиту прав пациентов.

Общее количество наблюдений в диссертации составило 680 наблюдений (65 наблюдений в рамках клинической части работы и 615 в рамках анализа доказательного аспекта проблемы) Все больные, включенные в клиническую часть диссертации, были прооперированы на клинической базе (хирургическое отделение ГБУЗ ВОКБ № 1) ФГБОУ ВО ВолгГМУ в период 2017 – 2023 годов.

Оценку общей реактивности пациентов с различными формами перитонита и интоксикацией проводили на основании индекса Кребса. При изучении результатов все послеоперационные осложнения были разделены на группы согласно градации Clavien Dindo (2004).

Статистическая база данных по результатам клинической части диссертации была создана и обработана в программе Microsoft Excel 2019. В диссертации представлены абсолютные значения, процентные доли и ошибка репрезентативности. Критерии χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера были использованы для бинарных данных, критерий Манн-Уитни – для непрерывных значений. Для разработки модели прогноза лечения была использована бинарная логистическая регрессия, ROC-анализ.

В третьей главе представлены сравнительные данные о результатах лечения прободной язвы в зависимости от сроков оперативного лечения и способа оперативного лечения. Разработана прогностическая модель исходов лечения и определены факторы, ограничивающие использование лапароскопических технологий в условиях поздней госпитализации.

Методологической основой для изучения доказательных аспектов **в четвертой главе** послужили метааналитическая и метаэпидемиологические методологии. Эта часть научной работы проведена в соответствии с методическими рекомендациями «ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, рекомендациями Кокрейна («Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions», Higgins et al., 2023) и руководству по проведению последовательного экспертного анализа (User Manual for Trial Sequential Analysis (TSA), Thorlund et al. 2017).

Систематический поиск доказательной базы был проведен в электронной библиотеке (eLibrary), в библиотеке Кокрейна (Cochrane Library) и базе данных PubMed, в период с 01.06.2024 на всю глубину. Для мета-обзора, при помощи соответствующих фильтров (Lee E et al. 2012) были отобраны систематические обзоры, с или без мета-анализов. Для последовательного экспертного анализа в рамках диссертационного исследования были отобраны только завершенные РКИ.

При метаанализе дихотомических показателей, с учетом проспективного дизайна сравнений в РКИ, определяли значения относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ), для непрерывных – простой разницы средних и 95% ДИ. При необходимости были проведены перерасчеты медиан и размаха выборки в средние значения и стандартные отклонения по методам Hozo SP et al. (2005) и Wan X. et al. (2014).

Для оценки чувствительности были использованы различные модели: фиксированных и случайных эффектов. Выбор приоритетной модели расчетов осуществляли на основании количественной оценки неоднородности I^2 , от 0% до 100%. При расхождении результатов, согласно Jakobsen et al. (2014)

выбирали результаты более консервативной (ближайшей к нулевому эффекту) модели, при равных результатах - результаты модели с более широким доверительным интервалом (ДИ).

С целью определения завершенности метаанализа, исключения ошибок первого (ложноположительных) и второго (ложноотрицательных) рода и необходимости проведения дальнейших исследований по тем или иным аспектам лапароскопических операций, в диссертации был использован экспертный анализ (TSA). Необходимую выборку мета-анализа (Diversity-Adjusted Required Information Size - DARIS) определяли априорно с учетом максимальных величин ошибок первого и второго рода ($\alpha = 0,05$, $\beta = 0,20$), а также расчётного значения показателя разнообразия D^2 . При этом исходили частоты события в группе контроля и предположения относительного снижения, по отношению к его наблюдаемому значению, на 10% (для дихотомических данных). Для непрерывных данных, при определении необходимой выборки мета-анализа использовали минимальная релевантную разницу и значение дисперсии. При анализе чувствительности использовали различные значения снижения относительного риска и минимально релевантной разницы. Для анализа метаданных и последовательного экспертного анализа, было использовано программное обеспечение Copenhagen Trial Unit Trial Sequential Analysis software.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов, прооперированных на собственной клинической базе, в 80% (52/65) отмечено перфорация язвы двенадцатиперстной кишки, в 20% (13/65) - язвы желудка. Среди больных было 38 мужчин и 27 женщин; возраст в среднем – $56 \pm 5,7$ лет. Сопутствующие заболевания имели место в $84\% \pm 4,5\%$ (54/65) наблюдений. В структуре сопутствующей патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы.

Во всех наблюдениях перфорация осложнилась перитонитом. Преобладающей формой в собственных наблюдениях был гнойно-фибринозный перитонит (68 %, 44/65). В 91% (59/65) наблюдениях

оперативный прием был ограничен ушиванием перфоративного отверстия и ещё у 9% (6/65) пациентов, при сочетании перфорации с другими осложнениями язвенной болезни, резекционными операциями. С учетом характера, используемых хирургических технологий у 88 % (57/65) больных оперативный прием был выполнен лапаротомно, у 12% (8/65) – миниинвазивно. Такое структурное распределение оперативных вмешательств позволило определить основное направление для дальнейшего изучения доказательных аспектов в рамках представленного диссертационного исследования.

Проведенная оценка результатов лечения позволила установить, что в генеральной совокупности общая частота послеоперационных осложнений составила $33,8 \pm 5,9\%$ (22/65), госпитальная летальность – $27,7 \pm 5,5\%$ (18/65), послеоперационная летальность – $25,4 \pm 5,5\%$ (16/63). Разница между госпитальной и операционной летальностью обусловлена тем, что двое пациентов поступили в крайне тяжелом состоянии, позднее 72 часов от момента перфорации, с явлениями необратимого инфекционно-токсического шока и скончались в течение часа от момента поступления во время проведения интенсивной предоперационной подготовки.

Как видно из сравнительных результатов (таблица 2), непосредственные результаты лечения прободной язвы существенно различаются в зависимости от сроков выполнения операции с момента начала заболевания и использования при этом лапароскопических технологий.

В сроки госпитализации до 24 часов от момента перфорации частота осложнений составила 14% (4/29), при поступлении в стационар позднее 24 часов – 50% (18/36) ($p < 0.05$). Летальных исходов среди больных, госпитализированных до 24 часов с начала заболевания, не было. При поздней госпитализации ($n=36$) умерло 16 пациентов что составило 44%. В группах больных, перенесших лапароскопические и лапаротомные вмешательства летальность составила 0% и 28% ($p < 0.05$). Однако, значимость различий в плане послеоперационных осложнений 13% и 37% на накопленном за 7 лет клиническом материале подтвердить не удалось ($p > 0.05$), что потребовало

дальнейшего изучения уже с учетом возможностей, предоставляемых доказательной медициной.

Таблица 2. Результаты лечения больных с перфорацией язвы

	Осложнения после операции	Уровни летальности после операции	Койко-день в стационаре
Результаты в зависимости от сроков госпитализации и оперативного лечения			
До 24 часов	14% (4/29)	0% (0/29)	9 [8-10]
После 24 часов	50% (18/36)	44% (16/36)	12 [9-13]
Значимость различий	$p < 0.05^*$	$p < 0.05^*$	$U=101, p=0.05$
Результаты в зависимости от характера оперативных вмешательств			
Лапароскопические операции	13% (1/8)	0% (0/8)	5 [4-5]
Лапаротомные операции	37% (21/57)	28% (16/57)	10 [7-13]
Значимость различий	$p > 0.05^*$	$p < 0.05^*$	$U=45,2, p=0.03$

*- точный критерий Фишера, U – критерий Манна-Уитни

Проведенный анализ причин летальных исходов показал, что в основном они были обусловлены развитием эндогенной интоксикацией на фоне имеющихся разлитых форм гнойного перитонита. Сравнение показателей общей реактивности пациентов на основании индекса Кребса позволило подтвердить этот факт. Среди умерших пациентов значение этого показателя составило 3,5 [1,4-6,3], в группе выживших пациентов – 7,7 [4,9-26,5] ($U=121, p < 0,05$).

Фактор поздней госпитализации и его взаимосвязь с уровнем летальности в период проведения исследования, является особенно важным и обусловлено особенностями работы хирургического отделения ВОКБ № 1. При хронологическом анализе частота послеоперационных осложнений варьировала от 0 % до 45 %, госпитальной летальности – от 0% до 44%, послеоперационной летальности от 0% до 36%. При этом в период 2020-2021 годов, в период пандемии COVID-19, когда хирургическое отделение обслуживало половину миллионного города и восемь прикрепленных районов области. В эти годы, из-за снижения доступности хирургической помощи на уровне стационаров второго уровня, доля пациентов с поздней госпитализацией при прободной язве

в ВОКБ № 1 составила 62% (30/48), что значительно превышало показатели как по Волгоградской области, так и по ЮФО, и по РФ в целом. Также отмечено незначимое увеличение доли резекционных операций на желудке. В 2017-2019 годах доля резекций желудка составила 5,9% (1/17), в 2020-2023 годах – 10% (5/48) ($p>0.05$).

Однако несмотря на существенные трудности в работе, накопленный в клинике общей хирургии опыт оперативных вмешательств на желудке позволил избежать значимого повышения количества осложнений и летальных исходов (таблица 3).

Таблица 3. Сравнительные данные по летальности и осложнениям в различные временные периоды

2017 – 2019		2020 – 2023		Значимость различий
Послеоперационные осложнения				
пролечено		пролечено		*p>0.05
всего	осложнения (п %)	всего	осложнения (п %)	
17	4/23,5%	48	18/37,5%	
Госпитальная летальность				
пролечено		пролечено		*p>0.05
всего	умерло (п %)	всего	умерло (п %)	
17	3/17,6%	48	15/31,2%	
Послеоперационная летальность				
пролечено		пролечено		*p>0.05
всего	умерло (п %)	всего	умерло (п %)	
17	3/17,6%	48	13/27%	

*-точный критерий Фишера

Относительно лапароскопических операций следует отметить, что по результатам собственных наблюдений степень их внедрения в лечении пациентов с прободной язвой составила $12,3\pm 4,1\%$ (8/65). При этом количество лапароскопических операций коррелирует с общим количеством больных, прооперированных по поводу прободной язвы в различные годы. За последние годы в 2021 году доля ЛСО составила 16% (4/25), в 2022 – 20% (1/5) и в 2023 – 14% (1/7).

При сравнении (рисунок 1) доли лапароскопических операций в лечение прободной язвы, по сравнению с таких заболеваний как острый панкреатит и

острый холецистит, мы можем отметить, то, что при прободной язве они стагнируют и все еще остаются на этапе внедрение и освоения технологии.

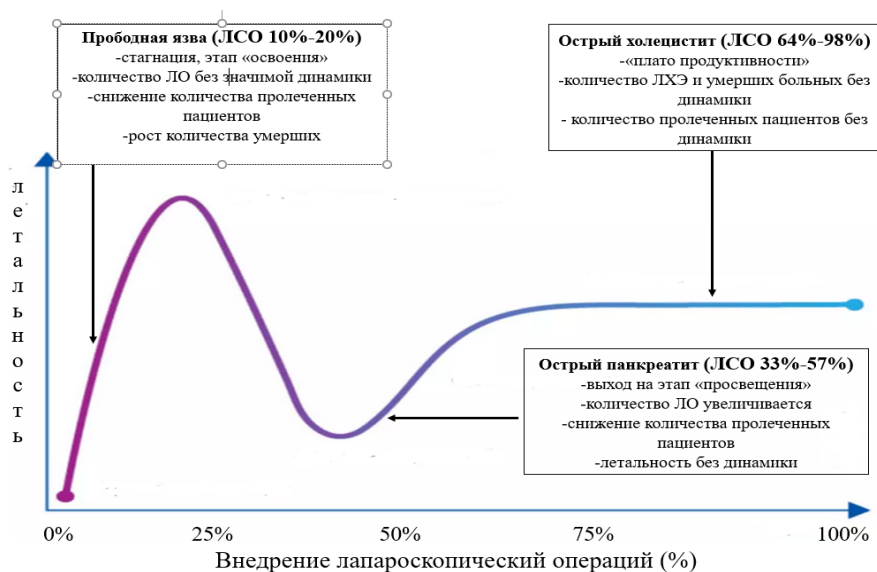


Рисунок 1 – Доля лапароскопических операций при прободной язве на «кривой зрелости технологий» (% от общего количества операций)

Среди объективных причин отказа были в основном пациент-зависимые и заболевание-зависимые факторы. В $9 \pm 4,9\%$ наблюдений от выполнения оперативного вмешательства в условиях напряженного пневмоперитонеума было решено воздержаться из-за выраженной коморбидности. В $12 \pm 5,6\%$ случаев, в связи с наличием сочетанных осложнений язвенной болезни. Еще в $79 \pm 6,9\%$ наблюдений, при поступлении в период более 24 часов от дебюта заболевания, выбор был сделан в пользу лапаротомного ушивания перфорации для адекватной санации органов брюшной полости.

При клинической картине разлитого гнойного перитонита лапароскопические операции, с точки зрения профилактики послеоперационных осложнений, не являются доказанными, так как в ряде случаев не дают оператору достаточной возможности для адекватной санации брюшной полости.

После завершения анализа собственного материала, с учетом недостаточной статистической мощности моноцентровых исследований, мы посчитали целесообразным провести и многоуровневую оценку лапароскопических операций, с точки зрения доказательной медицины.

Был проведён систематический обзор доказательной базы (8 РКИ и 16 систематических обзоров, в том числе с метаанализами). Однако ни один из метаанализов не был дополнен последовательным экспертным анализом (TSA). Исходя из этого, мы провели последовательный экспертный анализ. Определенные показатели о длительности оперативных вмешательств, продолжительности стационарного лечения, послеоперационной летальности и повторных операциях представлены в таблице 4.

Таблица 4. Анализ различных способах операций при прободной язве

Параметр сравнения	Анализ метаданных		Последовательный экспертный анализ (TSA)			
	лапароскопия	лапаротомия	D ²	Сценарий расчетов	DARIS (n)	Достигнутый размер выборки
Длительность операций (7 РКИ)	42 – 113 мин	35 – 110 мин	97%	MPP=15, α=5%, β=20%	1487	40.1%
	PC=7.69, 95% ДИ от -9.04 до 24.42					
Длительность стационарного лечения (7РКИ)	3 – 8.1 койко-дня	5 – 13.8 койко-дня	92%	MPP= 1, α=5%, β=20%	4084	14.6%
	PC= -2.45, 95% ДИ от -4.28 до -0.62					
Повторные операции (4 РКИ)	6.0% (10/166)	3.0% (5/164)	0%	ОСР=10%, ГрК=3.0%, α=5%, β=20%	96586	0.34%
	ОР=1.63, 95% ДИ от 0.43 до 6.18					
Летальность после операций (8 РКИ)	1.8% (4/218)	4.7%(10/213)	0%	ОСР=10%, ГрК=4.7%, α=5%, β=20%	96586	1.02%
	ОР=0.5, 95% ДИ от 0.2 до 1.27					

РКИ – рандомизированные клинические исследования, PC – разница средних, MPP – минимально релевантная разница, 95% ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, ОСР – относительное снижение риска, ГрК – частота события в группе контроля, α – риск ошибки I типа, β – риск ошибки II типа, D² – неоднородность первичных исследований

Необходимо отметить, что по таким параметрам сравнения, как длительность операции, повторные операции и послеоперационная летальность, текущие метаданные составляют только от 0.24% до 10.3% необходимого размера выборки мета-анализа (DARIS), что указывает на малую вероятность получения значимых выводов по этим аспектам в ближайшем будущем.

Изучение статистических сведений о летальности при использовании лапароскопических операций позволило также оценить различия между их

действительностью и эффективностью. По данным доказательной медицины (действительность) летальность после лапароскопических операций меньше в 1,4 – 3,0 раза. По нашим же данным, в клинике (эффективность) летальность после лапароскопических и лапаротомных вмешательств составляет 0% и 28% ($p < 0,05$).

Такие различия между действительностью и эффективностью могут быть обусловлены тем, что на "кривой зрелости технологий» лапароскопические операции при перфорации соответствуют этапу освоения, при котором имеет место прицельный отбор пациентов.

Последовательный экспертный анализ (TSA) периода стационарного лечения представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Последовательный экспертный анализ продолжительности стационарного лечения

Необходимая выборка мета-анализа достигнута на 14.6%. На TSA графике (рисунок 2) кумулятивная Z-кривая пересекла границы статистической значимости, но еще не пересекла линии последовательного мониторинга и располагается в зоне потенциально ложных результатов о преимуществе лапароскопических операций по этому параметру сравнения. Анализ чувствительности ($MPP=2$ койко-дня) также не подтверждает значимость различий.

Сведения о количестве и структуре послеоперационных осложнений суммированы в таблице 5. Необходимый размер выборки мета-анализа (DARIS) для формулирования выводов о значимости различий по частоте встречаемости осложнений после лапароскопических и лапаротомных операций достигнут на 0.1% – 10%.

Таблица 5. Послеоперационные осложнения

Параметр сравнения	Анализ метаданных		Последовательный экспертный анализ (TSA)			
	лапароскопия	лапаротомия	D ²	Сценарий расчетов	DARIS (n)	Достигнутый размер выборки
Осложнения после операции (6 РКИ)	19.3% (54/279)	36% (98/272)	0%	ОСР=10%, ГрК=36%, α=5%, β=20%	5452	6.04%
	ОР=0.55, 95% ДИ от 0.41 до 0.72					
Раневая инфекция (7РКИ)	5.3% (16/300)	14.5% (43/296)	0%	ОСР=10%, ГрК=14.5%, α=5%, β=20%	17737	3.36%
	ОР=0.38, 95% ДИ от 0.22 до 0.64					
Абсцессы брюшной полости (7 РКИ)	2.3% (7/300)	4.7% (14/296)	27%	ОСР=10%, ГрК=4.7%, α=5%, β=20%	60626	0.79%
	ОР=0.58, 95% ДИ от 0.18 до 1.84					
Несостоятельность швов (6 РКИ)	3.7% (9/243)	1.3% (3/238)	0%	ОСР=10%, ГрК=1.3%, α=5%, β=20%	226596	0.19%
	ОР=1,76, 95% ДИ от 0.58 до 5.34					

РКИ – рандомизированные клинические исследования, РС – разница средних, 95% ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, ОСР – относительное снижение риска, ГрК – частота события в группе контроля, α – риск ошибки I типа, β – риск ошибки II типа, D² – неоднородность первичных исследований

В таблице 6 суммированы метаданные и представлены результаты последовательного экспертного анализа о выраженности болевого синдрома в первые 24 и 72 часа после лапароскопических и лапаротомных операций.

При анализе чувствительности (MPP=2 балла) показатель DARIS достигается на 100%, что указывает на наличие достаточной доказательной базы по этому разделу периоперационного периода.

Полученные результаты подтверждают, что лапароскопические операции при прободной язве снижают выраженность болевого синдрома (рис. 3).

Таблица 6. Болевой синдром после операции

Параметр сравнения	Анализ метаданных		Последовательный экспертный анализ (TSA)			
	лапароскопия	лапаротомия	D ²	Сценарий расчетов	DARIS (n)	Достигнутый размер выборки
Болевой синдром 24 часа (4 РКИ)	3 – 4.4 мм	5 – 7 мм	89%	MPP= 1, α=5%, β=20%	536	58.2%
	PC= −1.95, 95% ДИ от -2.87 до -1.04					
Болевой синдром 72 часа (2 РКИ)	1.6 – 3.8 мм	5 – 13.8 мм	81%	MPP= 1, α=5%, β=20%	277	80.1%
	PC= -1.36, 95% ДИ от -2.13 до -0,58					

РКИ – рандомизированные клинические исследования, РС – разница средних, MPP – минимально релевантная разница, 95% ДИ – доверительный интервал, α – риск ошибки I типа, β – риск ошибки II типа, D² – неоднородность первичных исследований.

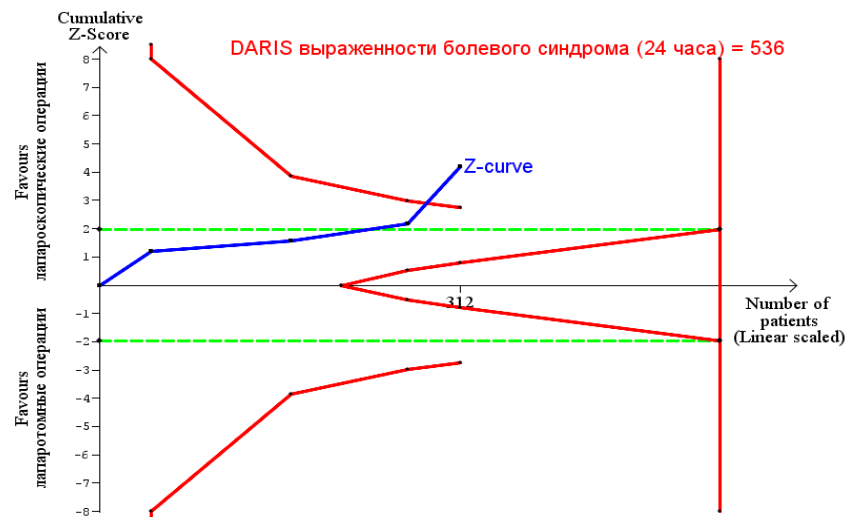


Рисунок 3 – Последовательный экспертный анализ выраженности болевого синдрома в первые 24 часа послеоперационного периода

Таким образом, основным значимым преимуществом лапароскопических операций при прободной язве, является уменьшение выраженности болевого синдрома в ближайшие трое суток после операции, что может способствовать быстрее реабилитации пациентов в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ показывает, что в зависимости от сроков госпитализации (до и после 24 часов) послеоперационная летальность при прободной язве составляет 0% и 44,7% ($p<0,05$), послеоперационные осложнения - 14% и 50% ($p<0,05$) соответственно.

2. Значимым фактором неблагоприятного прогноза лечения прободной язвы в условиях высокой доли пациентов с поздней госпитализацией является расширение объема оперативного приема от простого ушивания прободной язвы до необходимости выполнения резекционных вмешательств. Для разработанной прогностической модели показатели чувствительности и специфичности составили 83.3 % и 93.6 % соответственно, площадь под ROC-кривой – 0.971 (95% ДИ: 0.965 – 0.989).

3. Проведенная оценка с точки зрения динамики «кривой зрелости технологий» позволяет заключить, что миниинвазивные операции при прободной язве находятся на этапе освоения, их доля составляет $12\% \pm 4,03\%$. Совокупность факторов - поздней госпитализации ($79 \pm 6,9\%$ наблюдений), выраженной коморбидности ($9 \pm 4,9\%$ наблюдений) и наличие сочетанных осложнений язвенной болезни ($12 \pm 5,6\%$ наблюдений) – является основной причиной, ограничивающей использование лапароскопических операций.

4. В рамках экспертной оценки основным значимым преимуществом лапароскопических операций при прободной язве является менее выраженный болевой синдром. В первые 24 часа послеоперационного периода разница средних по визуальной аналоговой шкале составляет – 1,95 мм., (95% ДИ от – 2,87 мм. до –1,04 мм., $p < 0,05$). Судить о других вероятных преимуществах лапароскопических операций можно лишь на уровне тенденций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При анализе результатов применения лапароскопических технологий у пациентов с прободной язвой рекомендуется проведение многоуровневой оценки с использованием клинического, метааналитического и метаэпидемиологического подхода.

2. При отборе пациентов для лапароскопического ушивания прободной язвы рекомендуется учитывать срок от начала заболевания (менее 24 часов), уровень коморбидности (менее 3 баллов по Чарльстон) и отсутствие сочетанных осложнений язвенной болезни

3. Для оптимизации подходов к лечению прободной язвы и увеличения удельного веса лапароскопических операций следует сократить задержки дооперационного периода на всех этапах диагностики и определения тактики лечения.

4. Наиболее оптимальным сроком для выполнения миниинвазивных вмешательств при прободной язве являются первые 24 часа с момента начала заболевания.

ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего изучения результатов применения лапароскопических операций, лежат в области доказательной медицины, что имеет важное значение для повышения уровня убедительности клинических рекомендаций по лечению пациентов с прободной язвой. Необходимо также продолжить проведение контролируемых исследований, направленных на изучение отдаленных результатов лапароскопических вмешательств.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Линченко А.А.** Прогностическая роль коморбидного статуса при оценке результатов хирургического лечения пациентов с прободной язвой. / С.И. Панин, В. А. Суворов, А. В. Быков, Н. В. Коваленко, М. П. Постолов, А. Е. Бубликов., Е.С. Михин, А.А. Линченко // **Вестник хирургии имени И. И. Грекова.** – 2022. – Т.181. - № 3. – С. 20–27.
2. **Линченко А.А.** Оценка современных тенденций в лечении перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. /А.А. Линченко, А.В. Пузикова, А.Е. Бубликов// Сборник статей VIII Международной научно-практической конференции «Глобальные научные тенденции: интеграция и инновации» Научно-образовательная платформа "Цифровая наука" (г. Саратов, 10 декабря 2024 г.) – Саратов, 2024 г. – С.362-370
3. **Линченко А.А.** Сравнительные результаты лечения пациентов с прободной язвой с учетом факторов поздней госпитализации /А.А. Линченко, А.В. Пузикова, А.Е. Бубликов// Актуальные вопросы хирургии Материалы межвузовского международного конгресса (г. Москва, 28 ноября 2024 г.) – Москва: издательство Инфинити, 2024. – 178 с. В42 ISBN 978-5-905695-53-7 сб. науч. ст. по итогам работы межвузовский международный конгресс высшая школа: научные исследования.
4. **Линченко А.А.** Анализ летальности среди пациентов с прободной язвой, в зависимости от сроков госпитализации /А.А. Линченко // Молодежный инновационный вестник Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко. – 2025 год. – Т. 14, № 1. – С. 96-100.
5. **Линченко А.А.** Лапароскопические операции и летальность при перфоративной язве (корреляционно-регрессионный анализ). /А.В. Пузикова, С.И. Панин, А.А. Линченко, А.Е. Бубликов// **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.** – 2024. - Т.21 - №.3 – С.118-122.

6. **Линченко А.А.** Лапароскопические технологии в лечении пациентов с прободной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки /А.А. Линченко, М.А. Пшеничная// 83 Международно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (ВолгГМУ, 23-25 апреля 2025) – Волгоград, 2025. – С.825-826

7. **Линченко А.А.** Эволюция оперативного лапаротомного лечения прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки /А.А. Линченко// Региональная научно-практическая конференция для аспирантов и соискателей "Аспирантские чтения" (ВолгГМУ, 22 апреля 2025 г.) – Волгоград, 2025 – С.35-39.

8. **Линченко А.А.** Лечение прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях поздней госпитализации. /С.И. Панин, А.В. Пузикова, А.А. Линченко [и др.] // **Волгоградский научный медицинский журнал.** – 2025. – Т.22 - № 1 – С.47-51.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

ЛСО – лапароскопические операции

MPP – минимально релеватная разница

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

DARIS – необходимый размер выборки мета-анализа с учетом неоднородности (Diversity-Adjusted Required Information Size)

TSA – последовательный экспертный анализ (Trial Sequential Analysis)

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

«Современные подходы к оценке эффективности лапароскопических операций при прободной язве на основе методологии доказательной медицины»

Подписано в печать _____

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

Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ _____

Отпечатано в Издательстве ВолгГМУ
400006, г. Волгоград, ул. Дзержинского, 45
Тел.: (8442) 74-01-73, 74-02-16, 74-08-04