

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Линченко Александр Александрович

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

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Панин Станислав Игоревич

Волгоград, 2025

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	11
1.1 Прободная язва как проблема абдоминальной хирургии.....	11
1.2 История развития хирургического лечения прободной язвы.....	18
1.3 Современные аспекты лечения прободной язвы.....	27
1.4 Доказательная медицина как инструмент оценки результатов хирургического лечения.....	29
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	33
2.1 Материалы исследования.....	33
2.2 Методы исследования.....	37
Глава 3. Клинические аспекты лечения прободной язвы.....	45
3.1 Непосредственные сравнительные результаты оперативного лечения прободной язвы (по материалам клиники).....	45
3.2 Анализ причин летальности и прогнозирование исходов лечения прободной язвы.....	61
3.3 Оценка эффективности лапароскопических операций у пациентов с прободной язвой с учетом «зрелости технологий».....	65
Глава 4. Доказательные подходы к оценке результатов применения лапароскопических операций ушивания прободной язвы.....	73
4.1 Метаэпидемиологическая составляющая в оценке действенности лапароскопических операций при прободной язве.....	73
4.2 Последовательный экспертный анализ метааналитических данных о лапароскопических операциях у больных с прободной язвой.....	80
Глава 5. Обсуждение результатов собственных исследований в рамках трансляционного подхода.....	96
Заключение.....	102
Выводы.....	114
Практические рекомендации.....	115

Список сокращений и условных обозначений.....	116
Список литературы.....	118
Список работ по теме диссертации.....	140
Приложение 1. Акт о внедрении № 1.....	142
Приложение 2. Акт о внедрении № 2.....	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Прободение язвы имеет место при осложненном течении 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 (Ревিশвили 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% (Ревিশвили 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 (Ревিশвили 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 исследования

Результаты хирургического лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки изучаются с использованием механизмов 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, способов 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 в зависимости от сроков госпитализации.
2. Определить неблагоприятные предикторы и разработать прогностическую модель исходов лечения пациентов с прободной язвой в условиях поздней госпитализации.

3. Оценить динамику 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 оценку 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, показавшее 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 причины, ограничивающие 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 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 анализ (TSA) и метаэпидемиологии.

Положения, выносимые на защиту

Многоуровневый способ изучения миниинвазивных вмешательств у пациентов с прободной язвой 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-практической конференции молодых ученых и студентов "Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины" (Волгоград, 23-25 апреля 2025 года), на региональной научно-практической конференции 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 «Волгоградской областной клинической больницы № 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 отделении хирургии Волгоградской областной клинической больницы № 1, в том числе принимал личное участие в ряде оперативных вмешательств. 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 Клиники № 1 ВолгГМУ, ГБУЗ «Волгоградской областной клинической больницы №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 «Волгоградского государственного медицинского университета» 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 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, 4 формулы, 2 приложения. Текст диссертации и автореферата не сгенерирован нейросетью.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Прободная язва как проблема абдоминальной хирургии.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта. Его особенностями являются цикличность, сезонность, способность рецидивировать, а также прогрессировать и осложняться до жизнеугрожающих состояний [31,45, 142].

Рецидивирующий характер заболевания приводит к длительному анамнезу заболевания и ухудшению качества жизни больного [39].

С точки зрения эпидемиологии на 2021 год распространенность язвенной болезни в мире составляет 8,4% [5]. Отечественные литературные источники приводят данные о 6-10% населения России, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, и увеличивающимся количеством больных с рецидивирующим характером заболевания [45,73].

С точки зрения этиологии, до 80% всех случаев развития заболевания являются *Helicobacter Pylori*-ассоциированным. Эпидемиология *H.Pylori* по всему миру колеблется от 35% (Северная Америка) до 95% (страны Азии, Африки) [98]. В Российской Федерации данный показатель находится в диапазоне 52-90%. Стоит отметить высокий уровень инфицированности *H.Pylori* среди пациентов старших возрастных групп, достигает 70%. Наблюдается тенденция снижения инфицированности *H.Pylori* во всем мире [70].

Ведущая роль инфекции *H.Pylori* в этиопатогенезе язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки не вызывает сомнения. Вместе с тем, некоторые исследователи указывают на тот факт, что, не смотря на значительный процент контаминации верхних отделов желудочно-кишечного тракта, *H.Pylori* приводит к развитию язвенных дефектов менее, чем у 1%

больных. Кроме того, о возможном снижении роли *H.Pylori* в развитии язвенного поражения стенки желудка и двенадцатиперстной кишки может свидетельствовать рост числа *H.Pylori*-неассоциированных язв [50]. Среди основных причин возникновения симптоматических язв ведущую роль отдают приему НПВС или(и) глюкокортикостероидов. Эта группа фармакологических препаратов тормозит синтез простагландинов, путем снижения активности фермента циклооксигеназы. Это в свою очередь приводит к снижению выработки простагландина E1, участвующего в продуцировании слизи и бикарбонатов, что влияет на защитные и регенеративные свойства стенки гастродуоденальной зоны [70,73].

Помимо этого, в этиопатогенезе поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при *H.Pylori*-неассоциированных язвах (в том числе так называемых острых язвах) важными факторами являются нарушение микроциркуляции слоёв стенки желудка, фактор стресса. Возможно также возникновение симптоматических язв и при других заболеваниях. [31,36,70].

Ряд отечественных авторов, в рамках концепции персонализированной медицины, отмечают также значение генетической предрасположенности. Эту точку зрения подкрепляет тот факт, что у трети пациентов с язвенным поражением желудка и дуоденума среди предрасполагающих моментов отмечается гиперпродукция ряда факторов агрессии слизистой желудка. [45, 73].

Согласно, признаваемой отдельными исследователями, нейрогенно-генетической теории, комплексное лечение язвенной болезни должно включать в себя не только антибактериальные препараты, как фактор воздействия на инфекционную составляющую заболевания, но и психокорректирующие препараты [52, 70, 73].

Еще одной теорией патогенеза язвенной болезни, встречающейся в литературных источниках, является аутоиммунная [128, 129]. Данная теория опирается на факт наличия перекрестного иммунного ответа, обусловленного

частичным совпадением эпитопов *H. Pylori* и эпитопов человеческого белка теплового шока HSP60, вследствие чего происходит нарушение иммунной реактивности организма при язвенной болезни [54, 73].

Резюмируя, хотя количество *H. Pylori*-ассоциированных язв гастродуоденальной зоны превалирует над неассоциированными, это не дает нам возможности с уверенностью заявлять об исключительной роли данной инфекции. Можно предположить, что микробный триггер *H. Pylori* является основным в патогенезе язвенной болезни, но далеко не единственным [36].

Возвращаясь к эпидемиологии непосредственно язвенной болезни, наблюдается тенденция к снижению уровня заболеваемости данной патологией у населения по всему миру [70].

Так, в отчете Росстата за 2021 год приводятся данные, демонстрирующие снижение количества пациентов с диагнозом гастродуоденальной язвы с 1% до 0,74% за десятилетний период наблюдения [74, 130].

Объяснить данную тенденцию можно различными факторами: улучшенная диагностика, связанная с большей доступностью видеоэндоскопических исследований, активное использование скрининг тестов, улучшенная фармакотерапия, направленная на эрадикацию *H. Pylori* [54, 69].

Несмотря на приведенные выше факты, тенденция к увеличению рецидивного течения и осложненного течения остается неизменной. Большинство авторов сходится во мнении, что данный факт обусловлен доступностью и широким спектром применений НПВС, что приводит к неконтролируемому приему препаратов этой группы среди населения [29, 73].

С хирургической точки зрения актуальность дальнейшего изучения язвенной болезни обусловлена возможностью развития у таких пациентов осложнений, требующих оперативных вмешательств. Одним из осложнений, при котором необходима экстренная операция, является перфорация язвы [51]. Также необходимо отметить, что в структуре осложнений прободение отмечается в 6 раз реже, чем язвенное кровотечение. Однако сравнительные

показатели летальности при перфорации выше в 5 раз по сравнению с язвенным кровотечением [35,70].

Перфорация при язвенной болезни, согласно анализу «больших» статистических массивов, встречается в 2-10%. Наиболее часто (в 60-80% случаев) прободение язвы развивается у пациентов с хроническим течением заболевания. При этом сохраняются гендерные различия, и среди пациентов с прободной язвой по-прежнему преобладают лица мужского пола. [29,37,74].

В литературных источниках среди факторов, способствующих прободению, выделяются:

- значительное увеличение внутрипросветного давления в желудке и двенадцатиперстной кишке
- стрессовый фактор [36,45,48]

Многие источники проводят связь между перфорацией язвы и активным курением (22-75%) либо регулярным приемом алкоголя (30-71%). Отдельные публикации также указывают на связь развития данного осложнения с употреблением наркотических веществ, таких как кокаин, метамфетамин, что обуславливает развитие выраженной ишемии слизистой гастродуоденальной зоны и вследствие этого деструктивных изменений в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки [31, 36, 45, 86].

В эпидемиологии прободной язвы следует акцентировать внимание на социально-экономической значимости данного заболевания [45]:

- пик заболеваемости приходится на возраст 40-60 лет, то есть основная часть больных — это люди трудоспособного возраста.
- факт снижения частоты прободения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки не влияет и на показатели летальности, который остается на уровне 20%.

В научной литературе имеются публикации, указывающие, что сроки госпитализации от начала заболевания следует учитывать при анализе показателя летальности при прободной язве. В ситуациях поступления в

стационар после 24 часов от момента перфорации летальность может достигать 50%. [6].

Кроме того, отмечены функциональные взаимосвязи между диаметром перфорации и летальностью, и согласно ряду авторов, вероятность неблагоприятного исхода лечения больше в 3 раза, если размер перфоративного отверстия более 1 см [15, 137, 138].

Среди больных, согласно ряду авторов, имеется высокий процент пациентов (до 35%) пожилого и старческого возраста [139, 140]. Они имеют выраженную сопутствующую патологию, которая обуславливает высокий процент (до 90%) операционно-анестезиологического риска. Такие заболевания, как ГБ, ХОБЛ, БА, ИБС, ХПН увеличивают показатели послеоперационной летальности до 41% [4, 23, 81].

В клинической практике диагноз прободной язвы ставится на основании язвенного анамнеза и характерной клинической картины, а также на основании лабораторных и инструментальных методов исследования [25].

Стоит отметить, у ряда пациентов с данной патологией отсутствуют язвенный анамнез. Клиническая картина данного заболевания может быть стертой, манифестировать с осложнениями перфоративной язвы. При этом только у 2/3 больных наблюдается клиническая картина разлитого перитонита. Также болевой синдром может быть не выраженным, стертым у пациентов старческого возраста. Все эти факторы увеличивают количество диагностических мероприятий, отсрочивают оперативное лечение, что приводит к более высоким рискам послеоперационных осложнений [12,25].

Рентгенография брюшной полости и грудной клетки является наиболее доступным методом инструментальной диагностики прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Данный метод направлен на выявление свободного газа в поддиафрагмальном пространстве [133]. Однако диагностическая точность данного метода исследования варьирует в пределах 30-86%. При этом отмечается большая чувствительность исследования при локализации

перфоративного отверстия в двенадцатиперстной кишке (до 92%), меньшая при локализации в желудке (до 75%) [96]. В неясных и затруднительных случаях диагностики хирурги прибегают к выполнению пневмогастрографии [53]. Для данной процедуры в желудок дополнительно вводят зонд, и с помощью шприца Жане через зонд нагнетают воздух. При типичной перфорации нагнетаемый в желудок и дуоденум воздух выходит из их просвета в свободную брюшную полость, что подтверждается рентгенологически. Этот же эффект достигается и при выполнении субоперационной ЭГДС, используемой в трудных диагностических ситуациях [14,25,45].

Прогностическая значимость ультразвукового исследования брюшной полости при перфорации язвенной болезни достигает 76%. Данный метод позволяет обнаружить перитонеальную жидкость, определить состояние близлежащих тканей. Тем не менее, при всех плюсах данного исследования, труднодиагностируемыми остаются случаи «прикрытых» язв, при которых выявить признаки перфорации затруднительно [12,31,45].

Диагностическая точность компьютерной томографии (КТ) составляет 84% [125]. Данный метод исследования направлен на выявление самого язвенного дефекта. С целью повышения эффективности исследования данный метод может быть дополнен введением контрастного вещества в просвет ЖКТ [25,35].

Наиболее высокой диагностической точностью (97%) обладает мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости. Данный метод диагностики все также опирается на выявление свободного газа в поддиафрагмальной области. В 3% случаев неинформативность МСКТ объясняется крайне малыми размерами перфоративного отверстия [31].

Прорывом в инструментальной диагностике прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки стала фиброгастродуоденоскопия. Данный метод отличается исключительной чувствительностью (более 90%) и является крайне информативным, так как позволяет поставить диагноз, установить локализацию

перфоративного отверстия, его размер и наличие других осложнений язвенной болезни. Тем не менее в настоящий момент применение данного метода инструментального исследования не является золотым стандартом и подвергается критике рядом хирургов [40].

Лабораторная диагностика также является составляющей при постановке диагноза и проведении дифференциального диагноза при прободной язве. Некоторые исследователи при прогнозировании исходов лечения перфорации включают в диагностические шкалы: значение Рн-крови, уровень лейкоцитов крови, С-реактивного белка и другие маркеры выраженности воспалительного процесса в брюшной полости, такие как: интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа. Кроме того, в качестве показателей выраженности полиорганной недостаточности учитываются также уровни креатинина и мочевины крови [97, 12, 45, 134].

С целью прогноза и оценки риска летальности среди пациентов с перфоративной язвой гастродуоденальной области предложено большое количество шкал, таких как: Мангеймский индекс перитонита, PULP, шкала J.Boey, qSOFA [3, 76, 85, 132].

На данном этапе исследования проблемы перитонита при прободной язве вопрос о единой стратификационной шкале для расчетов риска осложнений и летальности у пациентов с перфоративной язвой гастродуоденальной зоны остается открытым [47, 58, 94].

Из всех перечисленных шкал наибольшее клиническое распространение имеет Мангеймский индекс перитонита, так как дает высокую прогностическую значимость с точки зрения оценки риска летальности, в том числе и при перитоните, и при прободной язве [89]. Данный индекс учитывает такие факторы, как: пол, возраст, характер перитонита, время от дебюта заболевания, наличие осложнений [3].

Возвращаясь к факторам, влияющим на летальность пациентов с прободной язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, следует обратить

внимание на доклад академика РАН А.Ш. Ревитшвили в 2022 году, в котором был отмечен рост количества летальных исходов при прободной язве в период 2019 – 2021 годов с 10,8% до 13,1% [62-68].

В 2023 году показатель госпитальной летальности при прободной язве составил 12,92%, а послеоперационной - 12,6% [62-68].

Необходимо отметить, что приведенные данные, демонстрирующие тенденцию роста госпитальной и послеоперационной летальности при прободной язве, могут быть связаны и с объективными трудностями в диагностике данной патологии у ряда больных атипичными формами и со стертой клинической картиной заболевания, наличием больных с поздней госпитализацией.

Ряд авторов обращают внимание на возрастающий показатель летальности и осложнений с каждым часом задержки оперативного лечения и выделяют своевременную постановку диагноза как главный фактор, влияющий на риск развития осложнений после операций [13, 22, 131].

В качестве предикторов несостоятельности швов ушитого перфоративного отверстия выделяются: локализация (перфорация стенки двенадцатиперстной кишки) и гипоальбуминемия [21, 22, 87].

Таким образом, с учетом распространенности заболевания, увеличения количества пациентов, оперированных пациентов, а также тенденции роста госпитальной и послеоперационной летальности, прободная язва остается актуальной проблемой абдоминальной хирургии.

1.2. История развития хирургического лечения прободной язвы.

Прижизненный диагноз “прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки” впервые был поставлен австрийским хирургом Johann Mikulicz-Radecki посредством пункции раздутого живота больного троакар. Также в 1880 году этот же хирург провел безуспешную попытку ушивания перфоративного отверстия.

Первое успешное ушивание прободной язвы с благоприятным исходом для пациента было выполнено в 1892 году бременским хирургом Ludwig Heusner. По другим данным первенство в данной манипуляции принадлежит все тому же Mikulicz-Radecki, который в городе Магдебург на съезде естествоиспытателей продемонстрировал кейс пациента с прободной язвой субкардиального отдела желудка с успешным результатом лечения.

В том же 1892 году, спустя 5 месяцев от операции Ludwig Heusner, английский хирург Hastings Gilford провел успешное ушивание перфоративной язвы с выпиской через 7 дней.

Однако, как указывает английский хирург сэр Berkeley Moynihan совместно с Arthur Mayo-Robson в книге “Болезни желудка и их хирургическое лечение”, все успехи в лечении прободной язвы относятся к лечению прободных язв желудка, в то время как операции по лечению прободной язвы двенадцатиперстной кишки остаются мало результативными и имеют колоссальный процент летальности, который, по данным хирургов, составлял 82% .

Прорывом в лечении прободной язвы стала методика Грэхема, предложенная в 1937 году R.R.Graham как модификация метода оментопексии, предложенной Cellan-Jones в 1929 году. Важно, что фиксация пряди большого сальника к месту перфорации в различных модификациях, в том числе и предложенный в 40-ые годы XX столетия метод Поликарпова, используется в ургентной практике и в настоящее время. Связано это с тем, что в ряде случаев с использованием этих методик возможно закрытие перфорационного отверстия большого диаметра без значительной деформации просвета пилорoduоденальной зоны.

По мере развития желудочной хирургии в неотложной хирургии стали также применять и резекционные операции. Первая резекция желудка, после которой пациент был выписан из стационара, была проведена в 1899 году. Выполнил ее английский хирург Charles Bell Keetley. В Российской империи

первенство в данной категории принадлежит земскому врачу О.А. Юцевичу – 1906 год [46].

Клинически важным является момент сочетания нескольких осложнений язвенной болезни. Достаточно часто в практике встречается сочетание перфорации и стеноза привратника, который также сопровождается нарушением пассажа в области пилородуоденального сегмента. Эта ситуация также требовала прицельного внимания со стороны хирургов. [56].

В конце XIX века, W.H. Heinecke и Mikulicz-Radecki стали использовать операцию, которая впоследствии стала обозначаться как пилоропластика. Используемые ими техники применяются и в настоящее время в виде метода пилоропластики по Гейнеке-Микуличу. В 1892 году свое видение решения проблемы стеноза привратника предложил французский хирург Mathieu Jaboulay, разработав технику наложения гастродуоденоанастомоза [127]. Также свои идеи предлагали такие хирурги, как: Emil Theodor Kocher – метод мобилизации двенадцатиперстной кишки, John Finne – пилоропластика по Финнею [46].

При рассмотрении эволюции подходов оперативного лечения прободной язвы до “эры” лапароскопических технологий можно отметить следующие моменты.

Несмотря на длительную историю, данный метод лечения прободной язвы остается самым распространенным и по сей день в виду ряда положительных аспектов:

- манипуляция не требует особых условий и оборудования;
- незначительная продолжительность;
- малая травматичность и низкая агрессия со стороны хирурга.

Совершенствуя метод Микулича, были предложены такие модификации ушивания прободной язвы, как ушивание: кисетным швом, сближающим швом, цеповидным швом, однорядным швом с фиксацией большого сальника.

Однако при всех своих положительных качествах, данный метод имеет ряд недостатков:

- данный тип ушивания зачастую усложняется состоянием стенки двенадцатиперстной кишки, которая при длительном язвенном анамнезе приобретает выраженную воспалительную инфильтрацию, что в свою очередь может сделать данную операцию технически сложной;
- данный тип ушивания может приводить к грубой деформации просвета двенадцатиперстной кишки и ее стенозированию.

Ушивание прободной язвы не влияет на патогенез прободной язвы, что, в свою очередь, влечет высокий процент рецидивов данной патологии.

В связи с вышеописанными проблемами были предложены различные методы пластики прободной язвы. Наибольшую популярность получили такие методы, как тампонада большим сальником на сосудистой ножке и прикрытие язвенного дефекта серозно-мышечным лоскутом из большой кривизны желудка.

В ходе эволюции методов лапаротомного ушивания прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки было предложено не ушивание язвенного дефекта, а иссечение [113]. При локализации прободной язвы двенадцатиперстной кишки вблизи привратника была предложена пилоропластика - расширение пилорического канала поперечным рассечением привратника с целью профилактики стеноза двенадцатиперстной кишки и гастростаза [145, 146].

Однако данная манипуляция зачастую вела к полному разрушению привратника и, следовательно, потере его функции. Вейнберг модифицировал данную методику, предложив в 1965 году чрездуоденальное дренирование желудка путем пилоропластики в качестве дренирующей операции [147].

К плюсам данной манипуляции можно отнести:

- сокращение желудочной секреции в следствии ускорения эвакуации желудочного содержимого;

- уменьшение рисков рецидива, так как ускоренная эвакуация желудочного содержимого уменьшает агрессивное влияние кислой среды на стенку желудка [115];
- возможность выполнять интрадуоденальную ревизию с целью обнаружения зеркальной язвы.

Недостатком данной операции является деформация пилородуоденальной зоны с формированием дивертикулоподобных карманов [114]. С целью устранения данного недостатка Norman С., Tanner предложили подпилорическое дуоденальное дренирование по образцу пилоропластики. Данный метод лечения прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки стал называться дуоденопластикой.

Помимо простого ушивания язвенного дефекта и формирования гастроэнтероанастомоза, в эволюции лапаротомных методов лечения прободной язвы существовало более радикальное направление - резекция желудка. Первая резекция желудка при прободной язве гастродуоденальной зоны была выполнена С.Р.В. Keetley в 1899 году. Цель, преследуемая данной операцией, заключалась в иссечении язвенного дефекта с предупреждением рецидивов язвенной болезни. Для достижения этих целей предполагалось:

- частичное или полное удаление гормональной зоны желудка, отвечающей за активацию секреторной функции стенки желудка;
- уменьшение площади кислотосекретирующей поверхности, что уменьшает кислотную активность на саму стенку желудка.

Наибольшее распространение получил способ резекции желудка по Бильрот-I и Бильрот-II. Данные техники выполнения резекции желудка актуальны и на сегодняшний день [44].

Несмотря на бесспорные плюсы данной операции, нельзя не отметить следующее:

- операция является радикальной и травматичной;

- операция является достаточно сложной, для ее выполнения хирургу нужна высокая квалификация и большой опыт;
- высокий риск интра- и послеоперационных осложнений;
- риск развития постгастрорезекционного синдрома.

В следствие вышеописанных недостатков данной операции, хирургу постоянно приходилось выбирать, какому методу лечения отдать предпочтение в зависимости от клинической картины и состояния больного. В истории хирургического лечения прободной язвы имело место деление на два лагеря - сторонников более органосохраняющего ушивания и сторонников более радикальной и “надежной” резекции желудка.

В связи с этим И.И. Неймарк определил показания к резекции желудка при прободной язве:

- длительный язвенный анамнез;
- короткие сроки госпитализации больного от момента прободения язвы - до 8 часов;
- отсутствие декомпенсации при наличии сопутствующих заболеваний;
- характер перитонита и нецелесообразность выполнения резекции при распространенном гнойном перитоните;
- возрастная градация в пределах до 50 лет;
- необходимый уровень квалификации хирурга, анестезиолога.

В современных реалиях резекция желудка проводится не так часто, как в прошлом веке. Объяснением этого является улучшенная фармакотерапия, появление классов препаратов, что снижают продукцию кислоты в желудке без тяжелых оперативных вмешательств – блокаторы H^2 -гистамин-рецепторов, ингибиторы “протонной помпы”. Однако Бильрот-I и Бильрот-II остаются важными операциями, которые должны быть в арсенале любого высококвалифицированного хирурга [43].

До создания фармпрепаратов, влияющих на секрецию соляной кислоты, активное развитие получила ваготомия как способ хирургического лечения

сначала язвенной болезни, а затем в комбинации с ушиванием язвенного дефекта как способ лечения прободной язвы. Комбинация ушивания прободной язвы с ваготомией представляло собой органосохраняющую операцию с радикальным снижением желудочной секреции с целью предупреждения рецидивов.

Первым использование поддиафрагмальной ваготомии в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в 1912 году предложил E. Bircher. Данная операция приводила к уменьшению тонуса стенки желудка и спазму привратника, в следствии чего было предложено комбинировать селективную ваготомию с гастроэнтеростомой. Однако до 1950-х годов ваготомия как метод лечения язвенной болезни не получила признания.

Вновь возрастающий интерес к селективной ваготомии начался с работ L.R. Dragstedt, который доказал целесообразность ее выполнения у больных с язвенной болезнью. Уже к 1947 году были представлены кейсы 300 пациентов с благоприятными результатами. В процессе совершенствования ваготомии L.R. Dragstedt предложил сначала поддиафрагмальную двустороннюю стволовую ваготомию с гастроэнтеростомией, а затем с пилоропластикой.

При активном внедрении ваготомии в лечении язвенной болезни появились первые попытки ее использования в лечении прободной язвы гастродуоденальной зоны. Так, в 1953 году Jelinek первым применил ваготомию при проведении операции ушивания прободной язвы двенадцатиперстной кишки. С этого момента ваготомия произвела настоящий фурор в лечении прободной язвы. Некоторые авторы, оценивая результаты ваготомии в сочетании с дренирующими желудок операциями, ставили ее на одно место с резекцией желудка по эффективности [60].

Более того, по сравнению с резекцией желудка, ваготомия “выигрывала” за счет:

- меньшей травматизации;
- уменьшении сроков нетрудоспособности пациентов;

- меньшей летальности;
- более простой в исполнении.

Однако, несмотря на все положительные аспекты ваготомии на уровне стволов блуждающих нервов сопровождается не малым количеством специфических осложнений. Среди этих осложнений необходимо отметить значительное снижение эвакуации содержимого из желудка, что обуславливает необходимость методологически правильного выполнения пилоропластики. Кроме того, при пересечении стволов вагусов, нарушается иннервация печени, панкреас и большей части кишечника, что может приводить и к другим осложнениям. В результате вышеописанного возникают постваготомические синдромы: демпинг-синдром, диарея, нарушение моторной функции желчного пузыря с развитием холелитиаза и другие [61, 95].

Селективная ваготомия имела большую историю развития. С целью устранения негативных последствий операции были предложены различные разновидности селективной ваготомии и их модификации - передняя селективная ваготомия в сочетании с задней селективной желудочной ваготомией, передняя селективная желудочная ваготомия в сочетании с задней селективной ваготомией, двусторонняя селективная желудочная ваготомия, селективная проксимальная ваготомия и т.д. [120, 121]. Однако, как было сказано ранее, с внедрением в лечение язвенной болезни таких препаратов, как блокаторы H^2 -гистамин-рецепторов, ингибиторы “протонной помпы”, век ваготомий заканчивается [43].

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, при всем многообразии лапаротомных операций у больных с перфоративной язвой до настоящего времени не существует условно «идеальной» операции. Несомненно, все они направлены прежде всего на спасение жизни пациента при развитии жизнеопасного осложнения язвенной болезни в виде перфорации, а некоторые позволяют ещё и устранить патогенетические факторы развития язвенной болезни. Однако эти операции имеют и некоторые негативные моменты, что

делает проблему хирургического лечения прободной язвы актуальной и по сей день.

В тоже время оставалась потребность в оптимизации и совершенствовании хирургического лечения перфоративной язвы. Доработки требовали такие аспекты, как: уменьшение ятрогенной травматизации, упрощение техники вмешательства, ускорение времени операции, минимализации интра- и послеоперационных осложнений, укорочение сроков стационарного лечения [88, 143]. Решением данных проблем послужило внедрение в лечение пациентов с прободной язвой миниинвазивных методик хирургического лечения [38, 59, 144].

Массовое внедрение видеолапароскопических технологий приходится на конец XX века [111, 141]. Лапароскопические операции позволили совершить новый прорыв в лечении многих хирургических заболеваний, в том числе и прободной язвы гастродуоденальной зоны [28, 57, 109].

Первым, кто успешно применил лапароскопические технологии в лечении прободной язвы, стал Mouret P., который в 1989 предоставил серию наблюдений лапароскопических операций при прободной язве [100, 110]. В том же году свои успешные результаты лапароскопического ушивания перфоративной язвы опубликовал Nathanson L.K. [71, 107, 108]. Первая лапароскопическая операция в России была выполнена в 1991 году О.Э. Луцевичем [38, 105].

Первые лапароскопические резекции желудка, проведенные в России, выполненные О.Э. Луцевичем, В.П. Сажиним и В.Н. Егиевым, датируются 1994-95 годами [32]. В настоящее время видеолапароскопические технологии активно развиваются и внедряются в повседневную практику, что является перспективным направлением в вопросе улучшения результатов хирургического лечения прободных язв гастродуоденальной зоны [30, 72, 106].

Таким образом, с учетом гетерогенности популяции больных с прободной язвой и необходимостью выбора оптимального объема операции у

каждого конкретного пациента, проблема хирургического лечения прободной язвы остается актуальной.

1.3. Современные аспекты лечения прободной язвы.

С точки зрения лечения пациентов с прободной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки практически единственным методом лечения на данный момент является хирургический. Известный в медицинской литературе способ консервативного лечения метод Taylor на современном этапе практически не рассматривается [116, 117]. Современное развитие хирургических технологий привело к значительному снижению частоты выполнения резекций желудка, увеличило количество лапаротомных и лапароскопических ушиваний [11,27,34].

В актуальных национальных клинических рекомендациях по лечению прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки методом выбора является лапароскопическое ушивание язвенного дефекта, так как является малоинвазивным и наиболее органосохраняющим [40,41,45].

Лапароскопический метод имеет ряд преимуществ по сравнению с лапаротомным [1,2,7,10,17,23]:

- минимальная интраоперационная травма;
- снижение выраженности боли в послеоперационном периоде;
- снижение вероятности развития осложнений после операции;
- скорейшим восстановлением моторики желудка и кишечника;
- снижение длительности нахождения в стационаре.

Согласно публикации А.В. Сажина и соавторов (2020), лапароскопические операции имеют ряд преимуществ даже при клинической картине распространенного перитонита. К ним относятся: снижение вероятности развития послеоперационных осложнений, снижение длительности стационарного лечения после операции за счет возможности ускоренной реабилитации пациентов [13, 33].

Недостатком лапароскопического ушивания прободной язвы желудка прободной язвы является увеличенное время операции, в следствии чего увеличивается риск интраоперационных осложнений у больных с нестабильной гемодинамикой [7, 16].

Наиболее часто лапароскопический доступ применяется в лечении пациентов со стабильными показателями гемодинамики [102, 122]. Однако ряд исследований демонстрирует возможность применения лапароскопических технологий при перфоративной язве у нестабильных пациентов в случае достаточной опытности хирурга [2, 7, 101].

Также стоит отметить, что ряду пациентов невозможно выполнить пневмоперитонеум из-за сопутствующей патологии, что делает невозможным применение лапароскопических технологий [19, 28, 123].

Некоторые эксперты акцентируют особое внимание на значительном процентном риске конверсии (до 25-40%) при закрытии перфораций лапароскопическим методом, причины которого включают: масштабные размеры образовавшегося отверстия, серьезную воспалительную реакцию в стенке органа и затруднения при визуальном определении места повреждения [118, 119, 135]. В научных статьях подчеркивается повышенный риск дефекта швов после лапароскопических операций на кишке в реабилитационный период [9, 18, 136].

Отечественные авторы считают, что у пациентов пожилого и старческого возраста, в случае прободения язвы пилородуоденальной области, с целью снижения фактора хирургической агрессии, нет необходимость в выполнении резекционных вмешательств. Язву следует иссечь и ушить. При этом, в ходе операции необходимо оценить состояние задней стенки привратника и луковицы двенадцатиперстной кишки для исключения так называемой «зеркальной язвы», которую также необходимо прошить во время операции [148, 149]. На основании этого предложен способ комбинированного этапного лапароскопического и минилапаротомного ушивания [103, 104]. При данном

способе лапароскопия обеспечивает подробную информацию о состоянии брюшной полости, локализации и распространенности патологии [150, 151]. Минилапаротомия позволяет наиболее качественно и надежно выполнить ушивание перфоративного отверстия [8, 9, 20, 26].

Тем не менее, данному методу оперативного лечения в хирургической среде уделяется меньшее внимание [124, 126]. Лапароскопически-ассистированные операции проводятся только в ограниченном количестве отечественных и мировых клиник и с позиции доказательной медицины являются малоизученными [17, 24].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных показывает, что в условиях совершенствования лапароскопических технологий и увеличения их доли в лечении хирургических патологий, необходим комплексный анализ результатов лечения больных с прободной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием лапароскопических технологий с позиции доказательной медицины.

1.4. Доказательная медицина как инструмент оценки результатов хирургического лечения.

Доказательная медицина – это раздел современной медицины, базирующийся на конгломерате современных исследований с исключительной доказательной базой и направленный на интеграцию научно доказанных новейших методов лечения в повседневную медицину.

Основополагающим принципом доказательной медицины служит принятие решений о проведении медицинских манипуляций и выбор методик лечения с опорой на систематизированную базу актуальных научных исследований, подтвержденность их действенности и безопасности, а не на экспертные мнения отдельных хирургов или хирургических школ.

Для доказательной медицины основным аспектом научного подхода в исследовании является обоснование выводов на основе соответствующих

принципов, уровней убедительности доказательств, что позволяет обосновать соответствующие уровни убедительности рекомендаций.

В рамках доказательной и трансляционной медицины разделяют два принципиальных понятия: действенность и эффективность. Действенность трактуется как результат, определяемый в ходе протокольных исследований. Эффективность показывает результат применения, в том числе и различных методов лечения, в широкой практике.

В рамках парадигмы доказательной медицины каждое исследование имеет такие характеристика как: уровень доказательности, внешняя и внутренняя валидность. При этом качество научных исследований во многом зависят от правильного выбора дизайна исследования, который, в свою очередь, позволяет минимизировать возможные систематические ошибки при проведении работы. Кроме того, на основании особенностей дизайна исследования также определяются соответствующие подходы к анализу полученных результатов.

На данный момент общепризнанными наиболее достоверными дизайнами исследования являются рандомизированные клинические исследования, их систематический обзор с метаанализом и метаэпидемиологический подход [77, 78].

Для оценки качества исследования используются специально разработанные методы критического анализа, специфичные для каждого конкретного типа дизайна [79]. Необходимо также отметить, что предложены различные системы оценки качества исследования, в связи с этим уровень методологического качества одного и того же исследования может изменяться в зависимости от способа оценивания [112].

В зависимости от дизайна исследования, количественная характеристика или объем доказательств зависит от нескольких составляющих, в частности:

- рассчитанное количество пациентов в первичных исследованиях;

- количество включенных научных работ и участников в рамках вторичных научных исследований, что определяет общий эффект метаанализа.

При этом значимость полученных результатов исследований также зависит от величины ошибки первого и второго рода.

Еще одним аспектом исследования, больше относящегося к метаанализу, является согласованность доказательств. Данный критерий показывает степень сходства результатов проведенных исследований, посвященных изучению одной и той же темы [82]. Чем выше совпадение результатов, тем достовернее являются изучаемые исследования [49].

Доказательная медицина зарекомендовала себя во многих сферах здравоохранения, однако в хирургии позиции доказательной медицины неоднозначны [83, 84, 91].

Хирургия, как область медицины, остается достаточно субъективной по своей природе и несистематизированной. Все данные доказательной медицины по поводу хирургии можно разделить на две основные группы: оценка эффективности оперативных вмешательств и оценка эффективности парахирургических вмешательств [92, 93, 99]. Большинство работ доказательной медицины посвящено парахирургическим вмешательствам, в то время как изучение эффективности самих операций оставляет желать лучшего.

В качестве доказательств эффективности оперативного вмешательства зачастую используются такие показатели, как частота выполнения конкретной операции, послеоперационные результаты как ближайшие, так и отдаленные [80]. Некоторые авторы считают, что одних этих критериев недостаточно, вследствие чего ведутся активные поиски новых способов оценки оперативных вмешательств и их исследований.

Относительно внедрения современных технологий и методик доказательной медицины в хирургии, ситуация также остается неудовлетворительной и является серьезной проблемой. Трудности внедрения связаны со спецификой хирургии, особенно ургентной.

Таким образом, проведенный обзор литературы показывает, что прободная язва остается актуальной проблемой для неотложной абдоминальной хирургии на современном этапе её развития. В последние годы также отмечается рост показателей госпитальной и послеоперационной летальности при перфоративной язве. Больные с прободной язвой гетерогенны, что затрудняет выбор оптимального объема оперативного вмешательства, который варьирует от простого ушивания до резекций желудка. Оперативные вмешательства могут быть выполнены как лапаротомно, так и лапароскопически, что требует продолжения исследований по их сравнительной эффективности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования.

Работа по написанию диссертации проведена в комплексном дизайне, с использованием методологии первичных исследований, метааналитического и метаэпидемиологического подходов.

Согласно понятийной базе доказательной медицины, первичные научные исследования проводятся на собственном клиническом материале и имеют определенные характерологические особенности, в зависимости от способа распределения больных по группам исследования, завершенности исходов лечения на момент начала исследования и другое.

Систематический обзор и метаанализ представляет собой так называемые вторичные научные исследования. При этом, систематический обзор направлен на выявление наиболее достоверных сведений по лечению различных заболеваний, а в ходе мета-анализа проводится суммирование и соответствующее статистическое обобщение результатов нескольких первичных исследований.

Метаэпидемиология, в свою очередь, позволяет проанализировать и определить общие закономерности, полученные в ходе различных научных исследований.

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 кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ в период 2017 – 2023 годов.

Критериями исключения из исследования были: пациенты с прободной язвой младше 18 лет, беременные женщины, военнослужащие, лица, находящиеся под стражей в СИЗО.

Программа исследования представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - 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 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	Методология метаанализа	Больные с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки
5	1. Проведение метаэпидемиологического исследования. 2. Использование методологии экспертного анализа (TSA) с целью оценки завершенности мета-анализа. 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.

Особенности дизайна исследования заключались в многоуровневой оценке результатов применения лапароскопических операций при перфорации язвы. Дизайн различных этапов работы был определен с учетом формализованных уровней достоверности доказательств, так называемая «пирамида доказательности». При этом в основании пирамиды находятся исследования с более низкой доказательностью, а на вершине – с более высоким уровнем доказательств.

Мы ориентировались на уровни достоверности доказательств (УДД), представленные в приказе Минздрава РФ 103н, от 28 февраля 2019 года. Согласно официальной градации, сравнительные нерандомизированные исследования соответствуют уровню достоверности доказательств – 3, а рандомизированные клинические исследования соответствуют уровню достоверности доказательств - 2. К самому высшему уровню достоверности доказательств (УДД – 1) относятся исследования с применением мета-анализа. Дизайн работы, с учетом уровней УДД, представлен в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Дизайн исследования (с учетом уровней достоверности доказательности)

Метаэпидемиологическая часть работы (УДД – 1)	
Проведение трансляционных сравнений действенности и эффективности применения лапароскопических технологий в хирургии прободной язвой	
Использование метаэпидемиологической методологии для оценки согласованности выводов метаанализов и валидности их результатов	
Вторичное научное исследование в рамках метааналитического подхода (УДД -1)	
Проведение систематического обзора с использованием механизмов критического анализа	Метаанализы (n=16) РКИ (n=8)
Оценка метаданных и последовательный анализ, с включением результатов отдельных РКИ (TSA)	n = 615
Собственные клинические наблюдения (УДД – 3)	
Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с прободной язвой на базе ГБУЗ «ВОКБ № 1» в дизайне нерандомизированного контролируемого исследования	
Пациенты старше 18 лет, подвергшиеся срочному хирургическому вмешательству на базе ГБУЗ «ВОКБ № 1»	n = 65

УДД – уровень достоверности доказательств (на основании приказа Минздрава РФ 103н, от 28 февраля 2019 года)

При постановке диагноза и определения тактики лечения больных с перфорацией язвы желудка и двенадцатиперстной кишки мы использовали установки, представленные в клинических рекомендациях МЗ РФ.

Для установления диагноза была использована международная классификация болезней – МКБ 10, согласно которой выделяются прободные язвы желудка и дуоденума. Согласно классификации В.С. Савельева с дополнениями (2015 г.), в диссертации мы также учитывали этиологию язвы и её клинические формы, такие как: типичная, прикрытая, атипичная и перфорация в сочетании с другими осложнениями язвенной болезни.

Согласно клиническим рекомендациям, лечение при установлении диагноза прободной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки заключалось в скорейшем выполнении оперативных вмешательств. При этом, для определения наиболее подходящего объема оперативного приема мы принимали во внимание: диаметр прободного отверстия, наличие пенетрации язвы, малигнизация язвы, стеноз пилородуоденальной зоны. Предпочтение миниинвазивным вмешательствам отдавали при стабильном состоянии пациентов, диаметре перфоративного отверстия менее 1 см при прободении язвы желудка и менее 0,6 см при перфорации язвы двенадцатиперстной кишки.

Лечение в ближайшем послеоперационном периоде проводили в реанимационном отделении, после чего пациентов переводили в общехирургическое отделение.

При выписке из стационара всем больным было рекомендовано дальнейшее лечение и наблюдение в амбулаторных условиях у хирурга и гастроэнтеролога, с проведением эрадикационной терапии.

Для определения уровня операционно-наркозного риска в диссертации была использована градация по классам, разработанная American Society of Anesthesiologist, physical status (ASA).

Необходимо отметить, что в указанной системе координат формализованы подходы к состоянию физического состояния пациентов от

практически здорового человека (Класс I) до умирающего пациента, исход лечения которого не зависит от хирургического вмешательства (Класс V).

Информация об осложнениях, имеющих место после оперативных вмешательств, предпринятых по поводу прободной язвы, была классифицирована по Clavien-Dindo (2004).

При этом, при анализе результатов лечения больных с прободной язвой, осложнением I-II степени было расценено любое отклонение от нормально протекающего послеоперационного периода, которое потребовало применения медикаментозной терапии или гемотрансфузии.

При осложнениях III степени было показано выполнение повторных операций. Осложнения, соответствующие IV степени, были представлены жизнеопасными состояниями на фоне полиорганной недостаточности, требующими лечения в отделении интенсивной терапии.

2.2. Методы исследования

При проведении исследования соблюдался протокол надлежащей клинической практики (приказ N 232-ст). Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты давали добровольное информированное согласие на проведение оперативных вмешательств и возможность использования информации в рамках научных исследований.

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 (OHRP))

Соблюдался принцип конфиденциальности, и из исследования были исключены уязвимые субъекты исследования, что обеспечивало соответствующую защиту прав пациентов.

Диагноз устанавливался на этапе первичного осмотра, на основании характерной клинической картины заболевания в виде острого начала с

появлением резких, выраженных («кинжальных») болей в верхних отделах живота с последующим развитием явлений разлитого перитонита.

В ходе лабораторного обследования определяли группу крови и резус-фактор. Проводили исследования общего анализа крови, мочи, биохимических анализов. С целью дифференциальной диагностики острого панкреатита определяли значение амилазы крови.

Для оценки степени выраженности эндогенной интоксикации рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации по формуле Кребса (при норме $1,8 \pm 0,46$) (формула 2.1).

$$\text{Индекс Кребса} = \frac{\text{нейтр.}}{\text{лимф.}}. \quad (2.1)$$

С целью подтверждения диагноза прободной язвы и для проведения дифференциальной диагностики с другими острыми заболеваниями органов брюшной полости также были использованы и инструментальные методы диагностики.

С учетом того, что у всех больных имелись различные формы перитонита как осложнения перфорации, во всех наблюдениях был осуществлен забор содержимого брюшной полости. После чего, у всех пациентов было проведено бактериологическое исследование экссудата брюшной полости на наличие микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости в комплексе диагностических мероприятий давало необходимую информацию о наличии или отсутствии в брюшной полости свободной жидкости.

При поздних (более 24 часов) сроках госпитализации были также отмечены УЗИ-признаки динамической кишечной непроходимости в виде снижения перистальтики и дилатации просвета кишечника. Для ультразвукового исследования было использовано аппаратное оборудование Hitachi Aloka Noblus и Philips Affiniti 70 с датчиками C5-1 МГц и C1-5 МГц.

Обзорная рентгенография брюшной полости была проведена всем пациентам. При этом в 84% (55/65) наблюдений было отмечено наличие

пневмоперитонеума. В 4% (3/65) наличия свободного газа в брюшной полости потребовало выполнения пневмогастрографии. Для исследований был использован аппарат RTM 101/c100 “Siemens”.

Для проведения эндоскопического исследования были использованы аппаратуры фирмы Olympus (GIF-H170) и Pentax (FG-29V). ЭГДС применяли с диагностической целью, в том числе в 6% (4/65) интраоперационно, при сомнительной клинической картине и отсутствии пневмоперитонеума на обзорной рентгенограмме, а также для исключения других осложнений язвенной болезни.

В качестве окончательной методики постановки диагноза прободной язвы в 5% (3/65) случаев послужила диагностическая лапароскопия. Мы отдаем предпочтение этой методике верификации диагноза при сомнительной клинической картине, а также при клинических проявлениях перитонита в условиях отсутствия признаков перфорации язвы по ходу других инструментальных исследований.

В ходе лапароскопии было верифицировано прикрытие перфоративного отверстия пилородуоденальной области висцеральной поверхностью левой доли печени, после чего пациенты были прооперированы в объеме миниинвазивного ушивания.

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. Критерий χ^2 с поправкой Бенджамини-Хохберга был использован в ходе множественных сравнений.

В ходе описательной статистики мы также определяли ошибку репрезентативности. При этом расчеты проводили на основании количества

наблюдений и установленной процентной доли. Для этого была использована следующая формула (формула 2.2):

$$SE(\hat{p}) = \sqrt{\frac{\hat{p}(1 - \hat{p})}{n}} \quad (2.2)$$

Показатель послеоперационной летальности определяли по формуле (формула 2.3):

$$\text{Послеоперационная летальность} = \frac{\text{Число умерших после оперативных вмешательств}}{\text{Общее число прооперированных больных}} \times 100. \quad (2.3)$$

Показатель госпитальной летальности рассчитывали по формуле (формула 2.4):

$$\text{Больничная летальность*} = \frac{\text{Число умерших в стационаре}}{\text{Число выбывших (выписанных + умерших) из стационара больных}} \times 100. \quad (2.4)$$

Отдельный раздел диссертационной работы был посвящен прогнозированию неблагоприятных исходов лечения перфоративной язвы в условиях поздней госпитализации.

Мы применили метод бинарной логистической регрессии. Для оценки значимости полученной модели был использован ROC-анализ с определением площади под кривой ошибок (AUC).

Доказательные аспекты были изучены согласно соответствующим нормативным документам ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России и Кокрейна.

Для получения целостной картины о действенности миниинвазивных/лапароскопических вмешательств при проведении доказательных работ (систематический обзоры с метаанализами рандомизированных контролируемых исследований – УДД-1, и сами рандомизированные исследования – УДД-2) в рамках диссертации была проведена поисково-аналитическая работа.

Изучение результатов завершенных систематических обзоров и мета-анализов, соответствующих наивысшему уровню доказательности,

применительно к хирургии, позволяет не только сделать обоснованные выводы, об изучаемых оперативных вмешательствах, но и определить перспективные направления научных исследований на ближайшую перспективу. Указанная метаэпидемиологическая методология в настоящее время является перспективным направлением в рамках доказательной медицины. Её базовой составляющей, как и при проведении метааналитических исследований, является систематический подход.

Систематический обзор, позволяющий создать доказательную базу, которая явилась предметом дальнейшего целенаправленного изучения, также, как и метааналитические расчеты, были проведены в соответствии с соответствующими методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России (Омельяновский В.В. с соавт. 2017, Омельяновский В.В. с соавт. 2019).

В ходе работы над доказательными аспектами хирургического лечения прободной язвы был проведен поиск в соответствующих российских и международных базах данных медицинских исследований, с использованием соответствующих фильтров (прободная язва/perforated peptic ulcer + методология доказательных исследований), начиная от даты 01.06.2024 и ранее.

Для отбора систематических обзоров и их последующего метаобзора были применены специальные фильтры (Lee E et al. 2012). Последующий этап был дополнен ручным поиском с использованием техники, обозначаемой как snowballing.

Для оценки качества отобранных РКИ определяли риски основных систематических ошибок: процедуры рандомизации, скрытого распределения по группам, ослепления персонала и участников РКИ, следование протоколу исследования, наличие выборочного представления информация о результатах РКИ.

При определении различий между лапароскопическими и лапаротомными способами оперирования при прободной язве проводили необходимые

статистические расчеты. Для 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. В ряде наблюдений были проведены перерасчеты, представленных авторами рандомизированных исследований, значения медиан, квартилей и размаха выборки по разработанным для этих целей формулам (Wan X. et al. 2014).

Для оценки чувствительности, в ходе метаанализа, 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) типа, которые приводят к переоценке или недооценки общего эффекта метанализа в ходе изучения доказательного аспекта работы была использована методология Trial Sequential Analysis (TSA). В русскоязычной литературе нет общепринятого определения этой методологии, мы использовали одно из обозначений – последовательный экспертный анализ (TSA). Для анализа мета-данных и последовательного экспертного анализа, было использовано программное обеспечение Датского центра клинического исследования (Copenhagen Trial Unit, Denmark). В ходе TSA анализа были определены количества наблюдений метаанализа, необходимые для получения значимых выводов. В специальной литературе это количество наблюдений имеет аббревиатуру DARIS (Diversity - Adjusted Required Information Size.)

В диссертации последовательный анализ был сделан только по результатам завершенных РКИ, изучающих результаты лапароскопических операций при прободной язве. Соответствующие расчеты в диссертации были проведены априорно. При этом исходили из величин ошибок первого и второго рода на уровне $\alpha = 0,05$ и $\beta = 0,20$. Установленные эмпирически значения показателя разнообразия D^2 и предположение о снижении относительного риска на величину равную 10% принимались во внимание при анализе дихотомических данных. Для непрерывных значений, при определении необходимой выборки мета-анализа, использовали минимальную релевантную разницу и значение дисперсии. При анализе чувствительности использовали различные значения снижения относительного риска и минимально релевантной разницы.

Практическая значимость экспертного анализа заключается в том, что он позволяет установить значимость выводов мета-анализа с учетом шести возможных вариантов. На рисунке 2.4 графически представлены возможные варианты выводов мета-анализов, как это определено в рамках доказательной медицины (Wetterslev J. et al. 2017).

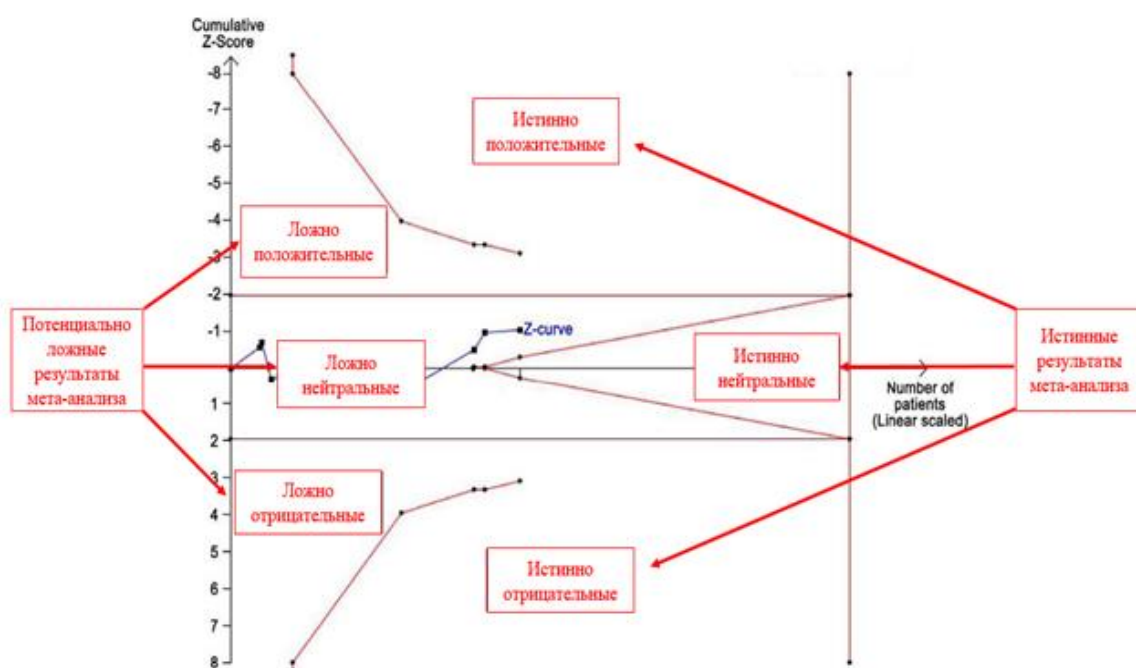


Рисунок 2.1 – Варианты результатов метааналитических исследований.

При сравнительной оценке степени внедрения лапароскопических технологий в лечение прободной язвы и других urgentных патологий брюшной полости была использована кривая зрелости технологий, отражающая этапы этого процесса.



Рисунок 2.2 – Кривая «зрелости технологий».

Применение этой оценочной шкалы является оправданным, поскольку различные «хирургические технологии» проходят соответствующие периоды в своем развитии, как и любые другие медицинские инновации. Как и любые разрабатываемые технологии, новые миниинвазивные методики оперирования, проходят несколько периодов, по результатам которых они достигают так называемого «плато продуктивности» и занимают соответствующую нишу.

Для части диссертации, где было проведено трансляционное сравнение результатах лечения прободной язвы в Волгоградской области, Южном Федеральном округе и Российской Федерации данные были взяты из официальных источников информации - «Хирургическая помощь в Российской Федерации» (Ревишвили А.Ш. с соавт., 2018-2024), которые доступны в открытом доступе на сайте главного хирурга Минздрава России.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРОБОДНОЙ ЯЗВЫ

3.1 Непосредственные сравнительные результаты оперативного лечения прободной язвы (по материалам клиники).

Оценка собственных клинических наблюдений показала, что за период 2017 – 2023 годов в ГБУЗ ВОКБ № 1 с прободной язвой было пролечено 65 пациентов.

В диссертации возраст больных, госпитализированных в хирургический стационар ГБУЗ ВОКБ №1 с диагнозом перфорация язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, варьировал от 25 до 87 лет. Показатель среднего возраста составил $56 \pm 5,7$ лет. А наличие пациентов пожилого (29% генеральной совокупности) и старческого возрастов (16,6%) также демонстрирует рост изучаемой патологии в популяции с более тяжелым течением различных хирургических заболеваний (рисунок 3.1).

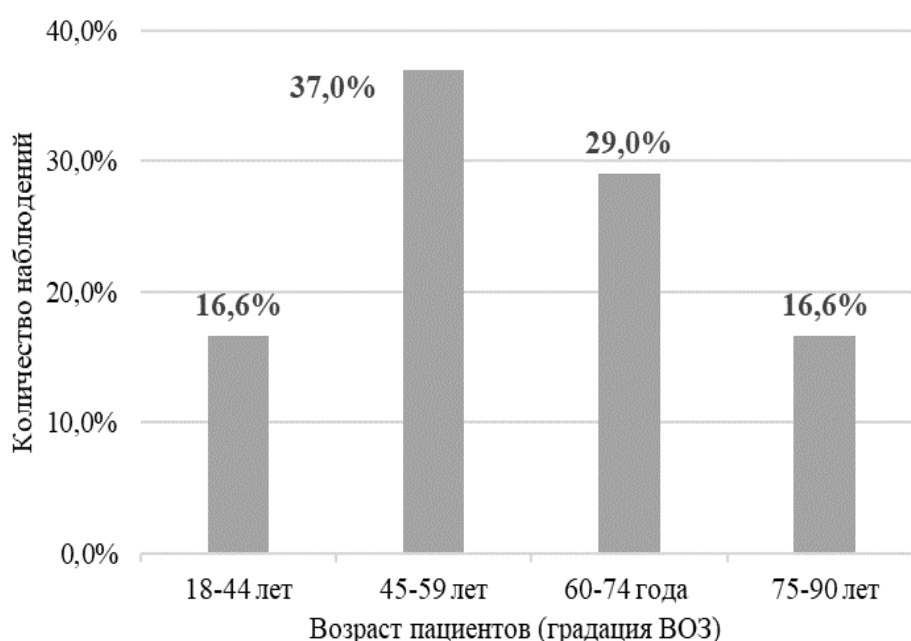


Рисунок 3.1 - Возрастные группы пациентов

В отобранной группе пациентов ($n=65$) у 17% ($n=11$) отсутствовали сопутствующие заболевания, у 35% ($n=23$) было одно сопутствующее

заболевание, у 29% (n=19) было два сопутствующих заболевания, у 19% (n=12) имелось три и более сопутствующих заболевания, что указывает на высокий уровень коморбидности у изучаемых больных с прободной язвой.

Среди вышеописанных подгрупп на группу без сопутствующих заболеваний приходится 50% (n=4) всех лапароскопических операций, проведенных в хирургическом стационаре. Остальные 50% приходятся на группы с одним и двумя сопутствующими заболеваниями, по 25% (n=2) на каждую (Рисунок 3.2).

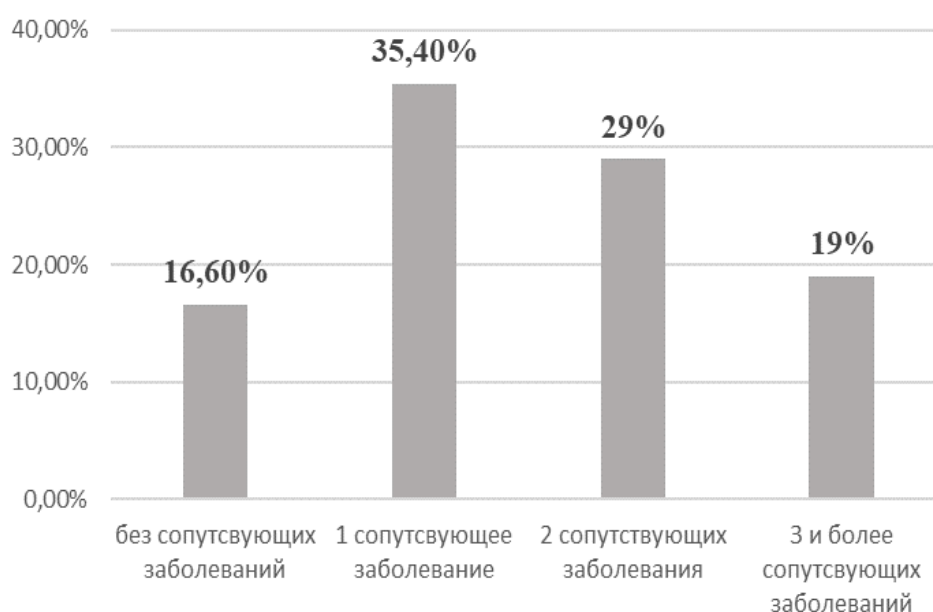


Рисунок 3.2 – Соотношение количества сопутствующих заболеваний.

Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием являются заболевания сердца (40% (n=26)), в частности ИБС и кардиосклероз.

Вторым по распространенности диагнозом является гипертоническая болезнь (32% (n=21)).

Менее распространенными являются анемия различной этиологии (5% (n=3)), хроническая болезнь почек (5% (n=3)), сахарный диабет второго типа (5% (n=3)), спаечная болезнь брюшной полости (5% (n=3)), кахексия (8% (n=5)) (Рисунок 3.3).

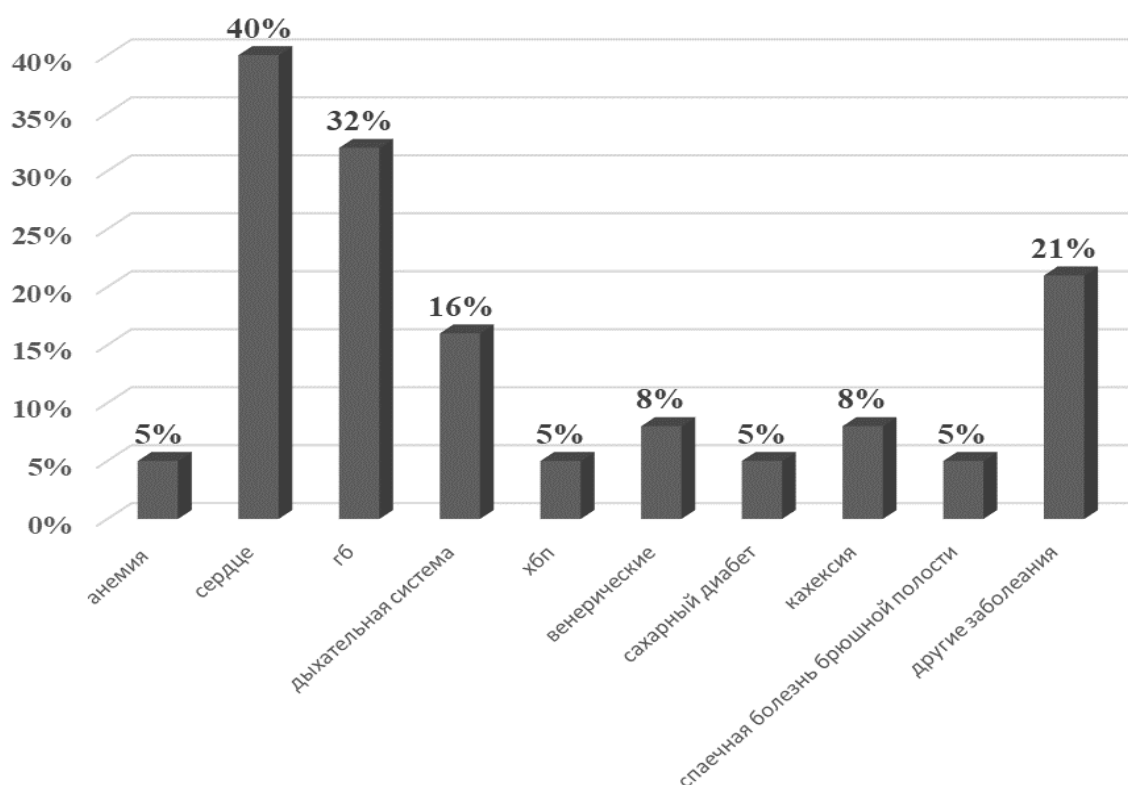


Рисунок 3.3 - Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с прободной язвой.

В лабораторных показателях у всех пациентов было отмечено повышение уровня лейкоцитов крови выше 11×10^9 . У больных с сочетанием перфорации и кровотечения, при так называемых «целующихся» и циркулярных язвах, имело место снижение показателей красной крови.

В собственных наблюдениях, в 65% (42/65) наблюдений операционно-наркозный риск соответствовал I-III классу, а ещё в 35% (23/65) наблюдений операционно-наркозный риск был оценен как соответствующий IV-V классу.

У десятой части больных (6/65) на фоне возникновения острого болевого синдрома, а также при развитии клинической картины желудочно-кишечного кровотечения (появление рвоты желудочным содержимым с примесью кофейной гущи), при сочетании перфорации и желудочно-кишечного кровотечения были отмечены коллаптоидные состояния.

При изучении структуры оперативных вмешательств отмечено, что в 91% (59/65) случаев оперативный прием был запланирован в объеме простого

ушивания перфоративного отверстия и ещё в 9% (6/65) наблюдений (при сочетании перфорации с другими осложнениями язвенной болезни) операциями большего объема.

С учетом характера, используемых хирургических технологий у 88% (57/65) больных оперативный прием был выполнен лапаротомно, у 12% (8/65) – миниинвазивно (Рисунок 3.4).

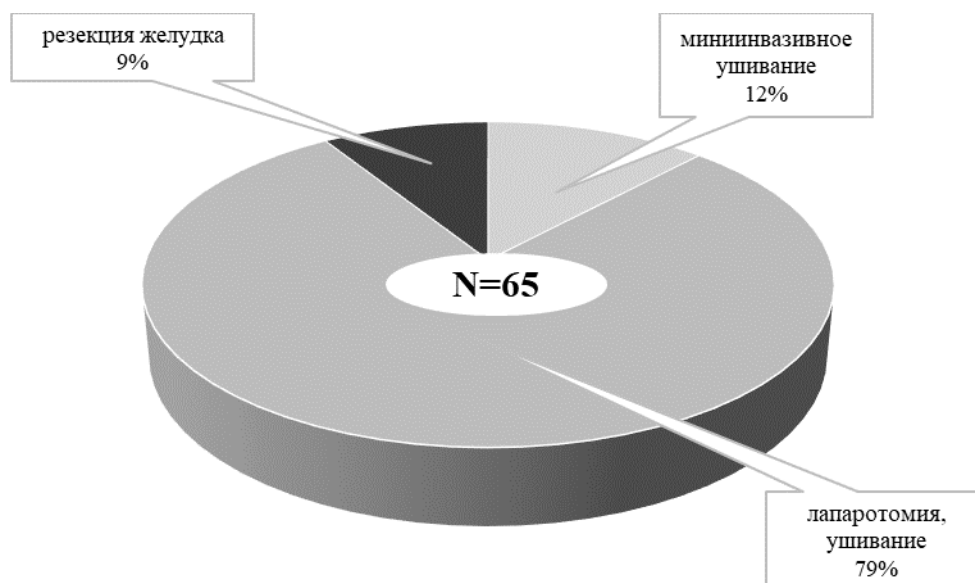


Рисунок 3.4 - Количественное соотношение операций

Большая часть пациентов (55% (n=36)) госпитализирована позднее 24 часов от дебюта заболевания (рисунок 3.5).

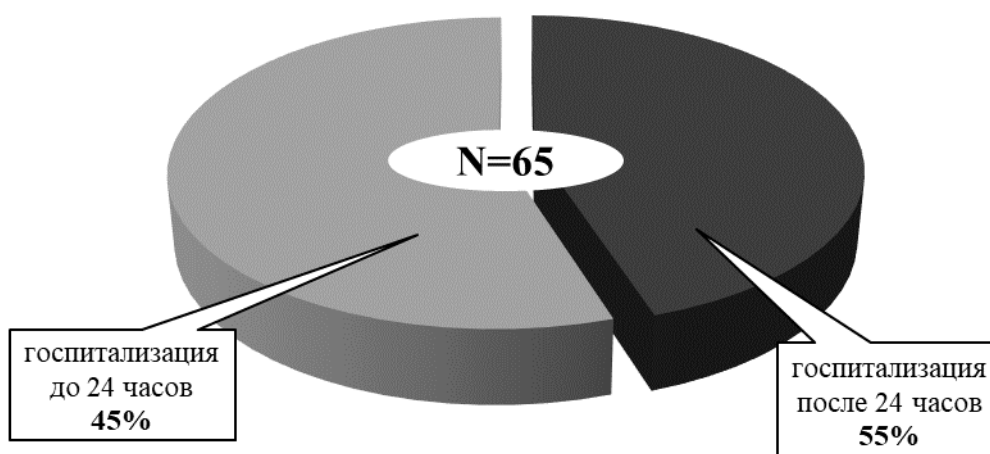


Рисунок 3.5 - Сроки госпитализации при прободной язве

Также следует отметить, что в собственных наблюдениях, среди пациентов, прооперированных по поводу прободной язвы, 68% (n=44) больных были представлены с гнойно-фибринозным перитонитом. Вторым по частоте осложнением (17% (n=11)) являлся серозно-фибринозный перитонит. Наиболее редкими формами перитонита являлись гнойный - 8%(n=5) и серозный - 5%(n=3) (Рисунок 3.6).

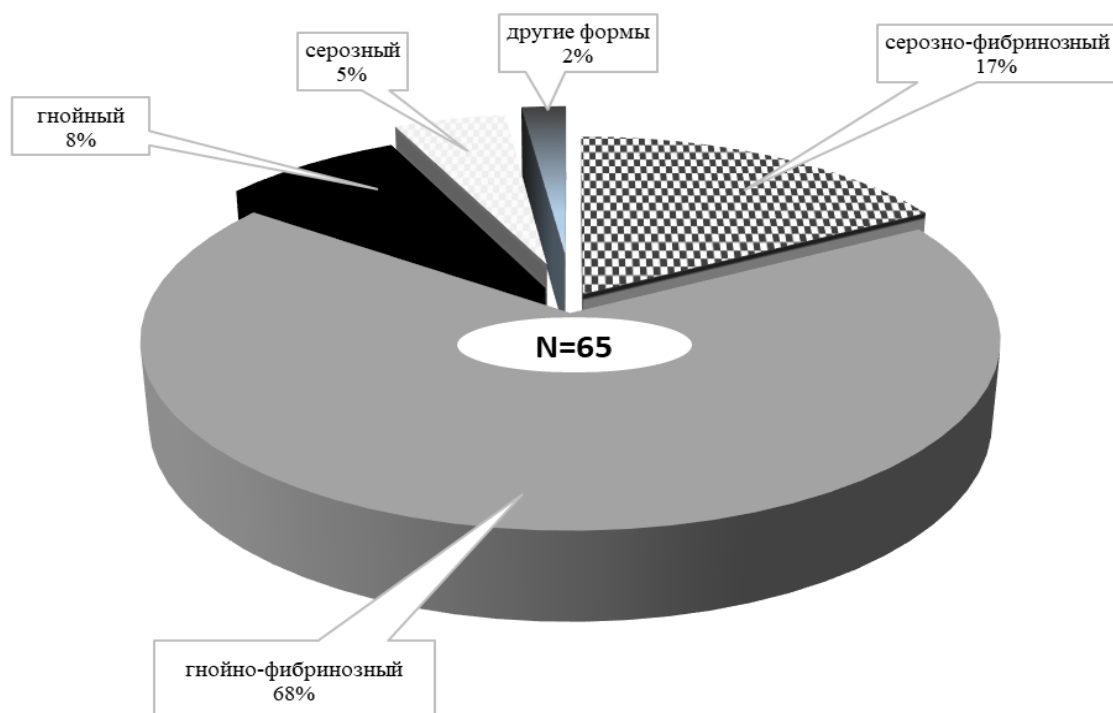


Рисунок 3.6 - Количественно-качественное соотношение перитонитов среди пациентов

Оценка факторов мотивации выбора характера оперативного вмешательства показала, что в $69 \pm 7\%$ случаев предпочтение было отдано лапаротомной операции вследствие поздней госпитализации (позднее 24 часов с дебюта заболевания) и наличия разлитого гнойного перитонита в том числе. В $21 \pm 6\%$ наблюдений – вследствие гипотонии и противопоказаний к созданию напряженного пневмоперитонеума как необходимого фактора выполнения лапароскопической операции. В $10 \pm 4\%$ случаев у пациентов имело место наличие сочетанных осложнений язвенной болезни в виде перфорации язвы и субкомпенсированного пилородуоденального стеноза, а также перфорации

язвы передней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки и кровоточащей язвы задней стенки луковицы (так называемые “целующиеся язвы”).

Проведенная сравнительная оценка результатов лечения пациентов с прободной язвой в ВОКБ № 1 позволила установить следующее:

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 количеством пролеченных и оперированных больных обусловлена тем, что для расчета послеоперационной летальности мы исключили двоих пациентов, поступивших с явлениями необратимого инфекционно-токсического шока и скончавшихся в течение часа от момента поступления, во время проведения интенсивной предоперационной подготовки.

При хронологическом анализе отмечено, что частота встречаемости 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 уровня послеоперационных осложнений, госпитальной и послеоперационной летальности (таблица 3.1).

Таблица 3.1 Хронологический анализ послеоперационных осложнений и летальности

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

*-точный критерий Фишера

При этом, очень важным является то, что непосредственные результаты лечения прободной язвы существенно различаются в зависимости от сроков выполнения операции с момента начала заболевания и использования при этом лапароскопических технологий (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 Результаты лечения перфоративной язвы

	Осложнения	летальность	Период нахождения в стационаре (койко-день)
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

Как видно из сравнительных результатов (таблица 3.2), 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).

Необходимо отметить различия в летальности до и после 24 часов от момента начала заболевания – 0% (0/29) и 44% (16/36) ($p < 0,05$).

В группах больных, перенесших лапароскопические и лапаротомные вмешательства, летальность составила 0% (0/8) и 28% (16/57) соответственно ($p < 0,05$). Частота осложнений после лапароскопии составила 13% (1/18), после лапаротомных – 37% (21/57). Однако, на накопленном за 7 лет клиническом материале подтвердить значимость различий не удалось ($p > 0,05$), что потребовало дальнейшего изучения уже с учетом возможностей, предоставляемых доказательной медициной (глава 4).

Необходимо отметить, что согласно клиническим рекомендациям, мы стараемся максимально использовать лапароскопические технологии при лечении прободной язвы.

Приводим клиническое наблюдение пациента Т., 76 лет, находившегося на лечении в ГБУЗ ВОКБ №1.

Диагноз основной: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Диагноз конкурирующий: Желчнокаменная болезнь, Острый калькулезный обтурационный флегмонозный холецистит в инфильтрате.

Осложнение основного и конкурирующего заболевания: Прикрытая перфорация постбульбарной язвы двенадцатиперстной кишки. Местный гнойный перитонит.

Диагноз сопутствующий: ГБ II, риск 3. Ишемическая болезнь сердца Стенокардия напряжения ХСН IIА ФК 2. Вестибуло-атактический, выраженный астенический синдром.

Пациент поступил в срочном порядке после появления резких болей в эпигастрии и правой половине живота.

Детальный анамнез был трудно собираемым из-за снижения возможности контакта с пациентом вследствие перенесенной ранее черепно-мозговой травмы и ее последствий. До поступления в хирургический стационар больной находился на стационарном лечении в отделении реабилитации. Со слов родственников ранее имела место язвенная болезнь.

В момент поступления в стационар состояние больной было тяжелым, стабильным. Кожные покровы и доступные осмотру слизистые оболочки были обычной окраски. Грудная клетка обычной формы. ЧДД 19 в минуту. При аускультации в легких определялось везикулярное дыхание. При аускультации сердца было отмечено приглушение тонов. ЧСС 86 ударов в минуту. Пульс - ритмичный. АД 140/90 мм рт.ст.. Язык - обложен белым налетом, сухой. Живот – не вздут, участвует дыхания. При пальпации живота отмечено, что он не напряжен, болезненный в правом подреберье, где определяется мышечная ригидность и нечетко пальпируется умеренно болезненный инфильтрат. Симптом Ортенера положительный. Печеночная тупость сохранена. Перкуторно - притуплений по отлогим живота не определялось. Перитонеальные симптомы - отрицательные.

В ходе лабораторного обследования определено повышения уровня лейкоцитов до $13 \cdot 10^9/\text{л}$ и повышение уровня палочкоядерных лейкоцитов до 7%. Других изменений в лабораторных показателях не отмечено.

При поступлении на УЗИ отмечены признаки острого калькулезного холецистита. На основании жалоб, данных объективного обследования выставлен диагноз острого калькулезного холецистита и начата консервативная терапия.

В связи с тем, что у пациента отсутствовала положительная динамика на фоне начатого лечения, на следующие сутки после поступления была выполнена ЭГДС, при которой обнаружена язва двенадцатиперстной кишки до 8 мм в диаметре, с глубоким некротическим дном, не позволяющим исключить ее перфорацию.

В срочном порядке пациент взят в операционную. Интраоперационно при лапароскопии свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено. В проекции желчного пузыря визуализируется плотный инфильтрат, окутанный багровым инфильтративным сальником с налетом фибрина, возвышающийся над поверхностью печени. Инфильтрат тупо и с коагуляцией разделен от желчного пузыря, отделен выходной отдел желудка и верхне-горизонтальная ветвь 12-перстной кишки. При отделении 12-перстной кишки от Гартмановского кармана вскрылся гнойный затек: густой гной с фибрином объемом до 120 мл. При дальнейшей ревизии по передне-верхней инфильтративной стенке постбульбарного отдела 12-перстной кишки обнаружено перфоративное отверстие до 0,5 см. в диаметре. Дефект ушит интракорпоральными двухрядными узловыми атравматическими швами (рисунок 3.7 и 3.8).

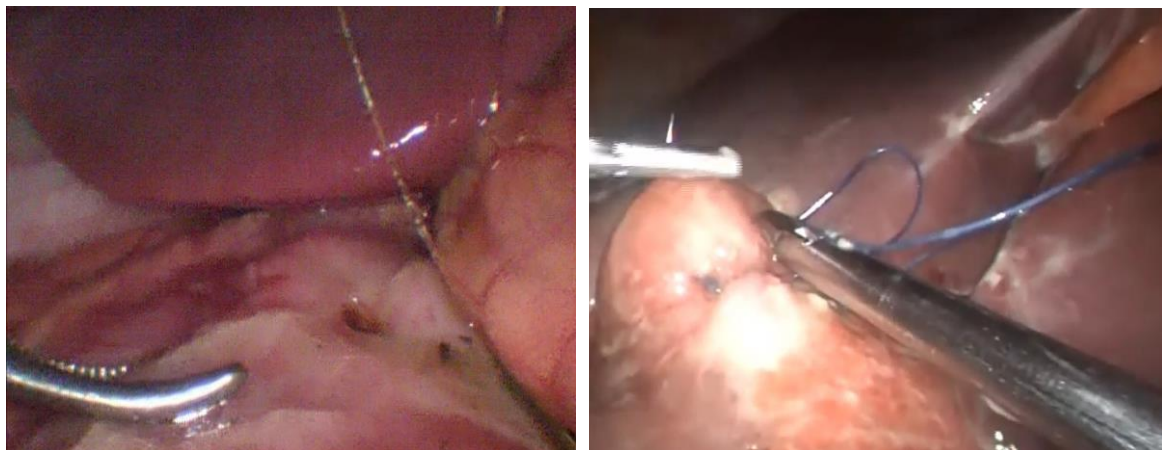


Рисунок 3.7 и 3.8 – Этапы лапароскопического ушивания прободной язвы

Выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Операция завершена санацией и дренированием.

В послеоперационном периоде, в первые 12 часов, пациент находился в отделении реанимации, после чего был переведен в отделение хирургии. Осложнений после операции отмечено не было. Через 4 суток были удалены улавливающие дренажи из брюшной полости. Дренажи удалены на 4 и 5 сутки.

На восьмые сутки после операции больной был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией наблюдения у хирурга и гастроэнтеролога в поликлинике по месту жительства.

Приведенный пример демонстрирует возможности применения миниинвазивных технологий у пациентов с прикрытой перфорацией прободной язвы и сочетанным острым калькулезным холециститом, осложненным подпеченочным абсцессом.

В ходе исследования было установлено, что фактор поздней госпитализации не только взаимосвязан с уровнем летальности, но и определяет выбор основного оперативного приема, поскольку затрудняет применение миниинвазивных технологий.

В качестве примера приводим выписку из истории болезни пациентки А. 78 лет, которая находилась на лечении в ГБУЗ ВОКБ№1 с 06.06.2023 по 06.07.2023.

Диагноз основной: ЗНО мочевого пузыря T4N1M0

Диагноз конкурирующий: Прободная язва двенадцатиперстной кишки

Осложнение основного и конкурирующего заболевания: разлитой гнойно-фибринозный перитонит, гематурия.

Диагноз сопутствующий: ГБ II, риск 3. Ишемическая болезнь сердца, узловой зоб эутериоидной формы.

Больная поступила в урологическое отделение ГБУЗ ВОКБ №1 с жалобами на гематурию, общую слабость, чувство тяжести в гипогастрии. На 10 сутки нахождения в урологическом отделении ГБУЗ ВОКБ№1 по поводу основного заболевания состояние пациентки резко ухудшилось, появились интенсивные боли в эпигастрии, которые в дальнейшем приобрели разлитой характер.

На консультацию был вызван врач-хирург. Объективно при осмотре было отмечено, что состояние больной крайне тяжелое, сознание ясное. Отмечена мраморность кожных покровов передней брюшной стенки.

ЧДД - 22 в минуту. ЧСС – 100 в минуту. Пульс ритмичный, слабого наполнения. При аускультации в легких, во всех отделах, дыхание везикулярное, тоны сердца приглушены. АД 90/50 мм рт. ст..

Язык сухой, обложен белым налетом. При осмотре - живот подвздут. При пальпации отмечено напряжение мышц передней брюшной стенки. Передняя брюшная стенка диффузно болезненна во всех отделах. Основная болезненность сконцентрирована в эпигастрии, правом подреберье, правом мезогастррии. Печеночная тупость определяется. Перкуторно определяется притупление перкуторного звука по отлогим местам живота. Симптом Щеткина-Блюмберга слабopоложительный в эпигастрии и мезогастррии. Перистальтика не выслушивается. Газы не отходят. Лабораторно: анемия легкой степени (эритроциты $3,05 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 75г/л, лейкоциты $11 \times 10^9/л$).

Вследствие наличия клинической картины перитонита неуточненной этиологии, по решению врачебного консилиума больная была переведена в хирургическое отделение ВОКБ №1.

При инструментальном обследовании свободного газа на обзорной рентгенограмме брюшной полости выявлено не было. В ходе ультразвукового обследования брюшной полости было отмечено наличие свободной жидкости во всех отделах.

С учетом тяжести состояния, была проведена краткосрочная предоперационная подготовка, после чего больная была доставлена в операционную. 16.06.2023 (21:05 – 22:50) было выполнено комбинированное миниинвазивное вмешательство в объеме обзорной лапароскопии с санацией и дренированием брюшной полости, лапароскопически комбинированного ушивания прободной язвы двенадцатиперстной кишки из минидоступа.

Под ЭТН выше пупка был наложен пневмоперитонеум. При ревизии во всех отделах живота имелось около 500 мл гнойно-фибринозного выпота. Содержимое брюшной полости было отправлено на бакпосев и на

цитологическое исследование. С учетом перенесенного ранее (15.06.2023) оперативного вмешательства по поводу гематурии была выполнена проверка целостности мочевого пузыря, в ходе которой нарушений его герметизма выявлено не было. При дальнейшей ревизии в области пилородуоденальной зоны отмечена инфильтрация ткани и фибринозное наложение на стенке луковицы двенадцатиперстной кишки. В связи с подозрением на перфоративную язву двенадцатиперстной кишки интраоперационно была выполнена ЭГДС, при которой выявлена язва передней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки диаметром до 9 мм, с перфоративным отверстием и ровными краями.

Выполнена лапароскопическая санация брюшной полости растворами антисептиков. По фланкам в малый таз установлены улавливающие дренажи. Учитывая нестабильность гемодинамики на фоне пневмоперитонеума оперативный прием ушивания перфорации решено продолжить из минидоступа. В прицельно определенном месте передней брюшной стенки была проведена минилапаротомия длиной до 5 см. Направление разреза паракостальное. Размер перфорации луковицы двенадцатиперстной кишки до 7 мм в диаметре. Перфоративное отверстие ушито двухрядно. Брюшная полость дренирована улавливающими дренажами. Операция завершена послойным ушиванием ран.

Лечение в ближайшем послеоперационном периоде было продолжено в отделении реанимации, где на третьи сутки была отмечена ишемия миокарда с нарушением ритма сердца. Пациентка была осмотрена кардиологом и проведена коррекция лечения с учетом выявленной кардиальной патологии.

Улавливающие дренажи брюшной полости были удалены на 3 сутки, при прекращении отделяемого из них. Послеоперационные раны, включая минидоступ, зажили первичным натяжением (рисунок 3.9).

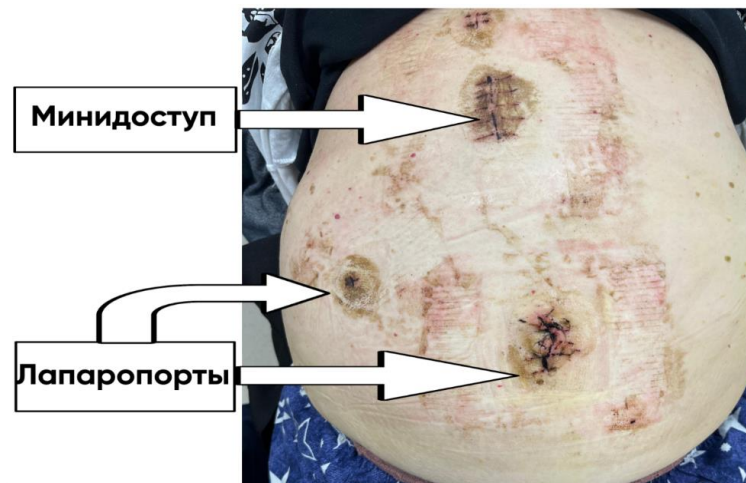


Рисунок 3.9 – Передняя брюшная стенка после сочетанной миниинвазивной операции ушивания перфорации

Послеоперационный парез кишечника был не выражен и разрешился на четвертые сутки. На фоне стабилизации состояния больная была переведена в урологическое отделение ВОКБ №1 откуда для дальнейшего лечения ЗНО мочевого пузыря была переведена ВОКОД.

Представленный пример показывает важность дифференцированного подхода к выбору способа ушивания прободных язв с учетом сроков от момента перфорации, стадии перитонита и выраженности сопутствующей патологии. В этом наблюдении оперативное вмешательство было проведено в рамках требований, предъявляемых к миниинвазивным вмешательствам и минимальным повреждением структуры и функции тканей передней брюшной стенки, что сказалось на течении послеоперационного периода.

Сочетанное использование нескольких миниинвазивных технологий, позволяет выполнять операции при прободной язве с минимальной операционной травмой и с необходимым объемом оперативного приема.

Благоприятный исход лечения был обусловлен в том числе сочетанным использованием миниинвазивных технологий (лапароскопическое оперирование и вмешательства из открытого малого доступа (терминология профессора М.И. Прудкова из Екатеринбурга)). При этом, проведение адекватной санации брюшной полости было проведено лапароскопически, а

при развитии нестабильной гемодинамики была выполнена конверсия к минидоступу, через которое было ушито прободное отверстие.

Как уже было отмечено выше, фактор сочетания нескольких осложнений язвенной болезни также влияет на объем оперативного вмешательства.

Далее приводим клинический пример пациента М., 57 лет, находившегося на лечении в ГБУЗ ВОКБ №1 с 04.04.21 по 29.04.21.

Диагноз основной: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки.

Осложнение основного: перфорация и пенетрация язвы двенадцатиперстной кишки в гепатодуоденальную связку, головку поджелудочной железы.

Диагноз сопутствующий: ГБ II, риск 3. Ишемическая болезнь сердца, узловой зоб эутериоидной формы.

Пациент поступил в срочном порядке с жалобами на разлитые интенсивные боли по всему животу, на общую слабость.

Из анамнеза выявлено, что пациент длительное время страдает язвенной болезнью. В течении последних трех месяцев пациент отмечает постоянную изжогу, отрыжку, “голодные” и ночные боли. За двое суток до поступления отметил появление резких “кинжальных” болей в верхних отделах живота. Лечился самостоятельно. В дальнейшем состояние ухудшилось, боли в животе приобрели разлитой характер, появилась выраженная общая слабость, была однократная рвота по типу “кофейной гущи”. Был доставлен в ВОКБ №1 из района Волгоградской области.

Состояние больного при поступлении – тяжелое. При осмотре отмечено, что пациент нормостенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Форма грудной клетки не изменена. ЧДД 22 в минуту. Аускультативно - дыхание везикулярное по всем легочным полям, тоны сердца приглушены. ЧСС - 100 ударов в минуту. Пульс ритмичный, слабого наполнения. АД 110/70 мм рт. ст.. Язык обложен беловатым налетом,

сухой. Живот в акте дыхания не чувствует. При пальпации передняя брюшная стенка напряжена во всех отделах. Пальпаторно живот болезненный во всех отделах. При перкуссии печеночная тупость не определяется. Перитонеальные симптомы положительные во всех отделах. Перистальтика не выслушивается. Газы не отходят. При осмотре per rectum кал черного цвета.

Лабораторно: лейкоциты крови- $5,3 \times 10^9$, эритроциты 6.7×10^{12} , Гемоглобин 190г/л, гематокрит 57,4%. Повышение содержания палочкоядерных лейкоцитов до 16% от общего количества лейкоцитов.

Инструментальное обследование: рентгенография ОГК и ОБП – прободение полого органа.

После кратковременной предоперационной подготовки выполнена резекция 2/3 желудка по Бильрот-2 в модификации Гофмейстера-Финстерера с холецистостомией.

Интраоперационно после выполнения срединной лапаротомии брюшной полости обнаружено до 2 л мутной жидкости с фибрином. При ревизии органов брюшной полости отмечен дефект диаметром до 4 см после привратника, занимающий 2/3 окружности двенадцатиперстной кишки. Из дефекта поступает желудочное отделяемое с примесью кофейной гущи. В просвете двенадцатиперстной кишки определяется циркулярный язвенный дефект шириной до 4 см. Ушить данный дефект не представляется возможным. Учитывая размеры дефекта и отсутствия технической возможности его ушивания, решено выполнить резекцию 2/3 желудка.

Выполнена мобилизация желудка по большой кривизне до места анастомозирования правой и левой брыжеечно-сальниковой артерии, мобилизация малой кривизны с перевязкой и прошиванием правой и левой желудочной артерии. Дистальные 2/3 желудка резецированы. Культи 12-перстной кишки ушита на открытом просвете узловыми швами на атравматичной игле. Второй ряд узловых швов наложен с подшиванием неизменной стенки двенадцатиперстной кишки к капсуле поджелудочной

железы по типу “улитки”. С помощью узловых двухрядных швов сформирован гастро-энтероанастомоз протяженностью до 4,5 см, приводящая петля тонкой кишки подшита к малой кривизне узловыми швами по типу “шпоры”, контроль проходимости анастомоза – анастомоз проходим. В дно желчного пузыря установлена холецистостома. Брюшная полость санирована и дренирована.

Послеоперационный период осложнился на 6 сутки несостоятельностью культи 12-перстной кишки. Учитывая ограниченность процесса, отсутствия затеков по данным УЗИ, адекватное дренирование, решено продолжить консервативную терапию. На фоне лечения положительная динамика. На 22 сутки выполнена фистулография- выхода контраста за контуры не выявлено. На 23 сутки пациент выписан из стационара на дальнейшее амбулаторное лечение по месту жительства.

Представленное наблюдение показывает, что при низкой комплаентности и приверженности лечения даже на современном этапе у пациентов с язвенной болезнью развиваются сочетанные осложнения.

Резекция желудка была выполнена вынужденно, несмотря на наличие разлитого гнойно-фибринозного перитонита и длительности перфорации. Расширение объема оперативного приема было обусловлено невозможностью ушивания перфоративного отверстия больших размеров, а также сочетанием трех осложнений язвенной болезни в виде перфорации, пенетрации, кровотечения, что не всегда позволяет проводить лечение больных с прободной язвой с использованием миниинвазивных технологий.

3.2 Анализ причин летальности и прогнозирование исходов лечения прободной язвы.

Как уже было указано выше, в собственных наблюдениях, госпитальная летальность при прободной язве желудка и двенадцатиперстной кишки составила $27,7 \pm 5,5\%$ (18/65). При этом, летальные исходы наступили от различных непосредственных причин (рисунок 3.10).

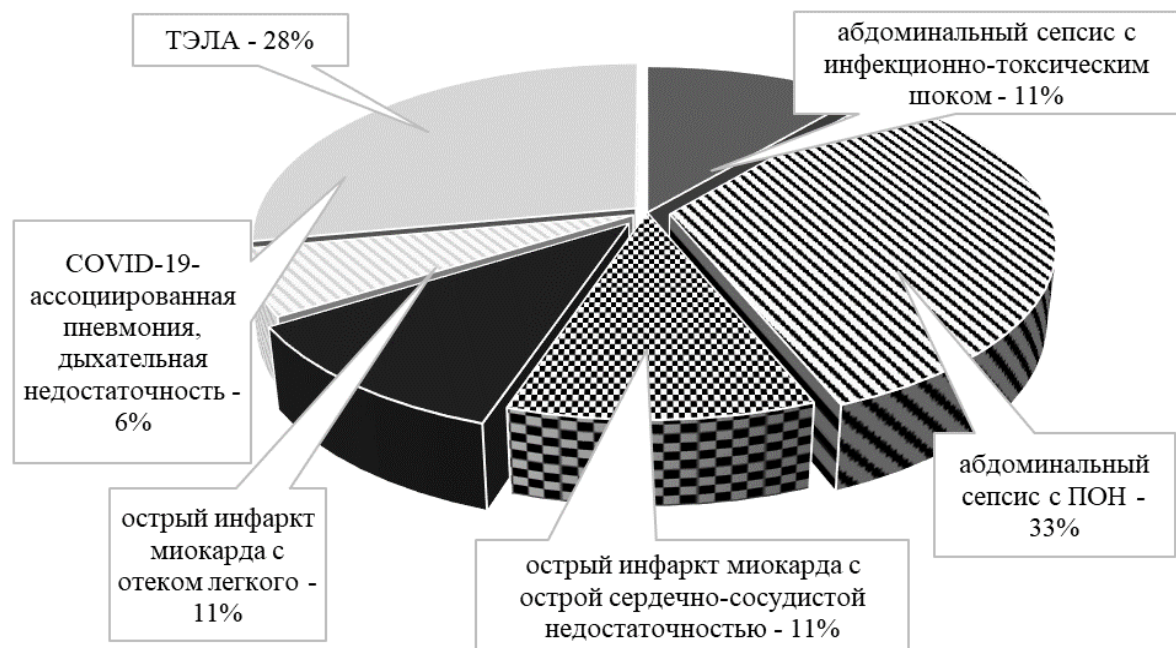


Рисунок 3.10 – Структура причин летальных исходов

При этом, в 44% (8/18) непосредственной причиной летального исхода явился абдоминальный сепсис с явлениями полиорганной недостаточности. При этом, в 11% наблюдений (2/18) у пациентов имели место явления необратимого инфекционно-токсического шока. В 28% (5/18), на аутопсиях, у больных были обнаружены признаки ТЭЛА, что указывает на необходимость большего внимания к коррекции нарушений свертывающей системы крови в ближайшем послеоперационном периоде. В 22% наблюдений непосредственной причиной смерти явился острый инфаркт миокарда, осложнившийся острой сердечно-сосудистой недостаточностью (11%, 2/18) и отеком легких (11%, 2/18). Ещё в 6% (1/18) случаев летальный исход наступил из-за развития дыхательной недостаточности на фоне массивной COVID-19 ассоциированной пневмонии.

В целом, большая часть летальных исходов была обусловлена развитием эндогенной интоксикации на фоне поздней госпитализации и 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] ($U=121$, $p<0,05$).

В ходе использования метода бинарной логистической регрессии, при однофакторном анализе нами был установлен ряд переменных, влияющих на исход лечения прободной язвы. К факторам неблагоприятного прогноза относятся: пожилой и старческий возраст (>60 лет), уровень коморбидности (> 3 баллов), задержка на догоспитальном этапе (более 24 часов от начала заболевания), оценка по Воеу 2-3 балла, наличие полиорганной недостаточности на фоне абдоминального сепсиса и объем оперативного приема (ушивание или резекционная операция) (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Факторы прогноза исхода лечения прободной язвы (однофакторный анализ)

Параметр сравнения	Умерли (n=18)		Выжили (n=47)		Значимость различий
	n	%	n	%	
Возраст > 60 лет	15	83%	18	38,3%	ОШ=8.05 95% ДИ 2.04-31.8 $p=0.001$
Коморбидность > 3 баллов (по Чарльстон)	17	94,4%	15	31,9%	ОШ=36.3 95% ДИ 4.41-298.5 $p<0.001$
Женский пол	6	33,3%	14	29,87%	ОШ=1.18 95% ДИ 0.37-3.773 $p>0.05$
Поздняя госпитализация (>24 часов)	17	94,4%	18	38,3%	ОШ=27.38 95% ДИ 3.25-223.83 $p=0.001$
Воеу 2-3	17	94,4%	9	19,1%	ОШ=25.05 95% ДИ 3.07-204.43 $p=0.001$
Абдоминальный сепсис с ПОН	8	44,4%	2	4,2%	ОШ=18 95% ДИ 0.04-2.95 $p<0.001$
Сочетанные осложнения ЯБ	2	11%	4	8,5%	ОШ=1.34 95% ДИ 0.22-8.06 $p>0.05$
Лапароскопический доступ	1	5,5%	7	14,9%	ОШ=0.33 95% ДИ 0.20-1.93 $p=0.204$
Ушивание язвы	12	67%	45	95,7%	ОШ=0.01 95% ДИ 0.01-0.08 $p<0.001$
Резекция желудка	4	22%	2	4,2%	ОШ=0.09 95% ДИ 0.02-0.50 $p=0.003$

При дальнейшем проведенном многофакторном анализе, значимым фактором неблагоприятного прогноза исхода лечения был установлен объем выполняемого оперативного приема. Вынужденное его расширение от простого ушивания прободной язвы до необходимости выполнения резекционных вмешательств является крайне неблагоприятным в плане прогноза в условиях высокой доли пациентов с поздней госпитализацией (таблица 3.4).

При этом, лапароскопический доступ, как отдельный фактор прогноза, не имеет значимого влияния на исход лечения в рамках анализа разработанной модели, что мы связываем с недостаточной степенью внедрения лапароскопических операций (таблица 3.3, таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Многофакторный анализ исхода лечения прободной язвы

Фактор прогноза	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	Уровень значимости	ОШ (95% ДИ)	Уровень значимости
Возраст > 60 лет	8.05 (2.04-31.8)	p=0.001	---	---
Уровень коморбидности > 3 (по Чарльстон)	36.3 (4.41-298.5)	p<0.001	---	---
Поздняя госпитализация (>24 часов)	27.38 (3.25-223.8)	p=0.001	---	---
Воеу 2-3	25.05 (3.07-204.4)	p=0.001	---	---
Абдоминальный сепсис с ПОН	18 0.04-2.95	p<0.001	---	---
Расширение объема оперативного приема (необходимость резекции желудка)	0.01 0.01-0.08	p<0.001	0.03 (0.002-0.04)	0.008

Прогностическая значимость разработанной многофакторной модели, определяющей результат оперативного лечения прободной язвы была определена при помощи ROC-анализа. Модель прогноза в условиях поздней госпитализацией представлена на рисунке 3.11.

Площадь под ROC-кривой - 0.971 с 95% ДИ в пределах от 0.965 до 0.989 указывает на её хорошее прогностическое качество. Чувствительность - 83.3%

(15 верных прогнозов из 18 летальных исходов), специфичность - 93.6% (44 верных прогнозов из 47 выздоровления) соответственно.

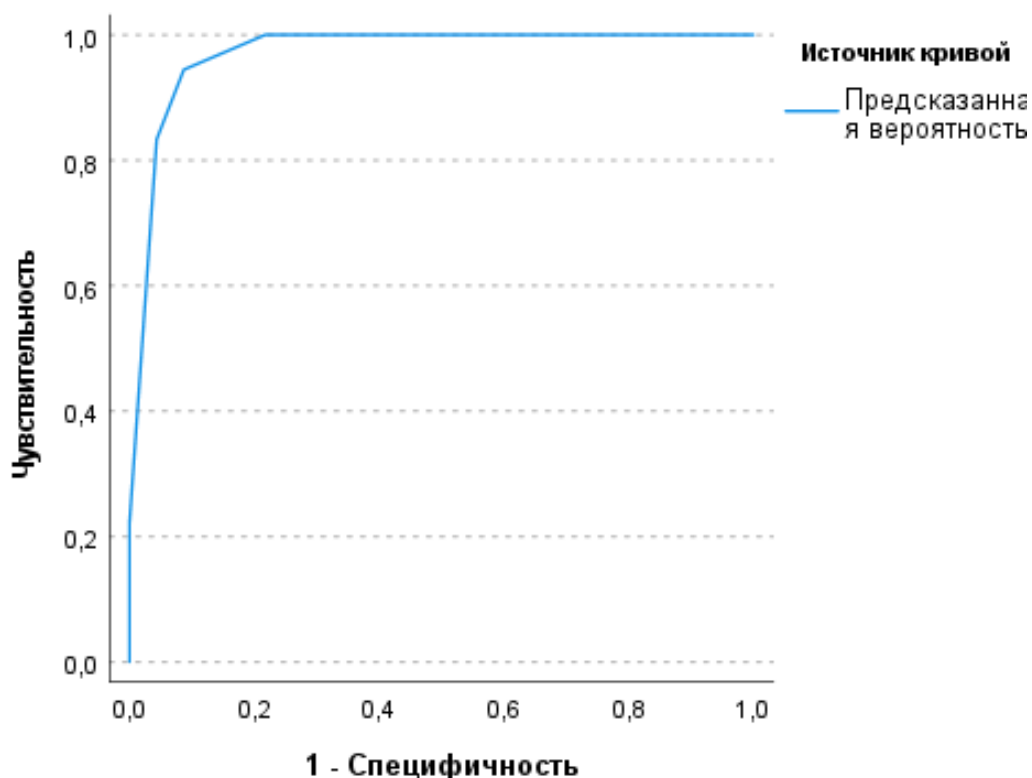


Рисунок 3.11 – Оценка прогностической значимости модели прогноза.

3.3 Оценка эффективности лапароскопических операций у пациентов с прободной язвой с учетом «зрелости технологий».

В нашем исследовании количество лапароскопических операций коррелирует с общим количеством больных, прооперированных по поводу прободной язвы в различные годы. В 2021 году доля ЛСО составила 16% (4/25), в 2022 – 20% (1/5) и в 2023 – 14% (1/7).

Относительно лапароскопических операций следует отметить, что их часть в лечении прободной язвы в Волгоградской области также незначительная, в пределах 2,18% – 9,97%. При этом, в отличие от показателей по РФ (10,6% в 2020 г. – 13% в 2023 году) в регионе нет динамики роста количества миниинвазивных операций при прободной язве (таблица 3.5, рисунок 3.12).

Таблица 3.5 – Показатели степени внедрения лапароскопических операций в 2020 – 2023 годах

	2020		2021		2022		2023		Всего
Степень внедрения миниинвазивных операций в лечение прободной язвы									
	операции		операции		операции		операции		Всего
	всего	ЛСО n / %	всего	ЛСО n / %	всего	ЛСО n / %	всего	ЛСО n / %	
ВОКБ1	11	0/0%	25	4/16%	5	1/20%	7	1/14%	12,5% (6/48)
ВО	311	31/9,97%	275	6/2,18%	221	20/9,05%	254	20/7,87%	7,26% (77/1061)

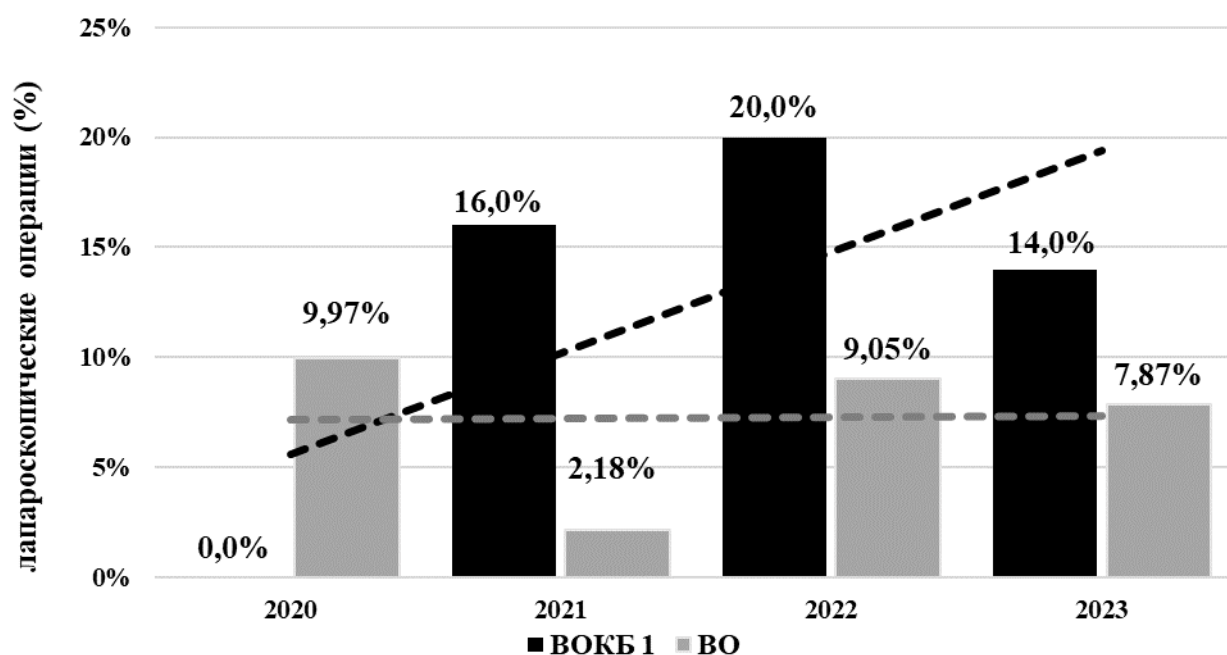


Рисунок 3.12 – Лапароскопические операции при прободной язве в 2020 – 2023 годах.

При сравнении частоты лапароскопических манипуляций в лечении таких заболеваний как острый панкреатит и острый холецистит, мы можем отметить элементы стагнации в плане внедрения лапароскопических операций в лечение прободной язвы.

Так, доля лапароскопических операций при лечении острого холецистита в наших наблюдениях за период проведения работы над прободной язвой в период с 2020 по 2023 годы увеличилась с 64% до 98%.

При остром панкреатите с 33% до 57%. В то время как среди пациентов с прободной язвой к лапароскопическим операциям прибегали в 10% - 20% от всех оперативных вмешательств при ушивании язвы за год (рисунок 3.13)

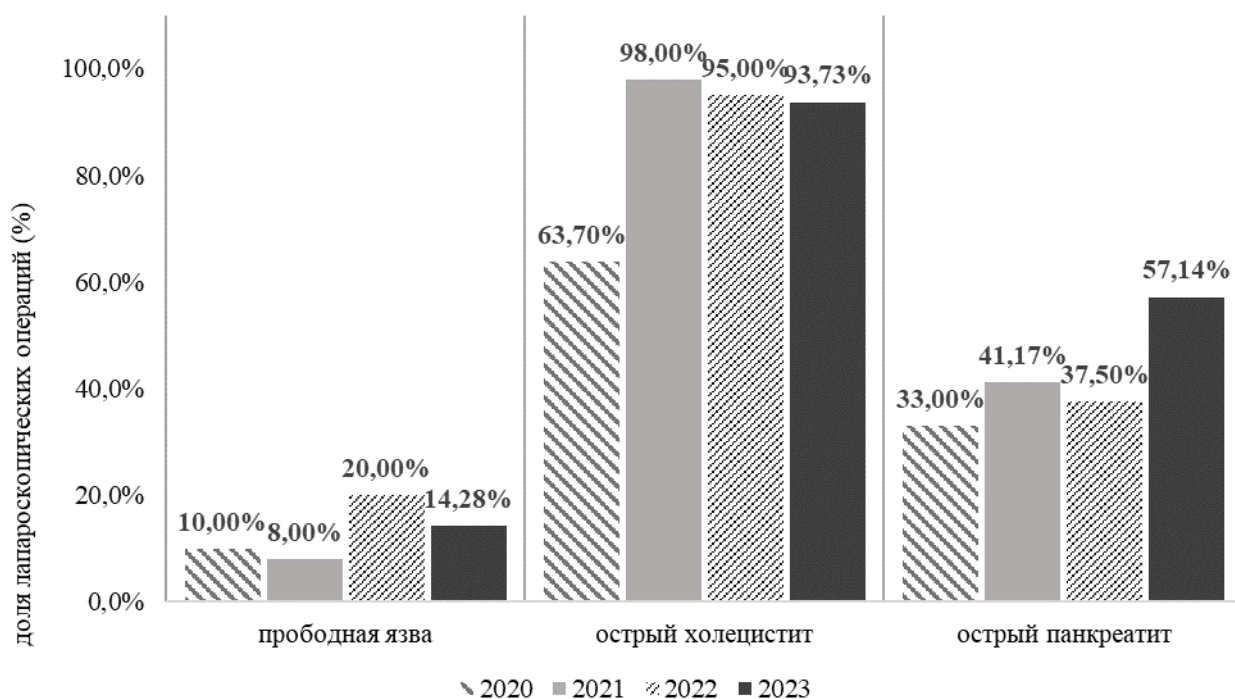


Рисунок 3.13 – Сравнительная динамика внедрения миниинвазивных вмешательств в 2020-2023 годах (в % от общего числа операций).

Соотношение факторов, повлиявших на решение о проведении лапаротомического вмешательства и отказа от миниинвазивных операций среди пациентов (34/48), госпитализированных в хирургический стационар ГБУЗ ВОКБ №1 в период с 2020г. по 2023г. с диагнозом прободная язва желудка или двенадцатиперстной кишки, продемонстрировано на рисунке 3.14.

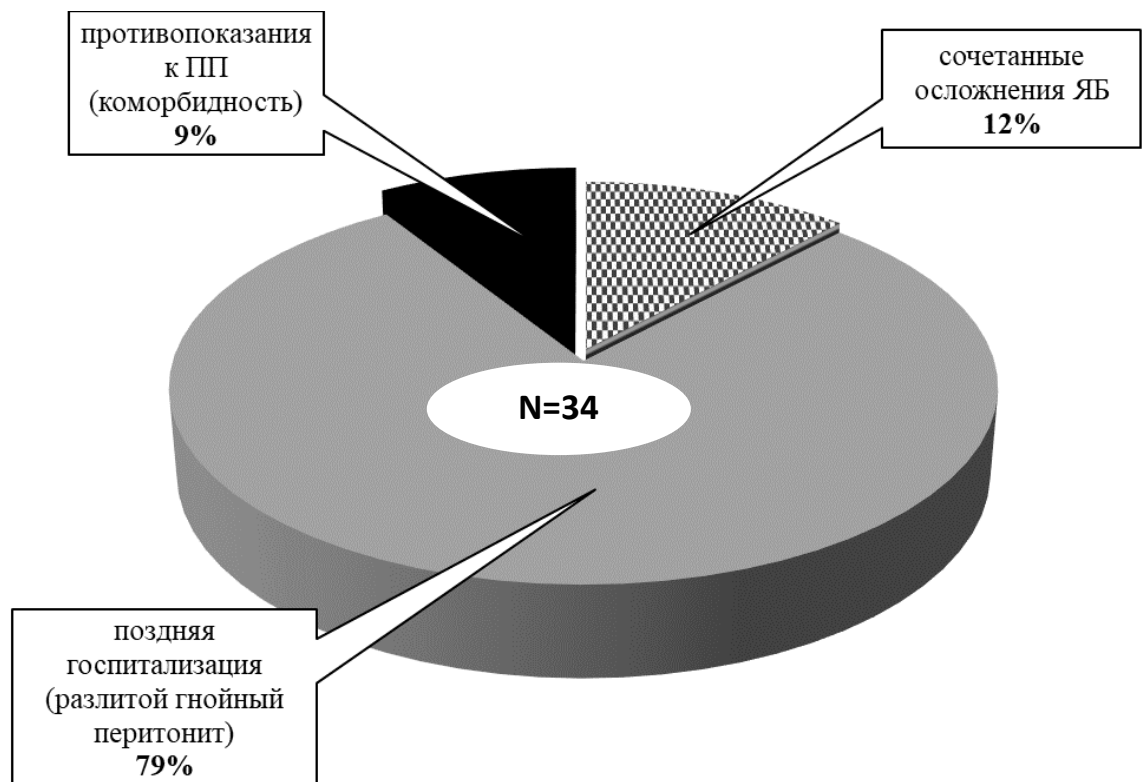


Рисунок 3.14 - Причины отказа от миниинвазивных вмешательств (в % общего числа лапаротомных операций).

Как видно, выбор в пользу других операций зависел не только от предпочтений хирургов, их квалификации или не желания оперировать лапароскопически. При многофакторном анализе следует учитывать и другие факторы.

Среди объективных причин отказа были в основном пациент-зависимые и заболевание-зависимые факторы. В $9 \pm 4,9\%$ (3/34) наблюдений у пациентов имело место выраженная коморбидность, обусловленная сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и патологией органов нервной системы.

С учетом коморбидности и наличия других заболеваний, отягощающих состояние больных при развитии перфорации язвы и перитонита, операционной бригадой было принято решение воздержаться от создания напряженного пневмоперитонеума.

В $12 \pm 5,6\%$ (4/34) случаев, хирурги были вынуждены расширить объем оперативного приема и выполнить операции в объеме резекции желудка. Такое

расширение агрессивности операции было вызвано сочетанием перфорации с другими осложнениями язвенной болезни (стеноз пилородуоденальной зоны, пенетрация и кровотечение).

Еще в $79 \pm 6,9\%$ (27/34) 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.

Проведенная оценка лапароскопических вмешательств с точки зрения кривой зрелости технологий (с учетом показателей госпитальной летальности и степени внедрения лапароскопических операций) показала, что миниинвазивные операции при прободной язве стагнируют и все еще находятся на этапе освоения (рисунок 3.15).

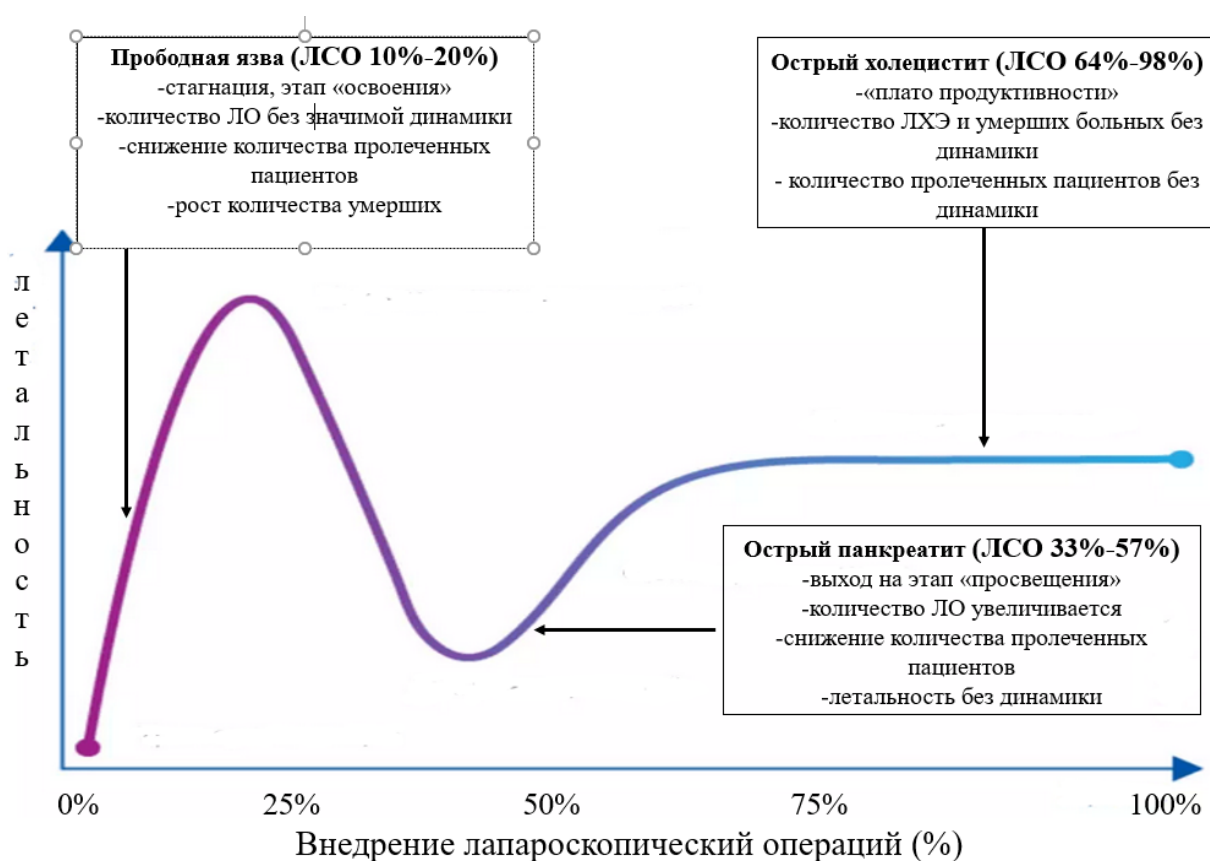


Рисунок 3.15 – Лапароскопические операции при прободной язве на «кривой зрелости технологий» (по материалам клиники общей хирургии)

Однако, указанные выше объективные причины, в основном заболевание-зависимые факторы, затрудняют внедрение лапароскопических операций в

лечение прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки не только в нашей клинике. По данным главного хирурга и эндоскописта Минздрава РФ Ревишвили А. Ш. в 2023 году, в нашей стране доля ЛСО по регионам варьировала от 0% до 55%.

Резюме. В плане краткого обобщения представленной главы можно заключить следующие. Лапароскопические операции хоть и являются перспективным вектором развития хирургии, в лечении таких заболеваний как прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки на современном этапе применяются недостаточно.

По результатам собственных наблюдений степень внедрения лапароскопических технологий в лечении пациентов с прободной язвой составила 12%, что даже несколько выше показателей по Волгоградской области, в период 2020 – 2023 годов доля лапароскопических операций при прободной язве варьировала от 2,18% до 9,97%.

Причиной этому служат ряд факторов.

Во-первых, некоторые технические моменты лапароскопических операций, в частности уверенное владение навыками формирования интра- и экстракорпоральных швов, до сих пор вызывают затруднение у хирургов, что не дает возможность использовать их любому хирургу в повседневной практике.

Во-вторых, даже при наличии в стационаре достаточно квалифицированного хирурга, к лапароскопическим манипуляциям прибегают только в лечении пациентов, достаточно стабильных и находящихся в состоянии средней тяжести. В лечении пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, при наличии сепсиса или шока, использование данных манипуляции сопровождается определенными рисками ухудшения состояния пациентов и худшего прогноза.

В-третьих, пациентам с клинической картиной разлитого гнойного перитонита эффективность применения лапароскопических операции, с точки зрения профилактики послеоперационных осложнений, не является доказанной,

так как в ряде случаев данные манипуляции не дают оператору достаточной возможности для адекватной санации брюшной полости.

В-четвертых, время на догоспитальном этапе между дебютом заболевания и госпитализацией в стационар для хирургического лечения играет важную роль в выборе лапаротомной или лапароскопической операции, так как напрямую влияет на клиническую картину, наличие противопоказаний, вероятность интраоперационных осложнений.

При этом последний фактор мы считаем наиболее важным, поскольку большинство больных в наших собственных наблюдениях поступали в стационар позднее 24 часов от момента начала заболевания.

При разработке прогноза исхода лечения, при многофакторном анализе, значимым фактором неблагоприятного исхода лечения был установлен объем основного оперативного приема. Вынужденное расширение объема операции при необходимости выполнения резекционных вмешательств и сокращении доли простых ушиваний прободной язвы, которые могут быть выполнены в том числе и лапароскопически, является крайне неблагоприятным в плане прогноза в условиях высокой доли пациентов с поздней госпитализацией. При этом, повышение травматичности вмешательства определяется заболеванием-зависимыми факторами: госпитализацией в сроки более 24 часов и сочетанными с перфорацией другими осложнениями язвенной болезни.

При этом лапароскопический доступ, как отдельный фактор прогноза, не имеет значимого влияния на исход лечения в рамках анализа многофакторной модели, что мы связываем с недостаточной степенью внедрения лапароскопических операций

Также необходимо отметить, что с учетом установленной недостаточной статистической мощности проведенной оценки результатов собственных наблюдений за эффективностью миниинвазивных вмешательств, для получения значимых выводов представляется целесообразным изучить мировой опыт применения лапароскопических операций с точки зрения доказательной

медицины, что позволит определить возможные перспективы развития лапароскопической хирургии в лечении группы больных с прободной язвой.

ГЛАВА 4. ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ УШИВАНИЯ ПРОБОДНОЙ ЯЗВЫ

4.1 Метаэпидемиологическая составляющая в оценке действенности лапароскопических операций при прободной язве.

В результате систематического поиска и анализа предметного поля было установлено, что основные доказательные работы в области хирургического лечения прободной язвы направлены на изучение результатов лапароскопического ушивания перфорации, поскольку, в настоящее время, ушивание является основным миниинвазивным вмешательством, выполняемым при этой нозологии. Этапы поиска доказательной базы (исследования с УДД 1 – систематические обзоры (СО) и УДД 2 – рандомизированные клинические исследования (РКИ)), в соответствии с PRISMA, представлены на рисунке 4.1.

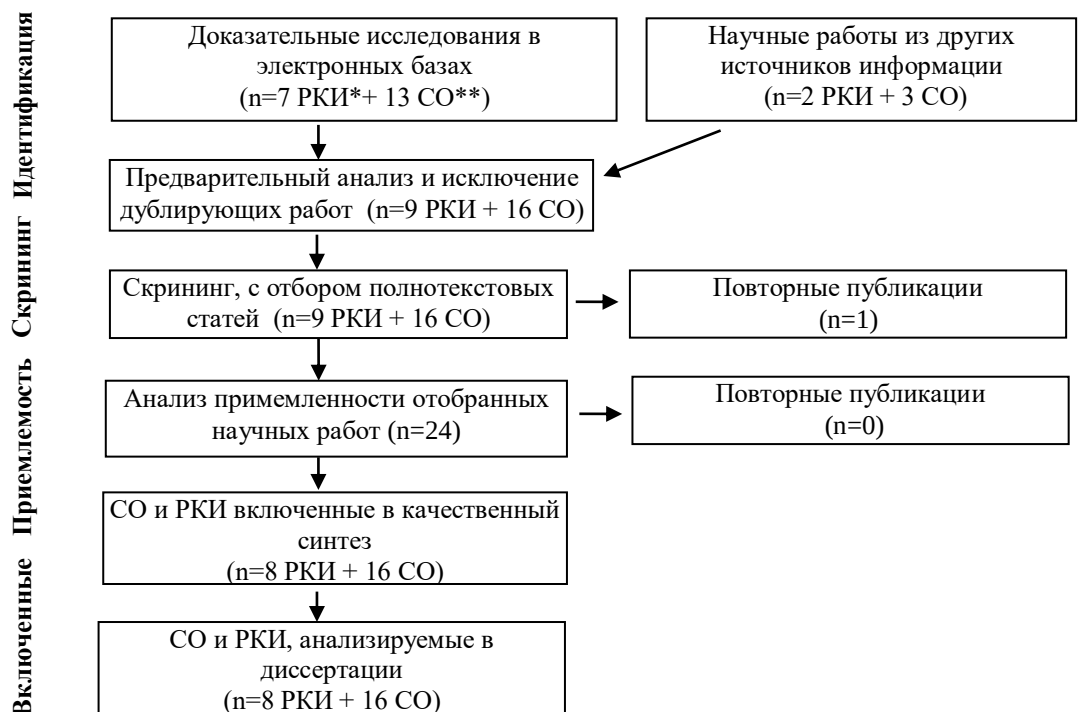


Рисунок 4.1 – Поиск доказательных исследований

При завершении этапа работы над систематическим поиском (01.06.2024), доказательная база представлена 16 вторичными научными исследованиями, из которых 15 систематических обзоров дополнены обобщающими статистическими расчетами. При этом, результаты шести мета-анализов суммированы по данным РКИ, а ещё в девяти мета-анализы рассчитаны как по данным РКИ, так и нерандомизированных исследований (неРКИ) (таблица 4.1).

Таблица 4.1- Лапароскопические вмешательства при прободной язве, по результатам систематических обзоров и мета-анализов

№	Исследовательская группа	Включенные первичных исследований	Общее количество наблюдений в мета-анализе (n)		
			лапароскопия	лапаротомия	всего
Систематические обзоры с мета-анализами по результатам РКИ					
1	Khatri KM et al. (2011)	3 РКИ	141	128	269
2	SanabriaA et al. (2013)	3 РКИ	163	152	315
3	Antonίου SA et al. (2013)	4 РКИ	151	138	289
4	Tan S et al. (2016)	5 РКИ	279	270	549
5	Cirocchi R et al. (2018)	8 РКИ	307	308	615
6	Quan GS et al. (2019)	7 РКИ	319	312	631
Систематические обзоры с мета-анализами, включающие результаты не РКИ					
7	Lau H et al. (2004)	2 РКИ, 11 неРКИ	294	364	658
8	Lunevicius R, Morkevicius M (2005)	2 РКИ, 13 неРКИ	535	578	1113
9	Zhou C et al. (2015)	5 РКИ, 24 неРКИ	1890	3378	5268
10	Varcus F et al. (2018)	32 (РКИ + неРКИ)	3488	5208	8696
11	Salman M A et al. (2022)	7 РКИ, 38 неРКИ	н/д	н/д	8456
12	Chan KS et al. (2023)	4 РКИ, 25 неРКИ	1687	3624	5311
13	Панин С.И. с соавт. (2023)	4 неРКИ	229	249**	478
14	Mohamedahmed AYY et al. (2023) *	4 неРКИ	438	---	438
15	Li ZW (2023)	29 (РКИ + неРКИ)	н/д	н/д	17228
Систематический обзор без мета-анализа					
16	Lee MJ (2020)	5 РКИ, 18 неРКИ	-	-	25531

*сравнение различных вариантов лапароскопических операций

**в группе сравнения были выполнены ассистированные минилапаротомные операции.

Также установлено, что основные выводы мета-анализов, в плане преимуществ лапароскопических операций, не всегда являются согласованными (таблицы 4.2, 4.3).

Таблица 4.2- Основные выводы мета-анализов лапароскопических операций при прободной язве (с включением результатов РКИ и не РКИ)

Систематические обзоры с мета-анализами, включающие результаты не РКИ		
1	Lau H et al. (2004)	Преимущества лапароскопических операций заключаются в снижении выраженности болевого синдрома и меньшим количеством раневых осложнений
2	Lunevicius R, Morkevicius M (2005)	Статистически значимыми преимуществами лапароскопических операций является меньшая потребность в анальгетиках, снижение послеоперационной летальности и числа раневых осложнений, укорочение периода нахождения в стационаре
3	Zhou C et al. (2015)	Снижение потребности анальгетической терапии, укорочение периода стационарного лечения, уменьшение встречаемости раневых осложнений и послеоперационной летальности. Ранний прием пищи per os
4	Varcus F et al. (2018)	Лапароскопические операции более предпочтительны из-за снижения летальности, количества осложнений, меньшей длительности операции и пребывания в стационаре
5	Salman M A et al. (2022)	Преимущества лапароскопических операций: снижение длительности пребывания в больнице, снижение послеоперационной летальности, снижение частоты встречаемости почечной недостаточности и частоты раневой инфекции
6	Chan K S et al. (2023)	Преимущества лапароскопических операций: снижение послеоперационной летальности, снижение длительности госпитализации, уменьшение интраоперационной кровопотери и меньший послеоперационный болевой синдром
7	Panin S I et al. (2023)	Преимущества лапароскопических операций над ассистированными: меньшая продолжительность операции, снижение длительности госпитализации, снижение количества осложнений после операции
8	Mohamedahmed AYY et al. (2023) *	Снижение длительности операции при простом ушивании прободной язвы
9	Li Z W (2023)	Преимущества лапароскопических операций заключается: в снижении количества летальных исходов, снижении частоты послеоперационных осложнений, укорочением периода стационарного лечения
Систематический обзор без мета-анализа		
10	Lee M J (2020)	Не указаны. Отмечено, что пациенты в группах сравнения различаются по основным характеристикам (в опубликованных мета-анализах нельзя исключить ошибку отбора)

Таблица 4.3- Основные выводы мета-анализов по результатам РКИ лапароскопических операций у пациентов с перфорацией язвы

№	Исследовательская группа	Установленные исследовательскими группами преимущества
1	Khatri K M et al. (2011)	Преимущества лапароскопических операций: снижение выраженности болевого синдрома после операции (РС - 1.14, 95% ДИ (-2.15, -0.12)), меньшая частота послеоперационных осложнений (ОР, 0.54; 95ДИ, 0.36 - 0.78)
2	Sanabria A et al. (2013)	Результаты лапароскопических операций не отличаются от результатов лапаротомных вмешательств. Необходимы дальнейшие исследования
3	Antoniou S A et al. (2013)	Преимущества лапароскопических операций не определены. Необходимы дальнейшие исследования
4	Tan S et al. (2016)	Преимущества лапароскопических операций: снижение количества раневых осложнений (ОШ: 0.32, 95% ДИ: 0.17, 0.62), меньшая продолжительность дренирования желудка (РС: -0.51, 95% ДИ: -0.60, -0.42) и менее выраженный болевой синдром (РС: -0.54, 95% ДИ: -0.88, -0.19).
5	Cirocchi R et al. (2018)	Преимущества лапароскопических операций: снижение выраженности болевого синдрома в первые 24 часа после операции (РС -2.08; 95% ДИ, -2.79 to -1.37), меньшая частота раневых осложнений (ОР, 0.39; 95% ДИ, 0.23-0.66).
6	Quan GS et al. (2019)	Основные преимущества лапароскопических операций заключаются в снижении количества осложнений после операции (ОШ = 0.54, 95% ДИ 0.37 to 0.79), снижение раневой инфекции (ОШ = 0.3, 95% ДИ 0.16 to 0.5) и меньшей длительности стационарного лечения

Поскольку основной задачей доказательной медицины является получение наиболее достоверных сведений по лечению той или иной патологии, на следующем этапе мета-обзора мы сконцентрировались на изучении только тех мета-анализов, которые были рассчитаны по результатам РКИ и провели так называемый маппинг с составлением карты включения первичных исследований в указанные в таблице 4.3 мета-анализы.

Информация о количестве совпадений РКИ в других систематических обзорах представлена в таблице 4.4. Необходимо отметить, что Khatri K M et al

(2013) не указали, какие РКИ были включены в представленный ими мета-анализ.

Таблица 4.4 - Картирование первичных исследований, включенные в мета-анализы РКИ

РКИ (год публикации)	Систематические обзоры с мета-анализами РКИ				
	Sanabria A et al. (2013)*	Antoniou SA et al. (2013)	Tan S et al. (2016)*	Cirotchi R et al. (2018)	Quan GS et al. (2019)*
Lau W Y et al (1996)	включено	включено	включено	включено	включено
Lau J Y et al (1998)	включено	включено	---	включено	включено
Siu W T et al (2002)	включено	включено	включено	включено	включено
Bertleff M J et al (2009)	включено	включено	включено	включено	включено
Schietroma M et al (2013)	---	---	включено	включено	включено
Shah F H et al (2015)	---	---	---	включено	включено
Zedan, Adel S. et al (2015)	---	---	---	включено	---
Ge B et al. (2016)	---	---	включено	включено	включено

Серым выделены РКИ, которые хронологически не были опубликованы

*-Мета-анализы включают результаты бесшовного закрытия перфоративного отверстия

Таким образом три мета-анализа РКИ являются перекрывающимися по тематике и соответствуют критериям диссертационного мета-обзора, поскольку в них была проанализирована действенность лапароскопического ушивания прободной язвы и не были включены результаты бесшовного закрытия перфоративного дефекта. (Khatri K M et al 2011, Antoniou S A et al. 2013, Cirotchi R et al. 2018).

На следующем этапе мета-обзора мы извлекли и суммировали данные о результатах применения лапароскопических операций ушивания при прободной язве (таблица 4.5).

Таблица 4.5 - Обобщенные данные о действенности лапароскопических операций

	Эффекты мета-анализов		
	Khatri K M et al. (2011)	Antoniou S A et al. (2013)	Cirotchi R et al. (2018)
ВАШ (24 часа)	CPC= 1.14 (-2.15, -0.12) * (временной период не указан)	Менее-выражен (описательное заключение)	PC= -2.08 [-2.79, -1.37], I ² =69%
ВАШ (72 часа)		н/д	Мета-анализ не проводился
Время операции (мин)	CPC= 0.53 (-0.47 - 1.54)	BPC= 0.38 (1.22 -1.99)	PC= -5.10 [-7.38, -2.82], I ² =69%
Койко-день в стационаре	CPC= -0.15, (-0.38 - 0.09)	Менее- продолжительный (описательное заклучение)	PC= -2.32 [-5.17, 0.53], I ² =89%
Летальность	OP= 0.40 (0.11 - 1.36)	OШ= 0.36 (0.10 - 1.32)	OP= 0.45 [0.16, 1.28], I ² =0%
Осложнения	OP= 0.54 (0.36 - 0.78)	Мета-анализ «больших» осложнений	Мета-анализ некоторых из осложнений
Абсцессы брюшной полости	н/д	н/д	OP= 1.50 [0.43, 5.23], I ² =32%
Раневые осложнения	н/д	н/д	OP= 0.39 [0.23, 0.66], I ² =0%

ВАШ – визуальная аналоговая шкала, н/д–нет данных, PC/CPC – разница средних/стандартизированная разница средних, BPC –взвешенная разница средних, OP – относительный риск, OШ – отношение шансов, *95% доверительный интервал, I² - гетерогенность

Вместе с тем, необходимо отметить, что при оценке результатов, опубликованных мета-анализов ни один из них не был дополнен последовательным экспертным анализом (TSA), позволяющим подтвердить завершенность работы с мета-данными.

Исходя из этого, мы провели последовательный экспертный анализ на основании мета-данных, которые мы извлекли и суммировали только из завершенных РКИ. С учетом принятой иерархии доказательности, для повышения надежности нашего последовательного экспертного анализа, результаты неРКИ в дальнейшей работе не использовали.

Среди первичных исследований, включенных экспертами по доказательной медицине в завершенные и представленные мета-анализы, оценивающих результаты лапароскопического и лапаротомного ушивания перфораций язвенной болезни, фигурируют только 8 РКИ. Также необходимо отметить, что результатам РКИ, выполненного в КНР, представлены в двух отдельных публикациях (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Основные сведения о завершенных РКИ при перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

	Исследовательская группа (годы проведения)	Страна проведения	Количество наблюдений	
			лапароскопия	лапаротомия
1	Lau W Y et al (1992-1994)	Гонконг, КНР	n=24	n=21
2	Lau J Y et al (1995-1996)	Гонконг, КНР	n=9	n=10
3	Siu W T et al (1994-1997)	Гонконг, КНР	n=63	n=58
4	Bertleff M J et al (1999-2005)	Нидерланды	n=52	n=49
5	Schietroma M et al (2005-2011)	Италия	n=57	n=58
6	Shah F H et al (2009-2011)	Индия	n=25	n=25
7	Zedan, Adel S. et al (2012-2014)	Египет	n=21	n=24
8	*Ge B et al (2010-2014) *Wang Q et al (2010-2014)	КНР	n=58	n=61
Всего наблюдений в группах сравнения			N=309	N=306

* публикации по результатам одного РКИ

Указанные в таблице 4.6 первичные научные работы, выполненные в дизайне рандомизированных исследований, послужили основой для дальнейших разделов диссертационного исследования. В частности, в подглаве 4.2 будут представлены обобщающие результаты последовательного экспертного анализа, по результатам которого можно судить о значимости выводов о действенности лапароскопических вмешательств при прободной язве.

4.2. Последовательный экспертный анализ мета-аналитических данных о лапароскопических операциях у больных с прободной язвой

Информация о продолжительности операций в группах сравнения имеется во всех восьми первичных доказательных исследованиях. Минимальная длительность лапароскопических операций составила 54 минуты, максимальная - 145 минут. Минимальная и максимальная продолжительность лапаротомных вмешательств - 35 и 110 минут соответственно. При этом, по данным шести из них лапароскопические операции более продолжительны, в то время как ещё в двух РКИ различия по времени между лапароскопическими и лапаротомными операциями статистически не значимы (таблица 4.8).

Таблица 4.7 - Длительность оперативных вмешательств

№	Исследовательская группа	Продолжительность вмешательств		
		При лапароскопии	При лапаротомии	Статистическая значимость
1	Lau W Y et al (1996)	112,9±44,1	56,9±47,6	p<0.001
2	Lau J Y et al (1998)	96*	35*	p<0.001
3	Siu W T et al (2002)	42,0±25,1	52,3±24,8	p=0.025
4	Bertleff M J et al (2009)	75 (47,2)*	50 (25,5)*	p<0.001
5	Schietroma M et al (2013)	54,3 (35-98)**	57,8 (33-92)**	p>0.05
6	Shah F H et al (2015)	60±8,43	90±10,56	p<0.05
7	Zedan, Adel Set al (2015)	145±19	110±13	p<0.001
8	Ge B et al (2016)	70 [60-90]*	75 [60-90]*	p=0.692

*медиана и межквартильный размах, **медиана и размах вариации

В таблице 4.7 представлены значения средних и стандартного отклонения, определенные исследовательскими группами в мета-анализах, которые и были нами использованы при проведении последовательного экспертного анализа.

С учетом установленной при анализе мета-данных статистически не значимых различий по длительности вмешательств в пользу менее

продолжительных лапаротомных операций (разница средних 7,69 минут, 95% ДИ от - 9.04 до 24.42), минимальной ревалентной разницы 15 минут, уровня дисперсии и расчетного значения $D^2=97\%$ установлено, что необходимая выборка мета-анализа должна составлять 1487 наблюдения. DARIS достигнут на 40.1%, кумулятивная Z-кривая на графике TSA анализа находится в зоне потенциально ложно нейтральных различий (рисунок 4.2). При анализе чувствительности и минимальной ревалентной разнице 20 минут Z-кривая располагается в области истинно нейтральных различий.

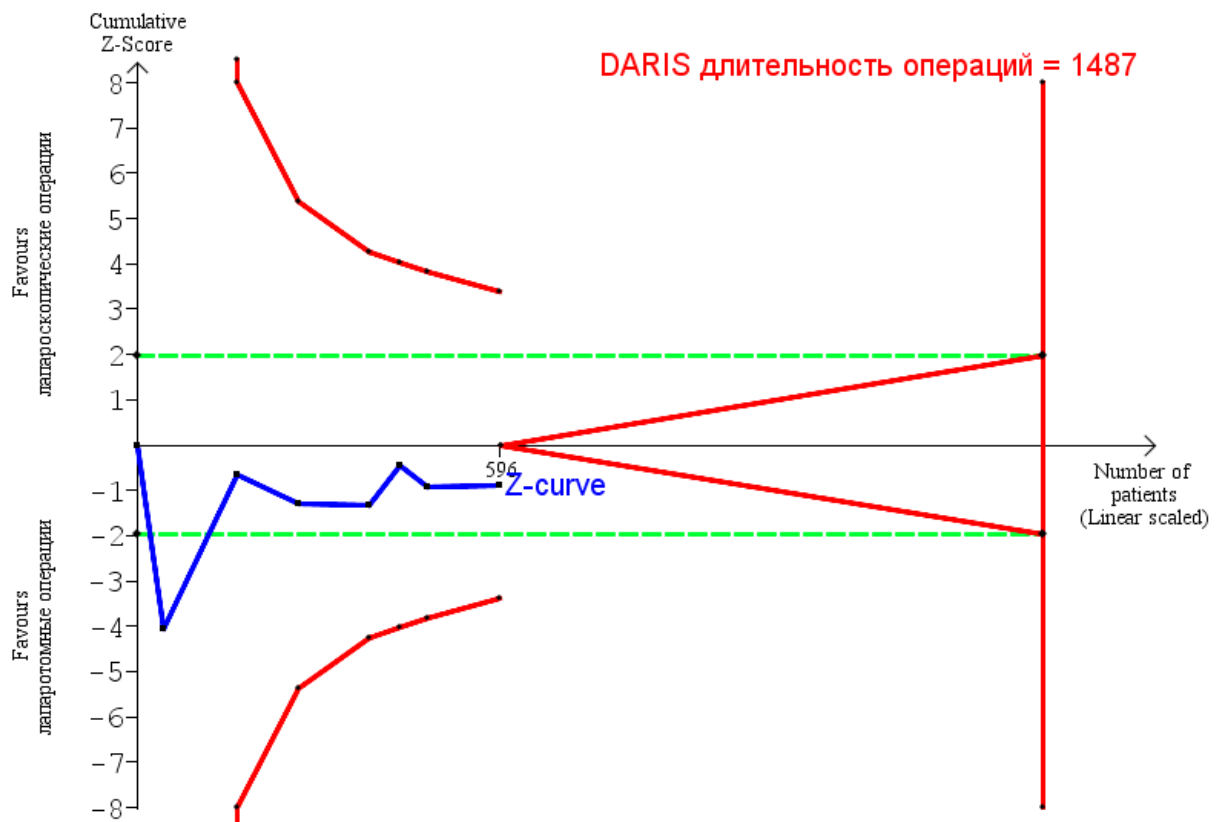


Рисунок 4.2- Последовательный экспертный анализ длительности оперативных вмешательств.

Продолжительность пребывания больных, оперированных по поводу прободной язвы оценена по данным 7 РКИ (таблица 4.8). Основным согласованный вывод заключается в укорочении периода нахождения в стационаре после миниинвазивных операций (от 3 до 8,1 койко-дней, по сравнению с 5 - 13,8 койко-днями после лапаротомных вмешательств).

Таблица 4.8 – Продолжительность пребывания пациентов в стационаре

№	Исследовательская группа	Койко-день		
		При лапароскопии	При лапаротомии	Статистическая значимость
1	Lau W Y et al (1996)	5 (3-20)*	5 (3-19)*	p>0.05
2	Siu W T et al (2002)	6 (4-35)*	7 (4-39)*	p=0.004
3	Bertleff M J et al (2009)	6,5 [9,3]**	8,0 [7,3]**	p=0.235
4	Schietroma M et al (2013)	8,1 (6-21)*	13,8 (8-18)*	p<0.001
5	Shah F H et al (2015)	3+1,32	8+2,02	p<0.05
6	Zedan, Adel S. et al (2015)	6,9+2,2	8,9+3,3	p=0.022
7	Ge B et al (2016)	7 [5-9]**	8 [7-10]**	p=0.001

*медиана и размах вариации, **медиана и межквартильный размах

Обновление мета-данных, с учетом определенных средних значений и стандартных отклонений, позволили подтвердить преимущество лапароскопических операций в плане статистически значимого снижения длительности стационарного лечения (разница средних - 2,45 койко-дня, 95% ДИ от - 4,28 до -0,62).

В ходе последовательного экспертного анализа мы исходили из минимально релевантной разницы средних в 1 койко-день, уровня дисперсии и определенного значения $D^2=92\%$. Установленное должествующие количество наблюдений мета-анализа (DARIS=4084) по результатам семи РКИ достигнута на 14.6%. На графике TSA анализа (рисунок 4.3) Z-значение больше $\pm 1,96$ и кумулятивная Z-кривая расположена в зоне положительных результатов. Вместе с тем, существует вероятность изменения выводов о меньшей продолжительности нахождения в стационаре после лапароскопических операций из-за необходимости большего количества наблюдений в группах сравнения. Анализ чувствительности при минимальной релевантной разнице 2 койко-дня также указывает на необходимость дополнительных наблюдений в мета-анализе.

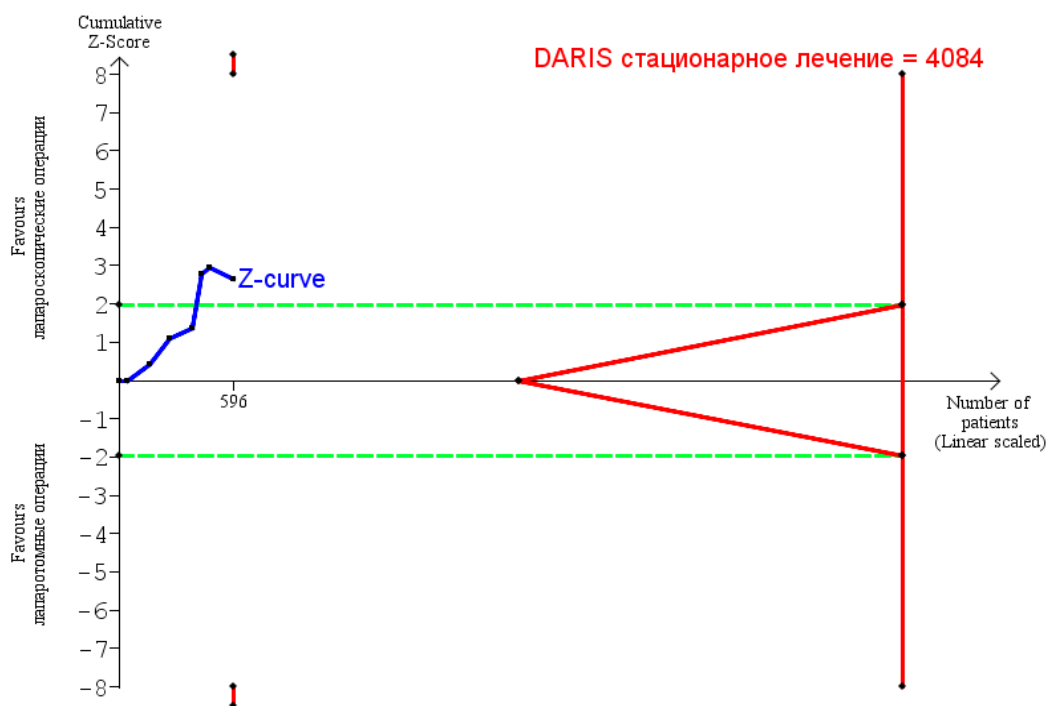


Рисунок 4.3- Последовательный экспертный анализ периода нахождения на стационарном лечении

Разброс послеоперационной летальности при сравнении миниинвазивных и открытых вариантов ушивания прободной язвы не значительный. После лапароскопических операций летальность варьирует от 0% до 3,8%, после лапаротомных – от 0% до 8,2% (таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Летальность после оперативного лечения

№	Исследовательская группа	Послеоперационная летальность		
		После лапароскопии	После лапаротомии	Статистическая значимость
1	Lau W Yet al (1996)	0% (0/24)	4,8% (1/21)	p>0.05
2	Lau J Y et al (1998)	0% (0/9)	0% (0/10)	----
3	Siu W T et al (2002)	1,6% (1/63)	5,2% (3/58)	p>0.05
4	Bertleff M J et al (2009)	3,8% (2/52)	8,2% (4/49)	p>0.05
5	Schietroma M et al (2013)	0% (0/57)	0% (0/58)	----
6	Shah F H et al (2015)	0% (0/25)	0% (0/25)	----
7	Zedan, Adel S. et al (2015)	0% (0/25)	4,2% (1/24)	p>0.05
8	Ge B et al (2016)	1,7% (1/58)	1,6% (1/61)	p>0.05

Анализ мета-данных показал, что послеоперационная летальность после лапароскопических операций составляет 1,3%, после лапаротомных - 4,69%

(3,27% при исключении РКИ с нулевым уровнем события). Однако эти различия общего эффекта метаанализа значимо не различаются ($OR=0.51$, 95% ДИ от 0.20 до 1.33).

В ходе экспертной оценки завершенности метаанализа в рамках диссертации мы учитывали частоту события после лапаротомных операций на уровне 4,69%, при снижении показателя относительного риска на 10%, ошибки первого рода - 5%, второго рода - 20%. При установленной поправке на непрерывность 0.01 и определенного значения неоднородности $D^2=0\%$ выборка мета-анализа, необходимая для получения значимых выводов должна составлять 96586 наблюдений. Имеющиеся суммарное количество наблюдений в мета-анализе восьми РКИ составляют 615 наблюдений. Расчеты показывают, DARIS достигнут только на 1.02%. На соответствующем графике кумулятивная Z-кривая не выходит за пределы статистической незначимости ($Z \pm 1,96$). При этом линии мониторинга O'Brien-Fleming на графике отражены не были (рисунок 4.4). Это связано с малым количеством наблюдений в текущем метаанализе.

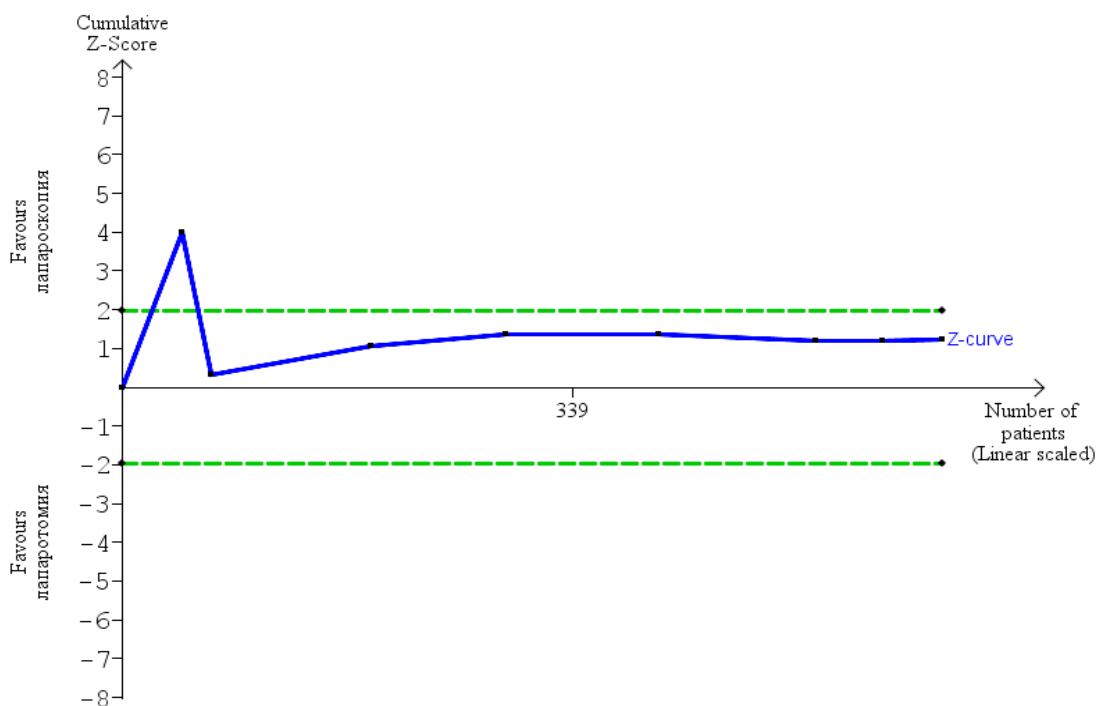


Рисунок 4.4 - Последовательный экспертный анализ летальности после оперативных вмешательств

Анализ чувствительности был проведен в тех же заданных условиях (снижения относительного риска - 10%, величина ошибки первого рода 5%, второго рода – 20%, неоднородности первичных исследований - 0%) но, с исключений сведений 3 РКИ с нулевым уровнем летальности. Было установлено, что необходимое количество наблюдений, которое необходимо набрать в рамках мета-анализа уменьшилось значительно и составило 68181 наблюдений. Однако, такое количество пациентов для достижений расчётных значений DARIS, как при первом, так и при втором сценарном вариантах, вряд ли достижимо в ближайшей временной перспективе.

Сведения о послеоперационных осложнениях представлены в шести РКИ. Количество осложнений после лапароскопических и лапаротомных операций различаются согласно результатам РКИ: от 0% до 29,8% и от 23,8% до 63,8%, соответственно (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Сравнительные данные о количестве осложнений после операций

№	Исследовательская группа	Послеоперационные осложнения		
		После лапароскопии	После лапаротомии	Статистическая значимость
1	Lau W Yet al (1996)	20,8% (5/24)	23,8% (5/21)	p>0.05
2	Siu W T et al (2002)	23,8% (15/63)	44,8% (26/58)	p=0.015
3	Bertleff M J et al (2009)	17,3% (9/52)	30,6%(15/49)	p=0.061
4	Schietroma M et al (2013)	29,8% (17/57)	63,8% (37/58)	p<0.001
5	Shah F H et al (2015)	0% (0/25)	24% (6/25)	p=0.028
6	Ge B et al (2016)	13,7% (8/58)	14,7% (9/61)	p=0.881

Суммирование результатов шести РКИ и определение общего эффекта мета-анализа указывает на значимо меньшую встречаемость осложнений после лапароскопических операций (OR=0,55, 95% ДИ от 0,41 до 0,72). Вместе с тем, на этапе TSA анализа мы определили, что для значимых выводов в мета-анализе необходимо оценить результаты лечения 5452 пациентов. Такое

закключение было сделано на основании эмпирической встречаемости осложнений у пациентов контрольной группы, перенесших лапаротомные операции (36%), снижения относительного риска на 10%, величин ошибки первого рода 5% и ошибки второго рода 20%, поправки на непрерывность 0.01, а также рассчитанного значения $D^2=0\%$ составила 5452 наблюдения.

Мета-данные шести РКИ составляют 551 наблюдение (DARIS составляет 6.04%). На представленном ниже графике крайняя точка Z-кривой пересекла границы статистической значимости ($Z_{\pm 1,96}$), но не пересекала линию последовательного мониторинга O'Brien-Fleming, что не позволяет исключить потенциально ложноположительных результатов при анализе метаданных (рисунок 4.5). Полученные тенденции подтверждаются и при анализе чувствительности (RRR=20%), однако DARIS также не достигается на 100%.

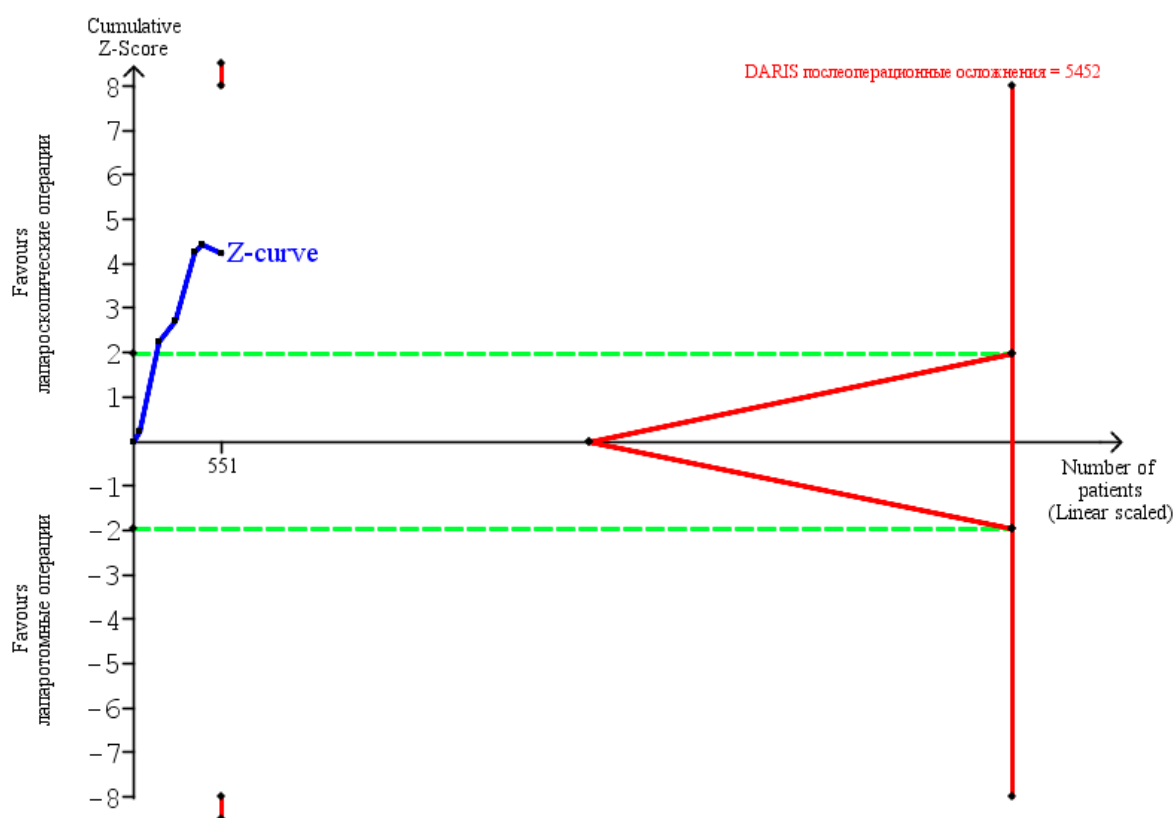


Рисунок 4.5 -Последовательный экспертный анализ встречаемости послеоперационных осложнений

В структуре послеоперационных осложнений мы изучили частоту встречаемости раневой инфекции.

После лапароскопических операций вариабельность раневой инфекции варьирует в пределах от 0% до 17,5%, лапаротомных – от 0% до 39,6% (таблица 4.11).

Таблица 4.11 - Частота развития раневой инфекции

№	Исследовательская группа	Частота встречаемости раневой инфекции		
		После лапароскопии	После лапаротомии	Статистическая значимость
1	Lau W Y et al (1996)	4,2% (1/24)	0% (0/21)	$p>0.05$
2	Siu W T et al (2002)	3,2% (4/63)	12,1% (7/58)	$p=0.086$
3	Bertleff M J et al (2009)	0% (0/52)	6,1% (3/49)	$p=0.111$
4	Schietroma M et al (2013)	17,5% (10/57)	39,6% (23/58)	$p<0.001$
5	Shah F H et al (2015)	0% (0/25)	16% (4/25)	$p=0.115$
6	Zedan, Adel S. et al (2015)	4,8% (1/21)	29,2% (7/24)	$p=0.033$
7	Ge B et al (2016)	1,72% (1/58)	3,3% (2/61)	$p>0.05$

Обработка мета-данных 7 РКИ показала меньший риск развития раневой инфекции после лапароскопических операций (OR=0,38, 95% ДИ от 0,22 до 0,64).

При проведении экспертной оценки и определении размера требуемой выборки метаанализа, сценарий расчета был задан с учетом уровня раневой инфекции -14,5% (группа контроля), альфа риска - 5%, бета риска – 20%, неоднородности РКИ $D^2=0\%$.

При априорном значении уменьшения частоты раневой инфекции на 10% и поправки на непрерывность равной 0.01, DARIS составил 17737 наблюдений и был достигнут только на 3,36%, что не позволяет исключить вероятность ложноположительных выводов мета-анализа о меньшей частоте встречаемости раневой инфекции после лапароскопического ушивания прободной язвы (рисунок 4.6).

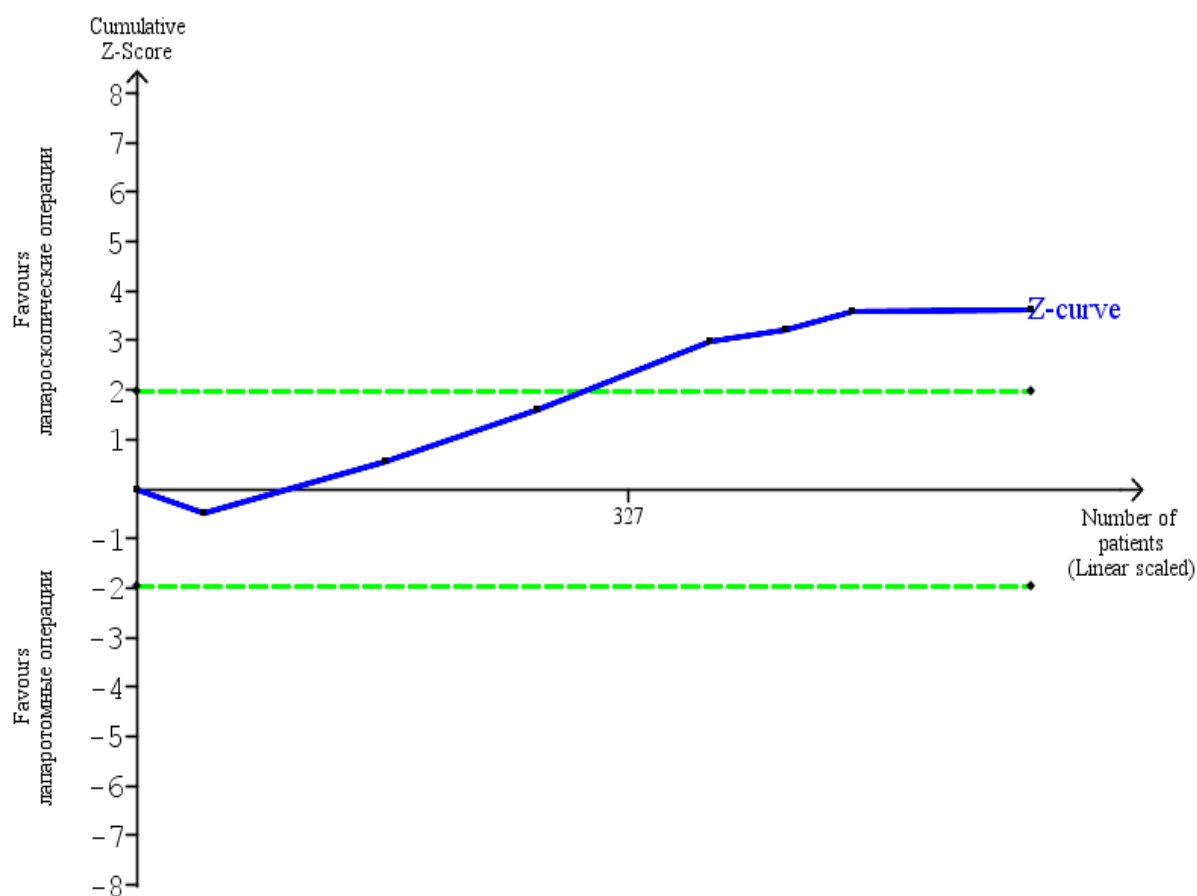


Рисунок 4.6 -Последовательный экспертный анализ встречаемости раневой инфекции

Осложнения со стороны брюшной полости были представлены главным образом отграниченными объемными образованиями и интраабдоминальными абсцессами с частотой встречаемости от 0% до 9,5% после лапароскопических, и от 0% до 12,5% - после операций, выполненных через традиционный доступ (таблица 4.13).

Мета-анализ не показал значимых различий между группами сравнения в отношении риска развития абсцессов брюшной полости (OR=0.58, 95% ДИ от 0.18 до 1.84).

При использовании метода последовательного экспертного анализа был априорно использован определенный 4,7% уровень частоты послеоперационных осложнений после лапаротомии.

Таблица 4.12- Абсцессы брюшной полости после операции

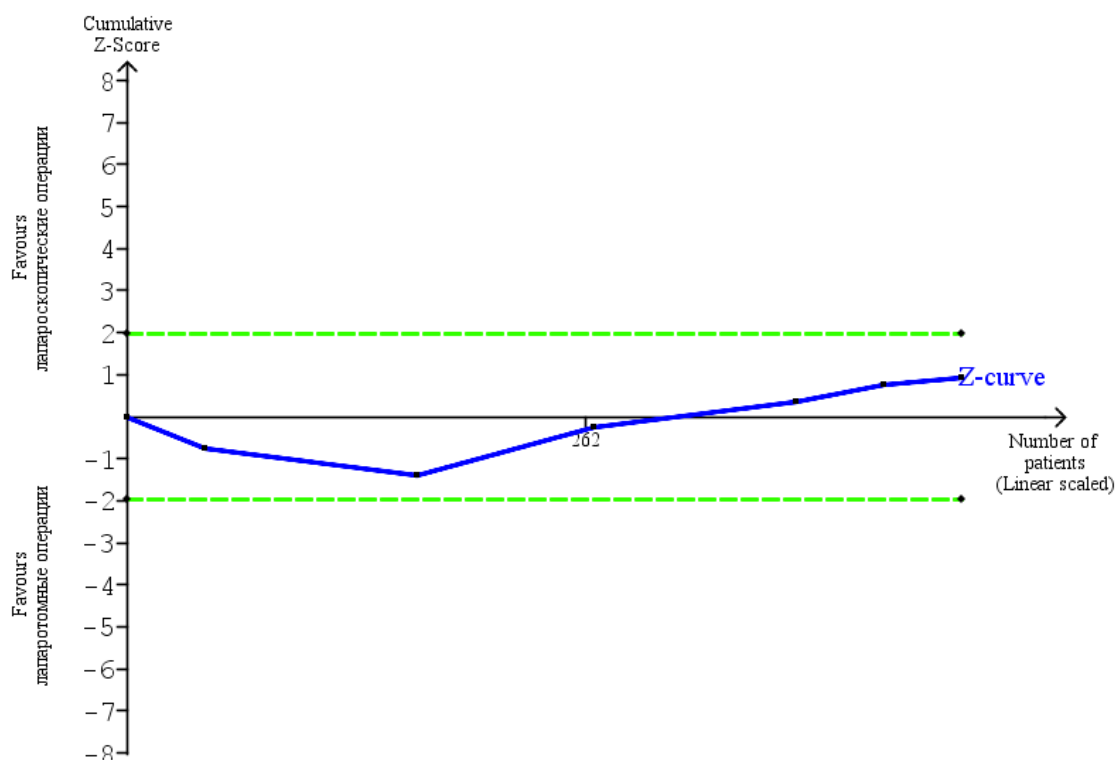
№	Исследовательская группа	Абсцессы брюшной полости		
		После лапароскопии	После лапаротомии	Статистическая значимость
1	Lau W Yet al (1996)	8,3% (2/24)	0% (0/21)	p=0.491
2	Siu W T et al (2002)	3,2% (2/63)	0% (0/58)	p=0.49
3	Bertleff M J et al (2009)	0% (0/52)	6,1% (3/49)	p=0.111
4	Schietroma M et al (2013)	1,7% (1/57)	10,3% (6/58)	p<0.001
5	Shah F H et al (2015)	0% (0/25)	8% (2/25)	p=0.489
6	Zedan, Adel S. et al (2015)	9,5% (2/21)	12,5% (3/24)	p=0.75
7	Ge B et al (2016)	0% (0/58)	0% (0/61)	---

Исходя из 10% уровня снижения относительного риска, поправки на непрерывность – 0.01, альфа риска - 5%, бета риска –20%, и неоднородности (разнообразия) результатов РКИ на уровне $D^2=0\%$ DARIS должен составить 60626 наблюдений.

Однако, на текущем этапе, DARIS достигнут только на уровне 0.79%, что, несомненно, недостаточно для получения убедительных выводов о меньшей частоте встречаемости интраабдоминальных гнойных осложнений после лапароскопических операций при прободной язве.

На графике TSA анализа Z-кривая расположена в области потенциально ложно-нейтральных результатов (рисунок 4.7).

Сведения о несостоятельности швов ушитого перфоративного отверстия представлены в 6 РКИ. После лапароскопических операций несостоятельность отмечена в границах 0% - 14,3%, после лапаротомных–0% - 8,3% (таблица 4.13).



**Рисунок 4.7 - Последовательный экспертный анализ
послеоперационных абсцессов брюшной полости**

Таблица 4.13 - Несостоятельность швов перфоративного отверстия

№	Исследовательская группа	Частота несостоятельности швов		
		После лапароскопии	После лапаротомии	Статистическая значимость
1	Lau W Yet al (1996)	0% (0/24)	4,8% (1/21)	p=0.467
2	Siu W T et al (2002)	1,6% (1/63)	1,7% (1/58)	p>0.05
3	Bertleff M J et al (2009)	3,8% (2/52)	0% (0/49)	p=0.495
4	Shah F H et al (2015)	0% (0/25)	0% (0/25)	----
5	Zedan, Adel S. et al (2015)	14,3% (3/21)	8,3% (2/24)	p=0.53
6	Ge B et al (2016)	5,2% (3/58)	0% (0/61)	p=0.225

Значимых различий между группами сравнения при анализе мета-данных не выявлено (OR=1,76, 95% ДИ от 0.58 до 5.34). Необходимая выборка мета-анализа с учетом частоты несостоятельности 1,3% в группе сравнения (1,7% при исключении данных РКИ с нулевым уровнем несостоятельности), 5% и 20% величин ошибок первого и второго рода, показателя $D^2=0\%$, поправки на

непрерывность 0.01 и снижения относительного риска на 10% составляет 226596 наблюдений; DARIS достигнут только на 0,19 %. Значение Z-кривой расположено в области потенциально ложно-нейтральных выводов (рисунок 4.8).

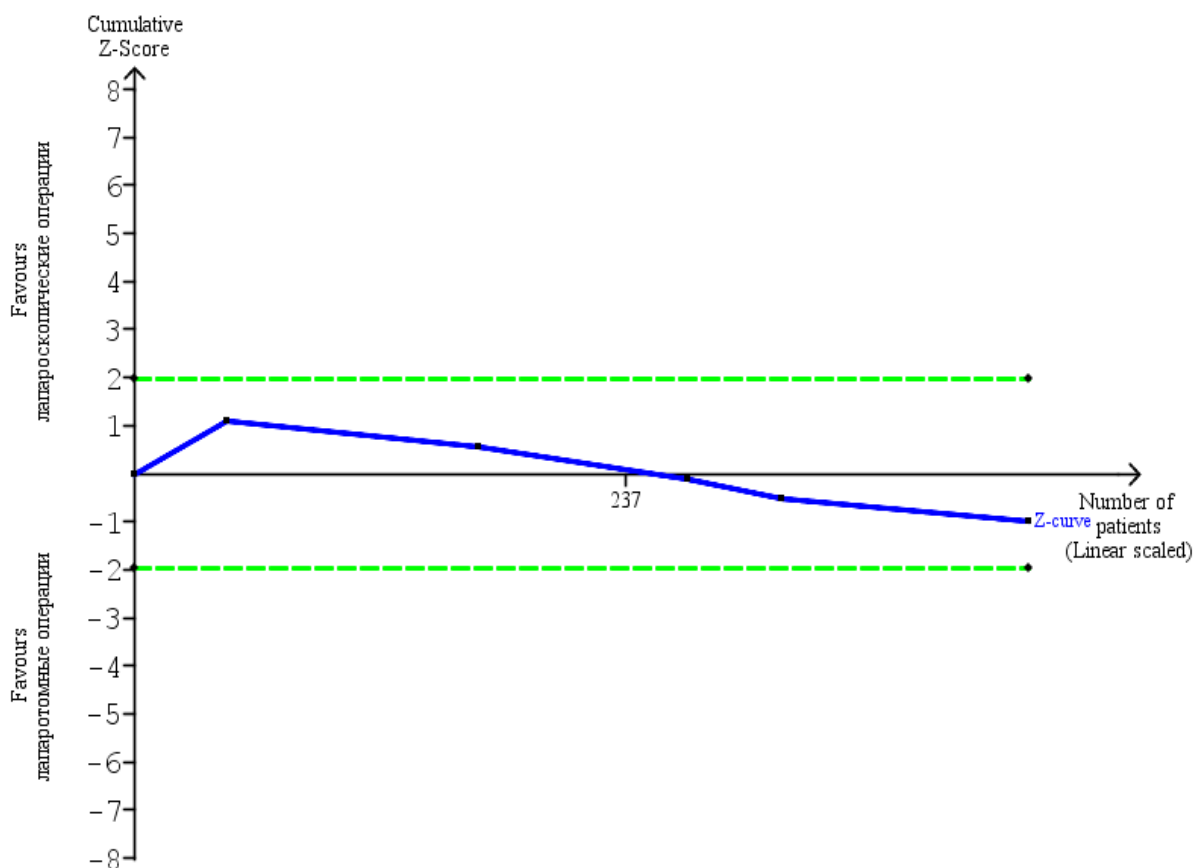


Рисунок 4.8 - Последовательный экспертный анализ несостоятельности ушитой язвы

Информация о количестве пациентов, которым были выполнены повторные операций (с целью устранения несостоятельности ушитой перфорации, дренирования послеоперационных абсцессов брюшной полости, а также при эвентрациях), имеется в четырех РКИ.

После лапароскопических вмешательств необходимость выполнения реопераций возникает в диапазоне 0% - 9,5%, после лапаротомных – 0% - 12,5% (таблица 4.14).

Таблица 4.14 -Повторные операции

№	Исследовательская группа	Повторные вмешательства		
		После лапароскопии	После лапаротомии	Статистическая значимость
1	Lau W Yet al (1996)	0% (0/24)	4,8% (1/21)	p=0.467
2	Siu W T et al (2002)	7,9% (5/63)	1,7% (1/58)	p=0.25
3	Zedan, Adel S. et al (2015)	9,5%% (2/21)	12,5% (3/24)	p>0.05
4	Ge B et al (2016)	5,2% (3/58)	0% (0/61)	p=0.492

Анализ имеющихся мета-данных показывает случайный характер различий между группами сравнения (OR=1,63, 95% ДИ от 0,43 до 6,18). Последовательный экспертный анализ показал, что при определенной частоте реопераций в группе лапаротомных операций (3,0%), снижении показателя RRR на 10%, величине ошибки первого рода в 5%, второго рода – 20%, поправки на непрерывность 0.01 и расчетного значения $D^2=0\%$ в мета-анализе необходимо аккумулировать 96586 наблюдений. Однако с учетом имеющейся доказательной базы DARIS достигнут на 0,34%. На графике TSA анализа Z-кривая располагается в зоне потенциально ложно-нейтральных выводов (рисунок 4.9).

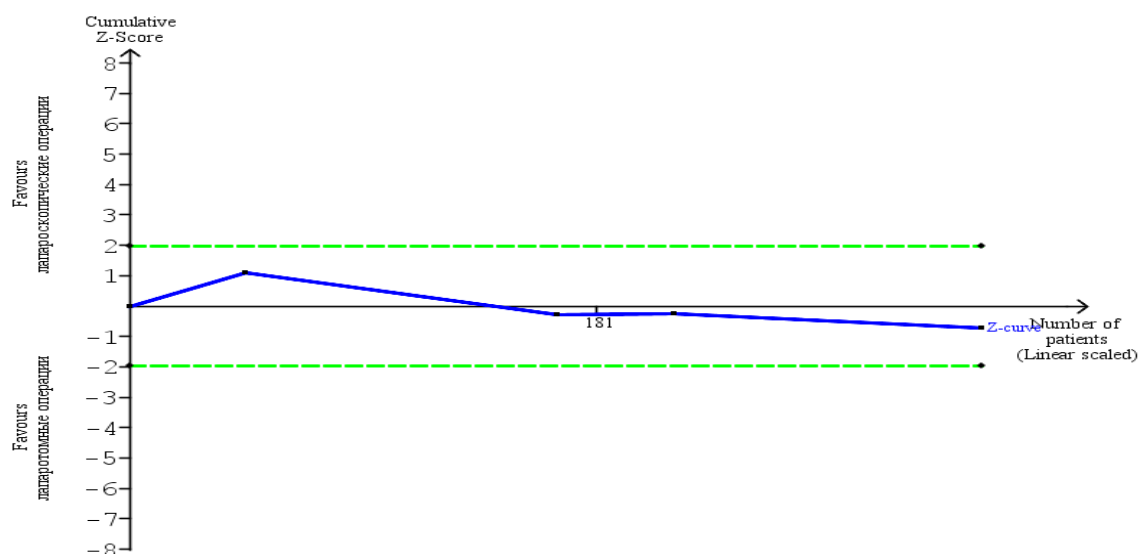


Рисунок 4.9 - Последовательный экспертный анализ реопераций после вмешательств при прободной язве

Степень выраженности болевого синдрома дана в четырех первичных исследованиях (таблица 4.15). По визуальной аналоговой шкале (ВАШ), в первые сутки послеоперационного периода после лапароскопии, болевой синдром находится в пределах 35 - 44 мм., после лапаротомных – от 50 до 70 мм. (таблица 4.15)

Таблица 4.15 - Интенсивность болевого синдрома (первые сутки)

№	Исследовательская группа	Болевой синдром		
		После лапароскопии	После лапаротомии	Статистическая значимость
1	Lau W Yet al (1996)	4 (2-8)*	5 (2-9)*	p>0.05
2	Siu W T et al (2002)	3,5±1,4	6,4±1,3	p<0.001
3	Bertleff M J et al (2009)	3,8 [3,0]**	5,15 [2,5]**	p=0.001
4	Zedan, Adel S.et al (2015)	4,4±0,8	7±0,9	p<0.001

*медиана и размах вариации, **медиана и межквартильный размах

При анализе мета-данных, для исследований Lau et al (1996) и Bertleff et al (2009) был проведен перерасчет в средние и стандартные отклонения согласно Hozo et al (2005). Значимость болевого синдрома в первые 24 часа значимо ниже после лапароскопических операций (PC=-1,95 мм., 95% ДИ от -2,87 мм. до -1,04 мм.). На основании минимально релевантной разницы визуальной аналоговой шкалы в 1 см, показателя $D^2=89\%$, ошибки первого рода 5%, 80% мощности исследования, эмпирической дисперсии (1,9) в ходе TSA анализа (рисунок 4.10) было определено количество наблюдений в мета-анализе (DARIS) равное 536. Однако уже на текущем этапе анализа мета-данных достаточно, чтобы утверждать о преимуществах лапароскопических операций. Кумулятивная Z-кривая располагается в области истинно положительных результатов, подтверждающих значимость полученных выводов. Полученные результаты подтверждаются и при анализе чувствительности при минимально релевантной разнице 2см. по ВАШ (при этом DARIS достигается на 100%).

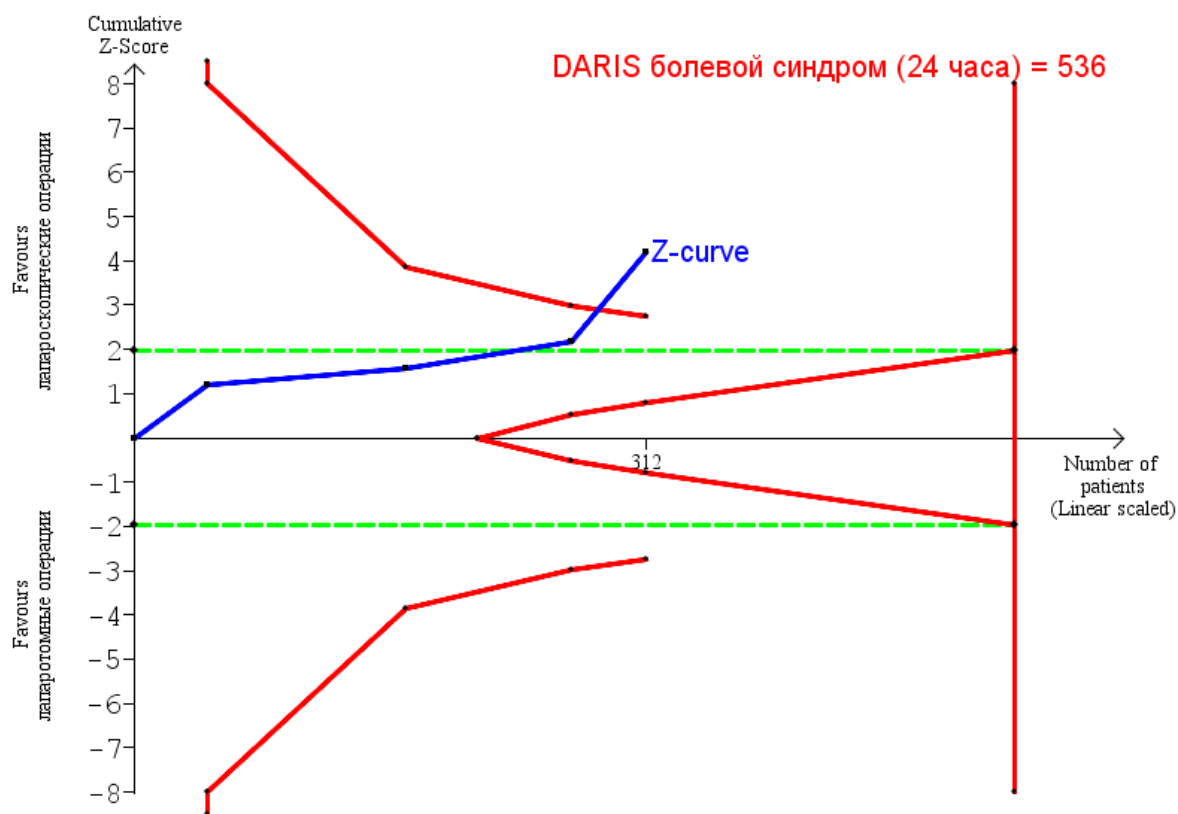


Рисунок 4.10- Последовательный экспертный анализ болевого синдрома (24 часа после операции)

В двух РКИ имеются данные о различиях в выраженности болевого синдрома через 72 часа после проведения оперативных вмешательств. При этом, после лапароскопических операций значение по визуальной аналоговой шкале располагается в границах 16 - 21 мм., после лапаротомных – в границах 30 - 33 мм. (таблица 4.16).

Таблица 4.16- Выраженность боли (третьи сутки)

№	Исследовательская группа	Болевой синдром		
		После лапароскопии	После лапаротомии	Статистическая значимость
1	Siu W T et al (2002)	1,6±1,1	3,3±1,1	p<0.001
2	Bertleff M J et al (2009)	3,8 [3,0]*	5,15 [2,5]*	p=0.001

*медиана и межквартильный размах

Анализ мета-данных показал меньшую выраженность болевого синдрома после лапароскопических операций (РС=-1,36 мм., 95% ДИ от -2,13 до -0,58).

С учетом минимально релевантной разницы 1 см по визуальной аналоговой шкале, $D^2=81\%$, мощности на уровне 80%, 5% ошибки первого рода и установленного показателя дисперсии (1,7), последовательный экспертный анализ подтвердил преимущества лапароскопических операций. DARIS достигнут на 80.1%. На графике TSA анализа Z-кривая находится в зоне истинных положительных результатов (рисунок 4.11). При анализе чувствительности и минимальной релевантной разнице 2 см. по ВАШ результаты подтверждаются и DARIS достигается на 100%.

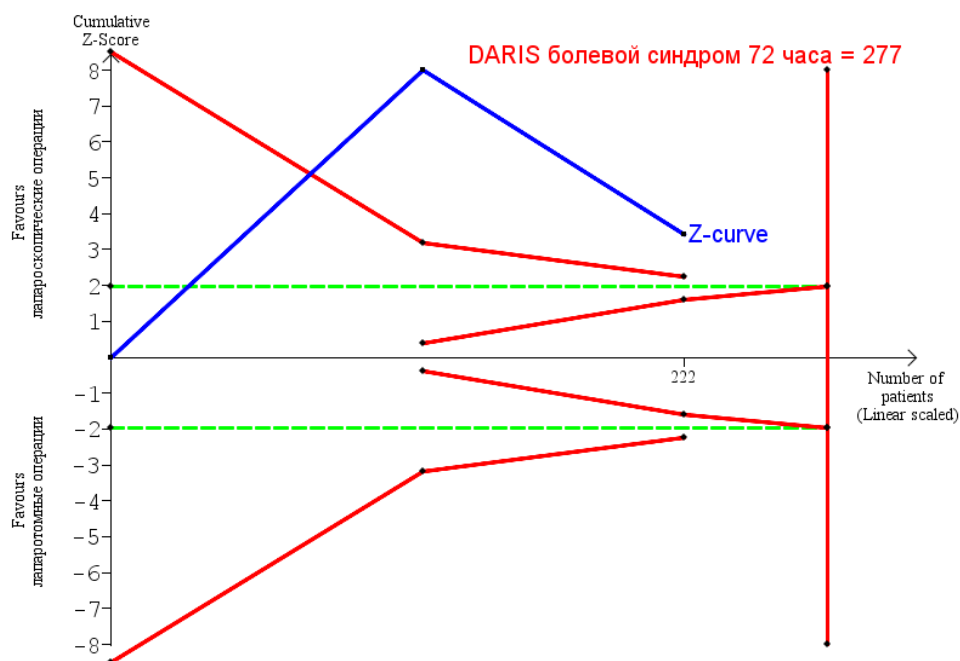


Рисунок 4.11 - Последовательный экспертный анализ интенсивности боли через 72 часа после операции

Резюме. В результате проведенного анализа с использованием метааналитического подхода установлено, что основное «доказанное» преимущество лапароскопических операций при прободной язве заключается в снижении выраженности болевого синдрома и возможности ускорения реабилитации пациентов в ближайшем послеоперационном периоде.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РАМКАХ ТРАНСЛЯЦИОННОГО ПОДХОДА

При обсуждении результатов собственных исследований были использованы возможности трансляционной методики.

Как известно, трансляционные исследования ускоряют процесс внедрения новых медицинских технологий. В настоящее время концепция трансляционных исследований вышла за исходно предложенные рамки, поскольку кроме протокольных рандомизированных исследований, результаты различных медицинских методик, в том числе и оперативных вмешательств, должны быть оценены в условиях повседневной практики.

Согласно акад. РАН Шляхто Е.В. (2014), трансляционная медицина представляет собой совокупность методов, позволяющих устранить противоречия между доказательными научными работами и изобретениями с одной стороны, и практическим здравоохранением с другой, а также объединить эти области медицины. И с этой точки зрения трансляционная медицина представляет собой составляющую доказательной медицины.

Среди трансляционных исследований, кроме доклинических испытаний, выделяют также исследования, направленные на повышение результативности разрабатываемых технологий в медицинской практике.

При этом, при сравнении различных результатов лечения при использовании трансляционного подхода следует различать действенности и эффективности.

Действенность (efficacy)- является результатом, полученным в условиях проведения контролируемых протокольных рандомизированных исследований, которые разрабатываются и контролируются специалистами доказательной медицины и экспертами в конкретных направлениях медицины.

Эффективность (effectiveness) – показатель применения медицинской технологии в реальной клинической практике, демонстрирующий результат

медицинской помощи, предоставляемой на определенной территории пациентам, не участвовавшим в рандомизированных исследованиях.

Необходимо отметить, что в рамках оценки результатов действенности метода и его эффективности проводится изучение одних и тех же параметров, таких как длительность операции, уровни послеоперационной летальности или любых других, которые требуют целенаправленного изучения.

Однако, как показывает практика, результаты изучаемого параметра могут различаться, иногда значительно, что делает применение трансляционных исследований актуальным направлением на современном этапе развития хирургии.

В ходе проведения работы над диссертацией нами была проведена оценка действенности миниинвазивных вмешательств при прободной язве (подглава 4.2.) В этом разделе диссертации мы представили обсуждение полученных нами результатов исследования действенности и эффективности миниинвазивных вмешательств при перфоративной язве на модели послеоперационной летальности.

Сведения о летальности по результатам оценки действенности лапароскопических операций извлечены из соответствующих метаанализов. При этом, сведения о летальности в широкой клинической практике, а также о процентных долях лапароскопических операций в лечении прободной язвы у нас в стране, извлечены и обобщены из ежегодной статистики, которая представлена в открытом доступе главным внештатным хирургом и эндоскопистом Минздрава России, д.м.н., профессором, академиком РАН, Ревитшвили Амираном Шотаевичем.

Подробные сведения о мета-анализах послеоперационной летальности пациентов, которым было выполнено лапароскопическое ушивание прободной язвы, суммированы и представлены в таблице 5.1. Метааналитические расчеты хотя и показывают преимущества лапароскопических операций по общему эффекту метаанализа, границы 95% доверительного интервала не

подтверждают значимость этих различий. В подглаве 4.2, в ходе последовательного экспертного анализа было установлено, для установления значимых различий по уровням летальности необходима большая выборка.

Таблица 5.1 – Летальность при прободной язве (под данным метаанализов РКИ)

№	Исследовательская группа	Статистическая значимость		
		После лапароскопии	После лапаротомии	
1	*Khatrī K M et al. (2011)	н/д	н/д	ОР=0.40; 95% ДИ: 0.11, 1.36; p=0.14
2	Antoniou S A et al. (2013)	2% (3/151)	6% (8/138)	ОШ=0.57; 95% ДИ: 0.10, 1.32; p=0.124
3	Cirotchi R et al. (2018)	1,6% (4/243)	4,2% (10/238)	ОР=0.66; 95% ДИ: 0.16, 1.28; p=0.13

Важным также является, что добавление в мета-анализ сведений, полученных по результатам других менее доказательных исследований (УДД-3) делает разницу в летальности значимой. С одной стороны, это позволяет повысить мощность исследования, которая зависит в том числе и от количества наблюдений, но с другой стороны совмещение результатов рандомизированных и нерандомизированных исследований сопровождается ошибкой селекции и риском переоценки результативности лапароскопических операций в рамках вторичных доказательных исследований.

Оценка результатов лапароскопических операций и их лапаротомных аналогов на основании больших баз данных, публикуемых в открытом доступе у нас в стране, позволяет оценивать реальную эффективность лапароскопических технологий в хирургическом лечении популяции больных с прободной язвой с меньшей вероятностью ошибки второго типа.

Показатели послеоперационной летальности при использовании лапароскопических технологий в Российской Федерации представлены в таблице 5.2. Сравнений по другим параметрам послеоперационного периода, в том числе по количеству послеоперационных осложнений не публикуется.

Таблица 5.2 – Сравнительные показатели летальности при прободной язве в РФ при различных оперативных доступах

год		лапароскопия			лапаротомия			Значимость различий
		всего	умерло	%	всего	умерло	%	
2017	всего	1377	н/д	н/д	19071	1725	9,05%*	----
	>24	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	----
2018	всего	1808	19	1,05%	17390	1727	9,93%	ОШ=0.63; 95%ДИ:0.53,0.77 p<0.0001
	>24	203	10	4,93%	4192	1106	26,38%	ОШ=0.14; 95%ДИ:0.08,0.27 p<0.0001
2019	всего	1979	21	1,06%	15627	1876	12,00%	ОШ=0.08; 95%ДИ:0.05,0.12 p<0.0001
	>24	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	----
2020	всего	1784	27	1,51%	14938	1998	13,38%	ОШ=0.10; 95%ДИ:0.07,0.15 p<0.0001
	>24	171	13	7,60%	4532	1419	31,31%	ОШ=0.18; 95%ДИ:0.10,0.32 p<0.0001
2021	всего	1851	29	1,57%	14959	2170	14,51%	ОШ=0.09; 95%ДИ:0.06,0.14 p<0.0001
	>24	201	9	4,48%	5040	1621	32,16%	ОШ=0.10; 95%ДИ:0.05,0.19 p<0.0001
2022	всего	2166	25	1,15%	14255	2031	14,25%	ОШ=0.07; 95%ДИ:0.04,0.10 p<0.0001
	>24	215	9	4,19%	4750	1548	32,59%	ОШ=0.09; 95%ДИ:0.05,0.18 p<0.0001
2023	всего	2124	34	1,6%	14212	2025	14,25%	ОШ=0.1; 95%ДИ:0.07,0.14 p<0.0001
	>24	204	14	6,86%	5012	1545	30,77%	ОШ=0.17; 95%ДИ:0.09,0.28 p<0.0001

*-показатель в общей популяции оперированных больных в 2017 г.

При изучении результатов лечения прободной язвы в клинической практике у нас в стране на протяжении семи лет, в отношении послеоперационной летальности, можно отметить, что после лапароскопии летальность составляет 1,05%-1,57%, в то время как в группе больных

оперированных широким лапаротомным доступом – 9,93% –14,51%. И таким образом, различия в летальности между лапароскопическими и традиционными операциями в популяции больных с прободной язвой в Российской Федерации составляет 9 – 11 раз (таблица 5.2). Однако, такие различия, которые указывают на столь значительные преимущества лапароскопических технологий могут быть компрометированы определенными конфаундерами.

Переоценка эффективности лапароскопических технологий может быть связана с ошибкой селекции. Связано это с тем, что за семилетний период наблюдения в Российской Федерации примерно десятая часть пациентов с прободной язвой была прооперирована через лапароскопический доступ. В большинстве регионов нашей страны, так же, как и в Волгоградской области, миниинвазивные вмешательства при прободной язве все еще находятся на этапе внедрения, когда хирурги проводят тщательный отбор прогностически благоприятных пациентов, что и обуславливает переоценку реальной эффективности лапароскопических операций при прободной язве.

Кроме того, также необходимо отметить, что результаты лапароскопических операций при прободной язве практически не изучены в условиях поздней госпитализации. Степень внедрения лапароскопических технологий в подгруппе больных, госпитализированных позднее суток от момента перфорации, за семь лет наблюдений у нас в стране не превышает 3,64% – 4,62%. В доказательной же медицине, при составлении соответствующих протоколов, пациенты с прободной язвой, со сроками поступления после 24 часов, как правило, не включаются в рандомизированные исследования.

Также необходимо отметить, что требуется постоянный мониторинг динамических изменений в доказательной базе по лечению прободной язвы. Это позволит адаптировать лучшие мировые достижения в отечественный клинические рекомендации.

Целесообразно, с учетом количества опубликованных исследований по результатам лапароскопических операций, изучать результаты этих вмешательств и на мета-эпидемиологическом уровне, что впервые было сделано в рамках данной диссертационной работы.

Учитывая различное количество наблюдений, наличие в мета-аналитических расчетах результатов исследований, имеющих разный дизайн и результаты различных лапароскопических операций (не только лапароскопического ушивания, но и лапароскопического бесшовного закрытия прободного отверстия), нами был сделан вывод о несогласованности опубликованных мета-анализов.

С учетом установленного факта отсутствия последовательного экспертного анализа, позволяющего подтвердить завершенность мета-аналитических расчетов и определить направления проведения целенаправленных исследований в дальнейшем, можно резюмировать, что диссертация является одной из первых научных работ в этой области.

Согласно представленным в диссертационной работе расчетам последовательного экспертного анализа, достоверно установлено, что главным отличием лапароскопических операций у больных с перфорацией язвы желудка и двенадцатиперстной кишки является снижение болевого синдрома при его измерении по визуальной аналоговой шкале. Этот факт, в свою очередь, позволяет более прицельно сконцентрироваться на ускоренной реабилитации пациентов.

Из-за малых выборок мета-анализа, на данном этапе развития желудочной хирургии, очень сложно определить другие преимущества технологий лапароскопического оперирования при прободной язве. Для исключения возможных конфаундеров необходимо продолжить совершенствование и дальнейшее внедрение лапароскопических операций в широкую клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прободная язва является одним из основных осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Наличие у пациента прободной язвы требует оказания экстренной хирургической помощи. Количество пациентов с таким осложнением язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у нас в стране остается стабильно высоким. При этом отмечается негативная тенденция роста уровня послеоперационной летальности с 9% в 2017 году до 12,5% в 2022 году (Ревишвили А.Ш. с соавт. 2018, 2023).

Лапароскопические манипуляции внедряются в общую практику лечения прободной язвы с конца 80-х годов XX века. В РФ доля лапароскопических вмешательств за последние шесть лет увеличилась от 7,2% до 13,2%. По мере внедрения данной хирургической манипуляции результаты лапароскопических операций становятся предметом различных научных исследований, которые 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 систематизации большого объема результатов различных научных работ, появляется необходимость применения многоуровневой комплексной оценки возможностей лапароскопических операций в лечении прободной язвы в рамках методологии доказательной медицины, которая включает в себя метаэпидемиологические и трансляционные методы.

Все вышеизложенное послужило основанием для выбора направления диссертационного исследования, основной целью которого заключалось изучение результатов лапароскопических технологий в лечении прободной язвы с точки зрения доказательной медицины, что, в свою очередь, позволит улучшить результаты лечения этой нозологии.

Диссертационная работа проведена в комплексном дизайне, с использованием методологии первичных исследований, а также вторичных и третичных научных исследований (мета-аналитического и мета-эпидемиологического подходов соответственно), что позволяет дать многоуровневую оценку результатам применения лапароскопических вмешательств у больных с прободной язвой.

При этом, изучены результаты лечения пациентов с прободной язвой по данным как клиники общей хирургии ВолгГМУ им. А.А. Полянцева, так и в целом в Волгоградской области в период 2017 – 2023 годов.

Мета-обзор, проведенный в рамках доказательной медицины, позволяет получить новые сведения наивысшего уровня доказательности и выработать рекомендации по дальнейшему направлению исследований лапароскопических операций при прободной язве. Проведено трансляционное исследование послеоперационной летальности при прободной язве с учетом действенности и эффективности лапароскопических вмешательств. Также, представлен последовательный экспертный анализ метаданных лапароскопических вмешательств у больных с перфорацией язвы и, в рамках доказательной концепции, определены их основные преимущества.

В диссертационной работе была показана значимость многоуровневой методологии изучения лапароскопических операций при перфорации язвы, которая предоставляет более широкие возможности оценки результатов их применения как в рамках протокольных медицинских исследований, так и в повседневной практике.

Работа по написанию диссертации проведена в комплексном дизайне, с использованием методологии первичных исследований, метааналитического и метаэпидемиологического подходов в соответствии с разработанной программой.

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) кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ в период 2017 – 2023 годов. Критериями исключения из исследования были: пациенты с прободной язвой младше 18 лет, беременные женщины, военнослужащие, лица, находящиеся под стражей в СИЗО.

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: 40% ишемическая болезнь сердца и 32% гипертоническая болезнь. В 80% (52/65) отмечено перфорация язвы двенадцатиперстной кишки, в 20% (13/65) – язвы желудка.

Во всех наблюдениях перфорация осложнилась перитонитом. Преобладающей формой в собственных наблюдениях был гнойно-фибринозный перитонит (68 %, 44/65). Оценку общей реактивности пациентов с различными формами перитонита и интоксикацией проводили на основании индекса Кребса.

Диагностику и лечение прободной язвы и обусловленного перфорацией перитонита проводили согласно актуальным версиям клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации «Прободная язва» (в настоящее время «Язвенная болезнь») и Национальному руководству «Абдоминальная хирургия» (краткое издание, 2021). В ходе работы соблюдался протокол надлежащей клинической практики (приказ N 232-ст).

При изучении результатов, все послеоперационные осложнения были разделены на группы согласно градации Clavien Dindo (2004).

Для части диссертации, где было проведено трансляционное сравнение результатов лечения прободной язвы в Волгоградской области, Южном Федеральном округе и Российской Федерации данные были взяты из

официальных источников информации - «Хирургическая помощь в Российской Федерации» (2017-2023 годы), которые доступны в открытом доступе на сайте главного хирурга Минздрава России, директора НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, академика РАН, профессора д.м.н., заслуженного деятеля науки РФ Ревишвили Амираша Шотаевича.

Систематический обзор, позволяющий создать доказательную базу, которая явилась предметом дальнейшего целенаправленного изучения, так же, как и метааналитические расчеты, были проведены в соответствии с соответствующими методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России (Омельяновский В.В. с соавт. 2017, Омельяновский В.В. с соавт. 2019). Из иностранных источников доказательных исследований были использованы руководство Кокрейна (Higgins et al., 2023) и руководство по TSA (Thorlund et al. 2017).

При изучении собственного клинического материала было отмечено, что у 91% (59/65) пациентов оперативный прием был ограничен ушиванием перфоративного отверстия и ещё у 9% (6/65), 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.

В собственных наблюдениях осложнения при лечении прободной язвы были отмечены в $33,8 \pm 5,9\%$ (22/65) наблюдений. Госпитальная летальность составила $27,7 \pm 5,5\%$ (18/65), послеоперационная летальность – $24,7 \pm 5,4\%$ (16/65). 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.

При этом, очень важным является то, что 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% ($p < 0,05$).

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.

Сравнительные годовые показатели госпитальной (14,5–22,3%) и послеоперационной (14,4–21,8%) летальности в Волгоградской области колебались в больших пределах и, в период 2020 – 2021 годов, значимо превышали уровни летальности по РФ (12,9– 13,9%) – и по ЮФО (13,3– 13,9%), что возможно было связано с пандемией COVID-19.

Проведенный анализ причин летальных исходов показал, что в основном они были обусловлены развитием эндогенной интоксикации 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 обусловлен особенностями работы хирургического отделения ВОКБ № 1.

При хронологическом анализе, частота послеоперационных осложнения 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 62,5% (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 уровня послеоперационных осложнений, госпитальной и послеоперационной летальности

Для сравнения, доля пациентов с поздней госпитализацией в Волгоградском регионе варьирует в пределах от 33% до 44% и ежегодно статистически значимо превышает сравнительные показатели по РФ (30–32%) и по ЮФО (34–38%).

Относительно лапароскопических операций следует отметить, что по результатам собственных наблюдений, степень внедрения лапароскопических технологий 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).

Относительно лапароскопических операций следует отметить, что их доля в лечении прободной язвы в Волгоградской области также незначительная, в пределах 2,18–9,97%. При этом, в отличие от показателей по РФ (10,6% в 2020 г. – 13% в 2023 году), в регионе нет отчетливой динамики роста количества лапароскопических операций.

Оценивая динамику внедрения лапароскопических операций в собственных наблюдениях, можно отметить, что по сравнению с такими заболеваниями как острый панкреатит и острый холецистит, при прободной язве они стагнируют и все еще остаются на этапе внедрения и освоения технологии.

Так, доля лапароскопических операций при лечении острого холецистита в отделении хирургии на базе ГБУЗ ВОКБ №1 в период с 2020 по 2023 годы увеличилась с 64% до 98%, при остром панкреатите с 33% до 57%. В то время как среди пациентов с прободной язвой к лапароскопическим операциям прибегали в 10-20% от всех оперативных вмешательств при ушивании язвы за год

Соотношение факторов, повлиявших на решение о проведении лапаротомического вмешательства и отказа от миниинвазивных операций среди пациентов, госпитализированных в хирургический стационар ГБУЗ ВОКБ №1 в период с 2020г. по 2023г. с диагнозом прободная язва желудка или двенадцатиперстной кишки продемонстрировало, что выбор в пользу других операций зависел не только от предпочтений хирургов, их квалификации или нежелания оперировать лапароскопически. При многофакторном анализе следует учитывать и другие факторы.

Среди объективных причин отказа были в основном пациент-зависимые и заболевание-зависимые факторы. В 9±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. Таким образом, время на догоспитальном этапе между дебютом заболевания и госпитализацией в стационар для хирургического лечения играет важную роль в выборе лапаротомной или лапароскопической операции, так как напрямую влияет на клиническую картину, наличие противопоказаний, вероятность интраоперационных осложнений в зависимости от выбранной манипуляции.

Проведенная нами оценка лапароскопических вмешательств, с точки зрения кривой зрелости технологий (с учетом показателей госпитальной летальности и степени внедрения лапароскопических операций) показала, что миниинвазивные операции у больных, пролеченных в клинике общей хирургии ВолгГМУ, на базе ВОКБ №1, развиваются не так активно и все еще находятся на этапе освоения.

Однако указанные выше объективные причины, в основном заболевание-зависимые факторы, затрудняют внедрение лапароскопических операций в лечение прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки не только в нашей клинике. По данным главного хирурга и эндоскописта Минздрава РФ Ревишвили А. Ш. в 2023 году, в нашей стране доля ЛСО по регионам варьировала от 0% до 55%.

После завершения анализа собственного материала, накопленного на базе клиники общей хирургии им. А.А. Полянцева, с учетом их недостаточной статистической мощности, для получения значимых выводов мы посчитали

целесообразным изучить мировой опыт применения лапароскопических операций, с точки зрения доказательной медицины, что позволило определить возможные перспективы развития лапароскопической хирургии в лечении группы больных с прободной язвой.

При разработке доказательного аспекта был проведён систематический обзор доказательной базы. Установлено, что, как и в собственных наблюдениях, основной операцией, изучаемой в рамках доказательной медицины является ушивание перфоративной язвы. При этом, из 24 доказательных исследований восемь работ представлены РКИ (УДД-2), ещё 16 – систематическими обзорами, один из которых без метаанализа (дата завершения поиска в мировой доказательной базы 01.06.2024). Кроме того, ни один из метаанализов не был дополнен последовательным экспертным анализом (TSA).

С целью дополнения раздела доказательной медицины о прободной язве, в диссертации был сделан последовательный экспертный анализ на основании метаданных, которые мы извлекли и суммировали только из завершённых РКИ. С учетом принятой иерархии доказательности, для повышения надежности нашего последовательного экспертного анализа, результаты неРКИ в дальнейшей работе не использовали.

Метаданные и последовательный экспертный анализ длительности оперативных вмешательств, продолжительности стационарного лечения, послеоперационной летальности и повторных операций показал, что по таким параметрам сравнения, как длительность операции, повторные операции и послеоперационная летальность текущие метаданные составляют только от 0.34% до 1.02% необходимый размера выборки мета-анализа (DARIS), что указывает на малую вероятность получения значимых и достоверных выводов о действенности лапароскопических операций по этим аспектам в ближайшем будущем.

При проведении трансляционного сравнения послеоперационной летальности в рамках действенности и эффективности лапароскопических

операций в диссертации было установлена, что различия по летальности между лапароскопией и лапаротомией, согласно большинству метаанализов, статистически не значимы и различаются незначительно, в 1,4 – 3,0 раза.

В тоже время, при изучении результатов лечения прободной язвы, в клинической практике у нас в стране на протяжении семи лет, в отношении их эффективности можно отметить, что после лапароскопии летальность составляет 1,05%-1,57%, в то время как в группе больных оперированных широким лапаротомным доступом – 9,93% – 14,51%. И таким образом, различия в летальности между лапароскопическими и традиционными операциями в популяции больных с прободной язвой в Российской Федерации составляет 9 – 11 раз.

Однако, такие различия, которые указывают на столь значительные преимущества лапароскопических технологий могут быть компрометированы определенными конфаундерами.

Переоценка эффективности лапароскопических технологий может быть связана с ошибкой селекции. Связано это с тем, что за семилетний период наблюдения в Российской Федерации примерно десятая часть пациентов с прободной язвой была прооперирована через лапароскопический доступ. В большинстве регионов нашей страны, также, как и в Волгоградской области, миниинвазивные вмешательства при прободной язве все еще находятся на этапе внедрения, когда хирурги проводят тщательный отбор прогностически благоприятных пациентов, что и обуславливает переоценку реальной эффективности лапароскопических операций при прободной язве.

Также необходимо отметить, что результаты лапароскопических операций при прободной язве практически не изучены в условиях поздней госпитализации.

Степень внедрения лапароскопических технологий в подгруппе больных, госпитализированных позднее суток от момента перфорации, за семь лет наблюдений у нас в стране не превышает 3,64% – 4,62%. В доказательной же

медицине, при составлении соответствующих протоколов, пациенты с прободной язвой, со сроками поступления после 24 часов, как правило, не включаются в рандомизированные исследования.

На основании проведенных в диссертации экспертных оценок представляется целесообразным продолжить изучения различий по длительности стационарного лечения, с учетом того, что необходимая выборка мета-анализа на текущий момент составила 14.6%. На соответствующем TSA графике Z-кривая еще не пересекла линии последовательного мониторинга и располагается в зоне потенциально ложных результатов о преимуществе лапароскопических операций по этому параметру сравнения.

Необходимый размер выборки мета-анализа (DARIS) для формулирования выводов о значимости различий по частоте встречаемости осложнений после лапароскопических и лапаротомных операций достигнут на 6.04%. При этом, по отдельным видам послеоперационных осложнений варьирует от 0.19% для несостоятельности швов ушитого прободного отверстия, 0.79% для абсцессов брюшной полости и 3.36% для показателя частоты встречаемости раневой инфекции. На графиках TSA анализа Z-кривая находится в зоне статистической незначимости. Полученные данные не позволяют подтвердить значимость различий между лапароскопическими и лапаротомными операциями по этим переменным.

Важным моментом при оценке миниинвазивных вмешательств является выраженность интраоперационной травмы и болевого синдромом после операции. В диссертации были суммированы метаданные и представлены результаты последовательного экспертного анализа о характере боли в ближайшем послеоперационном периоде.

Выраженность боли в первые сутки после лапароскопии меньше, чем после лапаротомии на 2-3 мм. Болевой синдром на третьи сутки также менее выраженный (разница по визуальной аналоговой шкале составляет 3-4 мм.). При этом, последовательный экспертный TSA анализ показывает, что необходимая

выборка достигнута на 58% и 80% соответственно, а на графиках Z-кривая уже достигла области, указывающей на истинно положительные выводы о преимуществе лапароскопических операций в плане снижения выраженности болевого синдрома в раннем периоде после операции.

На основании экспертных оценок в рамках TSA анализа можно заключить, что лапароскопические технологии обладают наибольшими преимуществами в лечении прогностически благоприятных пациентов. Миниинвазивные вмешательства сопровождаются меньшей выраженностью, что позволяет больным быть более сконцентрированными на других аспектах послеоперационной реабилитации.

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.

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

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

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.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

АД – артериальное давление

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КТ – компьютерная томография

МПИ – Мангеймский индекс перитонита

НКТ – клинические рекомендации

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОШ – отношение шансов

ПГДЯ – перфоративная гастродуоденальная язва

ПОН – полиорганная недостаточность

ПЯ – перфоративная язва

РАН – Российская академия наук

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РС – разница средних

СПВ – селективная проксимальная ваготомия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УДД – уровни достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ЦЭКМП – Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи

ЭКГ – электрокардиография

ЭТН – эндотрахеальный наркоз

ЯБ – Язвенная болезнь

ASA - American Society of Anesthesiologists

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

D^2 - показатель разнообразия в последовательном экспертном анализе

H.Pylori – Helicobacter Pylori

RRR – (Relative Risk Reduction) снижение относительного риска

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

TSA – (Trial Sequential Analysis) последовательный экспертный анализ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулжалилов, М. К. Оценка эффективности современных способов хирургического лечения пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки / М. К. Абдулжалилов, Ш. М. Саиддибиров // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2022. – № 2(43). – С. 70-77.
2. Ближайшие результаты лапароскопического ушивания перфоративной гастродуоденальной язвы / И. Т. Цилиндзь, А. А. Полинский, М. И. Милешко, И. И. Цилиндзь // Актуальные проблемы медицины : сборник материалов итоговой научно-практической конференции, Гродно, 27 января 2022 года. – Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2022. – С. 516-517.
3. Веденин, Ю. И. ретроспективная оценка точности индексов перитонита / Ю. И. Веденин, Д. А. Кучин // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 34-38.
4. Вербицкий, В. Г. Анализ показателей заболеваемости, госпитализации и послеоперационной летальности от перфоративной язвы в Санкт-Петербурге в период с 1953 по 2017 г. / В. Г. Вербицкий, А. Е. Демко, А. О. Парфенов // Морская медицина. – 2021. – Т. 7, № 5. – С. 17-18.
5. Влияние заболеваемости язвенным гастродуоденальным кровотечением на эффективность лечения. Статистическое наблюдение / В. П. Сажин, А. Г. Бебуришвили, С. И. Панин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 1. – С. 27-33.
6. Влияние поздней госпитализации на летальность при острых абдоминальных заболеваниях в ЦФО Российской Федерации / В. П. Сажин, С. И. Панин, И. В. Сажин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 8. – С. 5-12.

7. Возможности лапароскопического ушивания прободной гастродуоденальной язвы / И. Т. Цилиндзь, А. А. Польшинский, М. И. Милешко, И. И. Цилиндзь // Новое в хирургии: наука, практика, обучение : сборник тезисов докладов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию кафедры общей хирургии УО БГМУ, Минск, 24 сентября 2021 года. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2021. – С. 311-312.

8. Возможности применения миниинвазивных операций при перфоративных язвах у больных старшей возрастной группы / Е. С. Михин, С. И. Панин, Е. П. Строганова [и др.] // Материалы XV съезда РОХ совместно с IX Конгрессом московских хирургов : тезисы, Москва, 24-26 октября 2023 года. – Москва: Российское общество хирургов, 2023. – С. 393-394.

9. Выбор тактики хирургического лечения у больных с перфоративными гастродуоденальными язвами / Г. А. Хафизова, Н. А. Расулов, М. А. Кахаров, Х. Ш. Назаров // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2023. – № 3. – С. 105-113.

10. Гаджиева, А. Э. Отдаленные результаты лечения больных с осложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с применением малоинвазивных операций / А. Э. Гаджиева // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования : сборник статей по материалам LXXXII международной научно-практической конференции, Москва, 22 марта 2024 года. – Москва : Интернаука, 2024. – С. 57-61.

11. Дешук, А. Н. Актуальные аспекты хирургического лечения перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки / А. Н. Дешук, П. В. Гарелик, Г. Г. Мармыш // Новое в хирургии: наука, практика, обучение : сборник тезисов докладов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию кафедры общей хирургии УО БГМУ, Минск, 24 сентября 2021 г. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2021. – С. 89-91.

12. Диагностика и лечение перфоративной гастродуоденальной язвы / И. М. Ладутько, Ю. О. Веремский, Д. В. Юшкевич [и др.] // Декабрьские чтения по неотложной хирургии : сборник научных трудов, посвященный 45-летию УЗ "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи" г. Минска. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2023. – С. 71-76.

13. Динамика госпитальной летальности при острых абдоминальных заболеваниях в Центральном федеральном округе России в зависимости от частоты применения лапароскопических операций / В. П. Сажин, С. И. Панин, И. В. Сажин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 6. – С. 13-20.

14. Калимуллина, М. Р. Особенности клинической картины и диагностического поиска атипичных и прикрытых перфораций прободных язв / М. Р. Калимуллина, А. К. Муханова // Сборник тезисов VI Всероссийской научно-практической монотематической билингвальной конференции молодых ученых и студентов с международным участием "Актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения хирургической патологии органов грудной, брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства", Оренбург, 20 февраля 2024 г. – Оренбург : ОрГМУ, 2024. – С. 29-30.

15. Клиническая характеристика и непосредственные результаты хирургического лечения больных с перфоративными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки / М. Б. Цороева, Д. Б. Цороева, Д. Д. Хасанова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2022. – № 6. – С. 233-237.

16. Лапароскопическая технология лечения прободных язв желудка и двенадцатиперстной кишки / А. П. Уханов, Д. В. Захаров, С. А. Жилин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 8. – С. 100-109.

17. Лапароскопическая хирургия как ключевой показатель качества оказания экстренной помощи на уровне субъекта Российской Федерации / А.

М. Карсанов, В. Б. Биганов, Д. А. Моргоева [и др.] // Материалы XV съезда РОХ совместно с IX Конгрессом московских хирургов : тезисы, Москва, 24-26 октября 2023 года. – Москва: Российское общество хирургов, 2023. – С. 533-534.

18. Лапароскопическое и лапароскопически ассистированное ушивание прободной язвы (метаанализ) / С. И. Панин, А. Г. Бебуришвили, А. В. Федоров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 2. – С. 72-78.

19. Лапароскопическое лечение перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки / А. А. Теувов, А. М. Базиев, И. С. Теуникова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2024. – № 2. – С. 194-197.

20. Лапаротомные и лапароскопически ассистированные операции из минидоступа в лечении прободной язвы. Систематический обзор и метаанализ / С. И. Панин, А. Г. Бебуришвили, М. И. Прудков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2021. – № 2. – С. 94-100.

21. Магомедов, М. М. Анализ послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных по поводу перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстой кишки / М. М. Магомедов, М. Д. Омаров, М. А. Магомедов // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 50-54.

22. Магомедов, М. М. Анализ факторов риска послеоперационных осложнений при оценке результатов оперативного лечения пациентов с перфоративной язвой / М. М. Магомедов, М. Д. Омаров, М. А. Магомедов // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 52-56.

23. Магомедов, М. М. Сравнительная характеристика методов хирургического лечения гастродуоденальных перфоративных язв / М. М. Магомедов, М. Д. Омаров, М. А. Магомедов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 11-2(113). – С. 182-187.

24. Малоинвазивные технологии в лечении перфоративных гастродуоденальных язв: анализ результатов лечения за 11 лет / О. А. Куделич, А. П. Василевич, П. С. Неверов [и др.] // Декабрьские чтения по неотложной хирургии : сборник научных трудов, посвященный 45-летию УЗ "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи" г. Минска. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2023. – С. 63-66.

25. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 2022 год / В. А. Мануковский, П. А. Дубикайтис, И. М. Барсукова [и др.]. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 2023. – 22 с.

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

27. Михин, Е. С. Клинический случай лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки без ушивания методом санационной лапароскопии в сочетании с методом Тейлора / Е. С. Михин, Л. А. Рясков // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье : материалы XXVI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, Санкт-Петербург, 22 апреля 2023 года / под редакцией А.М. Сараны [и др.]. Том XXVI. – Санкт-Петербург: Сциентиа, 2023. – С. 753-754.

28. Михин, Е. С. Сравнительная оценка результатов миниинвазивных методик оперативного лечения перфоративных гастродуоденальных язв / Е. С. Михин, А. В. Кастерина, О. В. Запалацкая // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : сборник статей 80-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 27-29 апреля 2022 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2023. – С. 227-228.

29. Морфологические особенности осложненных гастродуоденальных язв / З. Х. Османов, М. Г. Рыбакова, Ю. А. Тихонова [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2022. – Т. 29, № 1. – С. 54-62.

30. Морфологическое обоснование лапароскопического способа ушивания прободной язвы желудка с формированием прикрытой перфорации / И. В. Сажин, А. И. Хрипун, А. В. Саликов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 4. – С. 27-33.

31. Некоторые аспекты диагностики и лечения прободных гастродуоденальных язв / М. М. Магомедов, М. Д. Омаров, М. А. Магомедов [и др.] // Новое в хирургии кардиологии Дагестана : материалы X Республиканской научно-практической конференции, Махачкала, 25 апреля 2023 года. – Махачкала : Дагестанский государственный медицинский университет, 2023. – С. 76-78.

32. Новикова, Е. А. Возможности лапароскопического ушивания прободной гастродуоденальной язвы / Е. А. Новикова, Н. С. Янукович // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Маслакова Дмитрия Андреевича, Гродно, 28-29 апреля 2022 года. – Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2022. – С. 546-548.

33. О перспективе развития лапароскопической хирургии в Центральном федеральном округе Российской Федерации / В. П. Сажин, А. В. Федоров, С. И. Панин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 9. – С. 5-12.

34. Омаров, М. Современная тактика лечения гастродуоденальной перфорации / М. Омаров // International Independent Scientific Journal. – 2021. – № 33. – С. 61-67.

35. Оптимизация тактики хирургического лечения перфоративной пилородуоденальной язвы у лиц пожилого и старческого возраста / К. М.

Мамакеев, Э. У. Алыбаев, Т. Ю. Садабаев, Ж. Б. Мамакеев // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 242-250.

36. Османов, З. Х. Патогенетическое обоснование путей улучшения результатов хирургического лечения и методов профилактики пилоробульбарных язв, осложненных перфорацией и кровотечением : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук : 3.1.9. Хирургия / Османов Зейнур Худдусович. – Санкт-Петербург, 2023. – 41 с.

37. Особенности течения язвенной болезни желудка в разных возрастных группах / Э. И. Полозова, В. В. Скворцов, И. Е. Трохина, Н. С. Нефедов // Медицинский совет. – 2021. – № 5. – С. 38-44.

38. Отдаленные результаты и качество жизни пациентов после лапароскопически ассистированного ушивания прободной язвы из минидоступа / А. Г. Бебуришвили, С. И. Панин, М. П. Постолов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 12-18.

39. Оценка качества жизни пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Д. В. Бондарева, Л. А. Камышникова, О. А. Ефремова, О. А. Халаимова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 3(85). – С. 79-82.

40. Панин, С. И. Неотложная малоинвазивная абдоминальная хирургия: классификационные, доказательные, клинические аспекты : специальность 14.01.17 "Хирургия" : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Панин Станислав Игоревич. – Волгоград, 2013. – 38 с.

41. Панин, С. И. О перспективах совершенствования российских клинических рекомендаций и снижения летальности при прободной язве / С. И. Панин, В. П. Сажин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № 2. – С. 5-13.

42. Парфенов, А. О. Сочетанные осложнения пилородуоденальных язв и их хирургическое лечение в условиях НИИ СП им. И. И. Джанелидзе / А. О. Парфенов, А. Е. Демко, В. Г. Вербицкий // Журнал Неотложная хирургия им. И. И. Джанелидзе. – 2022. – № 3(8). – С. 36-42.

43. Пашанова, О. В. Эффективность комбинаций лекарственных препаратов в эрадикационной терапии язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / О. В. Пашанова. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 7-20. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-2/1-1.pdf> (дата обращения: 30.10.2024).

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

45. Прободная язва. Клинические рекомендации. Возрастная группа: взрослые. Год утверждения: 2021 / Российское общество хирургов ; Сажин В. П. (руководитель раб. гр.), Захарова М. А., Ивахов Г. Б. [и др.]. – Москва, 2021. – 54 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/328_2 (дата обращения: 15.11.2024). – Текст : электронный.

46. Прободные язвы двенадцатиперстной кишки в экстренной абдоминальной хирургии / А. Н. Дешук, И. Т. Цилиндзь, И. И. Цилиндзь, С. В. Колешко // Хирургия Беларуси - состояние и развитие : сборник материалов научно-практической конференции с международным участием и XVII Съезда хирургов Республики Беларусь, Могилев, 12-13 октября 2023 г. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2023. – С. 657-658.

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

48. Прогностическая роль коморбидного статуса при оценке результатов хирургического лечения пациентов с прободной язвой / С. И. Панин, В. А. Суворов, А. В. Быков, А.А. Линченко [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2022. – Т. 181, № 3. – С. 20-27.

49. Резекция желудка в условиях экстренной хирургии / К.Н. Гаджиев, Р.Д. Мустафин, С.В. Антонян [и др.] // Астраханский медицинский журнал. - 2023.- Т. 18, № 4.- С. 19–24.

50. Систематический обзор и анализ метаданных лапароскопических и лапароскопически ассистированных операций ушивания прободной язвы / С. И. Панин, А. Г. Бебуришвили, А. В. Федоров [и др.] // Материалы XV съезда РОХ совместно с IX Конгрессом московских хирургов : тезисы, Москва, 24-26 октября 2023 года. – Москва: Российское общество хирургов, 2023. – С. 42-43.

51. Собиров, Ш. С. Прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки / Ш. С. Собиров // Молодой учёный : сборник статей V Международной научно-практической конференции : в 2 частях, Пенза, 23 января 2024 года. – Пенза : Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2024. – С. 238-240.

52. Современная хирургическая тактика при осложнениях язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Д. М. Кадыров, Ф. Д. Кодиров, З. В. Табаров, Ш. Ш. Сайдалиев // Проблемы гастроэнтерологии. – 2023. – № 2. – С. 54-67.

53. Современные аспекты комплексного лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / С. В. Тарасенко, А. А. Натальский, С. И. Панин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2021. – № 1. – С. 42-46.

54. Современные подходы к диагностике осложненных язв двенадцатиперстной кишки / К. Б. Бокина, Д. С. Бокин, Ж. А. Масалова [и др.] // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2021. – № 6-3(74). – С. 16-20.

55. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении хеликобактерной инфекции / Г. Ю. Киселев, К. Л. Горленко, Я. А. Эль-Тарави [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 9(193). – С. 15-26.

56. Современные тенденции в хирургическом лечении прободных язв желудка и двенадцатиперстной кишки / А. Н. Дешук, П. В. Гарелик, Г. Г. Мармыш [и др.] // Актуальные проблемы медицины : сборник материалов итоговой научно-практической конференции, Гродно, 28-29 января 2021 года. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2021. – С. 263-265.

57. Соломонова, Г. А. Прободная гастродуоденальная язва - хирургическое лечение / Г. А. Соломонова, С. И. Третьяк, А. В. Нежикова // Хирургия Беларуси - состояние и развитие : сборник материалов научно-практической конференции с международным участием и XVII Съезда хирургов Республики Беларусь, Могилев, 12-13 октября 2023 года. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2023. – С. 720-722.

58. Сравнение робот-ассистированных и традиционных видеоэндоскопических операций в РФ. (Результаты систематического обзора и метаанализа) / Т. В. Нечай, С. И. Панин, А. В. Сажин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 6. – С. 88-101.

59. Сравнительная оценка эффективности применения вакуум-ассистированной и традиционной лапаростомии при распространенном перитоните / А. В. Сажин, Г. Б. Ивахов, С. М. Титкова, А. В. Теплых // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2023. – Т. 11, № 4(42). – С. 26-33.

60. Сравнительная эффективность минидоступного (с лапароскопической санацией) и лапаротомного ушивания прободной язвы. Систематический обзор и мета-анализ по результатам отечественных исследований / А. Г. Бебуришвили, Е. В. Нишневич, С. И. Панин [и др.] //

Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2020. – № 1. – С. 104-105.

61. Сравнительный анализ лечения больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки / А. Г. Хасанов, И. Ф. Суфияров, Р. Р. Фаязов [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 9-2(111). – С. 74-78.

62. Суворов, В. А. Оценка и прогнозирование результатов хирургического лечения прободной язвы в условиях коморбидности : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 3.1.9. Хирургия / Суворов Владимир Александрович. – Волгоград, 2022. – 24 с.

63. Хирургическая помощь в Российской Федерации : Информационно-аналитический сборник за 2021 год / А. Ш. Ревшвили, В. Е. Оловянный, В. П. Сажин [и др.]. – Москва : МНИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, 2022. – 200 с. – ISBN 978-5-6043874-7-4. – URL: <https://anyflip.com/nvzse/mktk/> (дата обращения: 15.11.2024). – Текст : электронный.

64. Хирургическая помощь в Российской Федерации : Информационно-аналитический сборник за 2018 год / А. Ш. Ревшвили, В. Е. Оловянный, В. П. Сажин [и др.]. – Москва : МНИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, 2019. – 136 с. – ISBN 978-5-6043874-0-5. – URL: <https://anyflip.com/nvzse/rxav/> (дата обращения: 15.11.2024). – Текст : электронный.

65. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник за 2023 год / А. Ш. Ревшвили, В. Е. Оловянный, В. П. Сажин [и др.]. – Москва : МНИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, 2024. – 192 с. – ISBN 978-5-6043874-3-6. – URL: <https://anyflip.com/nvzse/ojni/> (дата обращения: 15.11.2024). – Текст : электронный.

66. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник за 2022 год / А. Ш. Ревшвили, В. Е. Оловянный, В. П. Сажин [и др.]. – Москва : МНИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, 2023. – 186

с. – ISBN 978-5-6043874-5-0. – URL: <https://anyflip.com/nvzse/vipw/basic> (дата обращения: 15.11.2024). – Текст : электронный.

67. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник за 2020 год / А. Ш. Ревешвили, В. Е. Оловянный, В. П. Сажин [и др.]. – Москва : МНИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, 2021. – 180 с. – ISBN 978-5-6043874-8-1. – URL: <https://anyflip.com/nvzse/qjoj/> (дата обращения: 15.11.2024). – Текст : электронный.

68. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник за 2019 год / А. Ш. Ревешвили, В. Е. Оловянный, В. П. Сажин [и др.]. – Москва : МНИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, 2020. – 132 с. – ISBN 978-5-6043874-9-8. – URL: <https://anyflip.com/nvzse/ajdi/> (дата обращения: 15.11.2024). – Текст : электронный.

69. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник за 2017 год // А. Ш. Ревешвили, В. Е. Оловянный, В. П. Сажин [и др.]. – Москва : МНИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, 2018. – 134 с. – ISBN 978-5-604336-1-6. – URL: <https://anyflip.com/nvzse/ynda/> (дата обращения: 15.11.2024). – Текст : электронный.

70. Чуркин, А. А. Современные аспекты комплексной диагностики перфоративной дуоденальной язвы как компоненты программы ускоренной реабилитации / А. А. Чуркин // European Scientific Conference : сборник статей XXV Международной научно-практической конференции, Пенза, 7 апреля 2021 года. – Пенза : Наука и Просвещение, 2021. – С. 119-128.

71. Швечикова, В. А. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* / В. А. Швечикова // Университетская клиника. – 2022. – № 2(43). – С. 53-58.

72. Экстренная лапароскопия при лечении перфоративных гастродуоденальных язв / А. П. Уханов, Д. В. Захаров, С. А. Жилин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2022. – № 12. – С. 61-67.

73. Эндоскопическая абдоминальная хирургия / А. С. Балалыкин, Р. Г. Аванесян, М. А. Агапов [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 800 с. – ISBN 978-5-9704-6535-6.
74. Этиопатогенетические основы развития язвенной болезни (обзор литературы) / А. Г. Хасанов, И. Ф. Суфияров, Р. Р. Фаязов [и др.] // Архивариус. – 2021. – Т. 7, № 6(60). – С. 16-18.
75. Язвенная болезнь у женщин / Ю. Р. Сагадатова, А. Г. Хасанов, И. Ф. Суфияров [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 8(192). – С. 160-166.
76. A comparative study on laparoscopic and open surgical approaches for perforated peptic ulcer repair: efficacy and outcomes analysis / Z.-W. Li, Y. Tong, F. Liu [et al.] // Langenbecks Arch Surg. – 2023. – Vol. 408, № 1. – P. 435.
77. A Fast and Reliable Method to Interpret Short-Term Mortality in Perforated Peptic Ulcer: Red Cell Distribution Width is Sensitive and Specific / O. M. Akturk, M. Çakır, Y. M. Vardar [et al.] // International Journal of Surgery Research and Practice. – 2021. – Vol. 2021. – P. 542619.
78. A prospective randomized controlled trial of laparoscopic repair versus open repair for perforated peptic ulcers / B. Ge, M. Wu, Q. Chen [et al.] // Surgery. – 2016. – Vol. 159, № 2. – P. 451-458.
79. A randomized comparison of acute phase response and endotoxemia in patients with perforated peptic ulcers receiving laparoscopic or open patch repair / J. Y. Lau, S. Y. Lo, E. K. Ng [et al.] // Am J Surg. – 1998. – Vol. 175, № 4. – P. 325-327.
80. A randomized study comparing laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcer using suture or sutureless technique / W. Y. Lau, K. L. Leung, K. H. Kwong [et al.] // Ann Surg. – 1996. – Vol. 224, № 2. – P. 131-138.
81. A systematic review and meta-analysis comparing postoperative outcomes of laparoscopic versus open omental patch repair of perforated peptic ulcer

/ K. S. Chan, Sh. T. C. Ng, Ch. H. B. Tan [et al.] // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2023. – Vol. 94, No. 1. – P. e1-e13.

82. Acute Liver Failure Due to Hypereosinophilic Syndrome Accompanied by Duodenal Perforation / S. Tange, K. Uchino, H. Kakiwaki [et al.] // The Internal Medicine Journal. – 2022. – Vol. 61, № 10. – P. 1525-1529.

83. An optimal search filter for retrieving systematic reviews and meta-analyses / E. Lee, M. Dobbins, K. Decorby [et al.] // BMC Med Res Methodol. – 2012. – Vol. 12. – P. 51.

84. An Updated Meta-Analysis of Laparoscopic Versus Open Repair for Perforated Peptic Ulcer / C. Zhou, W. Wang, J. Wang [et al.] // Sci Rep. – 2015. – № 5– P. 13976.

85. Approaches for the treatment of perforated peptic ulcers: a network meta-analysis of randomised controlled trials - study protocol / E. Wadewitz, J. Friedrichs, M. Grilli [et al.] // BMJ Open. – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. e082732.

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

87. Berdugo Hurtado F. A large perforated gastric ulcer due to cocaine use. / F. Berdugo Hurtado, A. Barrientos Delgado, C. Lopez Pena // Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. – 2022. – Vol. 114, № 7. – P. 431-432.

88. Bilge, H. The effect of platelet–albumin ratio on mortality and morbidity in peptic ulcer perforation / H. Bilge, Ö. Başol // Medicine (Baltimore). – 2022. – Vol. 101, No. 31. – P. e29582.

89. Choi, Y. S. Clinical Characteristics of Primary Repair for Perforated Peptic Ulcer: 10-Year Experience in a Single Center / Y. S. Choi, Y. S. Heo, J. W. Yi // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1790.

90. Comparative Study between Peptic Ulcer Perforation Score, Mannheim Peritonitis Index, ASA Score, and Jabalpur Score in Predicting the Mortality in

Perforated Peptic Ulcers. / A. Koranne, K. G. Byakodi, V. Teggiman [et al.] // The Surgery Journal (N J). – 2022. – Vol. 8, № 3. – P. e162-e168.

91. Comparative study of postoperative complications after open and laparoscopic surgery of the perforated peptic ulcer: Advantages of the laparoscopic approach. / M. Pelloni, N. Afonso-Luis, J. Marchena-Gomez [et al.] // Asian Journal of Endoscopic Surgery. – 2022. – Vol. 45, № 4. – P. 1007-1013.

92. Comparison of Omental Patch Closure Versus Simple Closure for Laparoscopic Repair of Perforated Peptic Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Y. Y. Mohamedahmed, M. Albendary, K. Patel [et al.] // Am Surg. – 2023. – Vol. 89, № 5. – P. 2005-2013.

93. Critical Appraisal tools / Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) ; University of Oxford. – URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools> (accessed 30.05.2024). – Text : electronic.

94. DeMets, D. L. Interim analysis: the alpha spending function approach / D. L. DeMets, K. K. Lan // Stat Med. –1994. – Vol. 13, № 13-14. – P. 1341-1352; discussion 1353-1356.

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

96. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis / K. S. Gurusamy, C. Davidson, C. Gluud, B. R. Davidson // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – № 6. – P. CD005440.

97. Effects of sex, age, size and location of perforation on the sensitivity of erect chest X-ray for gastroduodenal perforation / D. Nouri, N. Soleimanian Gj, F. Ataei, M. Mohammadi // Radiography. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 1158-1161.

98. From dyspepsia to complicated peptic ulcer: new markers in diagnosis and prognosis. / A. Atay, F. Karahan, O. Gunes [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2023. – Vol. 27, № 4. – P. 1352-1359.

99. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis / Y. Li, H. Choi, K. Leung [et al.] // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 8, № 6. – P. 553-564.
100. Global perspectives in acute and emergency general surgery in low and middle-income countries: a WSES project protocol for scoping review on global surgery. / Hindawi, M.D., Isik, A., Rosa, F., Nechay T. et al. // *World J Emerg Surg.* – 2025. – Vol. 20. – № 3.
101. Hozo SP Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. / SP Hozo, B Djulbegovic, I Hozo // *BMC Med Res Methodol.* – 2005/– Apr 20; 5:13.
102. Kwon, D. Simulation-based estimation of mean and standard deviation for meta-analysis via Approximate Bayesian Computation (ABC) / D. Kwon, I. M Reis // *BMC Med Res Methodol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 61.
103. Laparoscopic Peptic Ulcer Perforation Closure: the Preferred Choice / Franal H. Shah, Sudhir G. Mehta, Mona D. Gandhi, Saraj // *Indian J Surg.* – 2015. – Vol. 77, № Suppl 2. – P. 403-406.
104. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer: a randomized controlled trial / W. T. Siu, H. T. Leong, B. K. B. Law [et al.] // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 235, № 3. – P. 313-319.d
105. Laparoscopic Repair Modality of Perforated Peptic Ulcer: Less Is More? / L. Tulinsky, D. Sengul, I. Sengul [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 10. – P. e30926.
106. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer – routine procedure or targeted patient selection? / L. Tulinsky, M. Mittak, J. Hrubovcak [et al.] // *Rozhledy v chirurgii.* – 2022. – Vol. 101, № 7. – P. 326-331.
107. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer / F. Varcus, I. Paun, C. Duta [et al.] // *Minerva Chir.* – 2018. – Vol. 73, № 2. – P. 188-193.

108. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer: a multicenter, propensity score matching analysis / C. W. Kim, J. W. Kim, S. N. Yoon [et al.] // BMC Surgery. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 230.
109. Laparoscopic versus laparoscopy-assisted suturing of perforated peptic ulcers (meta-analysis) / S. I. Panin, A. G. Beburishvili, A. V. Fedorov [et al.] // Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. – 2023. – № 2. – P. 72–78. (In Russ.).
110. Laparoscopic versus open perforated peptic ulcer suture repair: an updated meta-analysis / K. M. Khatri, S. Sajid, K. Baig [et al.] // Surg Endosc. – 2011. – Vol. 25, № 1S. – P. S87.
111. Laparoscopic versus open repair for perforated peptic ulcer: A meta analysis of randomized controlled trials / S. Tan, G. Wu, Q. Zhuang [et al.] // Int J Surg. – 2016. – Vol. 33, Pt A. – P. 124-132.
112. Laparoscopic versus open repair of perforated duodenal peptic ulcer: a randomized controlled trial / A. S. Zedan, M. A. Lolah, M. I. Badr, M. S. Ammar // Menoufia Medical Journal. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 11.
113. Laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcers: analysis of outcomes and identification of predictive factors of conversion. / D. Tartaglia, S. Strambi, F. Coccolini [et al.] // Updates in Surgery. – 2023. – Vol. 75, № 3. – P. 649-657.
114. Lau, H. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer: a meta-analysis / H. Lau // Surg Endosc. – 2004. – Vol. 18, №7. – P. 1013-1021.
115. López-López, J. A. Overviews of Reviews: Concept and Development / J. A. López-López, M. Rubio-Aparicio, J. Sánchez-Meca // Psicothema. – 2022. – Vol. 34, № 2. – P. 175-181.
116. Lunevicius, R. Systematic review comparing laparoscopic and open repair for perforated peptic ulcer / R. Lunevicius, M. Morkevicius // Br J Surg. – 2005. – Vol. 92, № 10. – P. 1195-1207.

117. Meta-analysis of laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcer / S. A. Antoniou, G. A. Antoniou, O. O. Koch [et al.] // JSLS. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 15-22.
118. Meta-analysis of perioperative outcomes of acute laparoscopic versus open repair of perforated gastroduodenal ulcers / R. Cirocchi, E. Rossi, K. Soreide [et al.] // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2018. – Vol. 85, № 2. – P. 417-425.
119. Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews / J. P. T. Higgins, T. Lasserson, J. Chandler [et al.]. – London : Cochrane, 2023. – URL: https://community.cochrane.org/sites/default/files/uploads/MECIR/MECIR%20Version_August%202023_revised%20080424.pdf (accessed 30.10.2024). – Text : electronic.
120. Narashimaswamy, P. Clinical profile and outcome of surgical management of perforated duodenal ulcer: a record based study in a tertiary hospital. / P. Narashimaswamy, B. Karthik, R. Vinay // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 9, № 4. – P. 2321-2330.
121. New machine learning scoring system for predicting postoperative mortality in gastroduodenal ulcer perforation: A study using a Japanese nationwide inpatient database / T. Konishi, T. Goto, M. Fujiogi [et al.] // Surgery. – 2022. – Vol. 171, № 4. – P. 1036-1042.
122. Open Versus Laparoscopic Repair of Perforated Peptic Ulcer Disease: A Propensity-matched Study of the National Emergency Laparotomy Audit. // P. O. Coe, M. J. Lee, H. Boyd-Carson [et al.] // Annals of Surgery. – 2022. – Vol. 275, № 5. – P. 928-932.
123. Open versus laparoscopic technique in peptic ulcer perforation, how effective are score systems? Single-center experience and literature review / E. Akin, F. Altintoprak, Y. Akdeniz [et al.] // Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi. – 2022. – Vol. 28, № 10. – P. 1437-1441.

124. Outcomes of laparoscopic modified Cellan-Jones repair versus open repair for perforated peptic ulcer at a community hospital. / T. Odisho, A.A. Shahait, J. Sharza, A. A. Ali // *Surgical Endoscopy*. – 2023. – Vol. 37, № 1. – P. 715-722.
125. Outcomes of Laparoscopic vs Open Repair of Perforated Peptic Ulcers: An ACS-NSQIP Study / S. S. Jayaraman, R. Allen, C. Feather [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2021. – Vol. 265. – P. 13-20.
126. Outcomes of surgical treatment for perforated peptic ulcer in a non-upper gastrointestinal surgery centre / A. Firdaus, L. J. Han, S. C. Xuan [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2021. – Vol. 108, № 9S. – P. ix49.
127. Overviews of Reviews : Chapter V / M. Pollock, R. M. Fernandes, L. A. Becker [et al.] // *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* / J. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, [et al.] (ed.). – Version 6.5, 2024. – Cochrane, 2024. – URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-v> (accessed 30.10.2024). – Text: electronic.
128. Oyanagi, K. Computed tomography findings of acute gastric peptic ulcer. /K. Oyanagi, T. Higuchi, N. Yoshimura // *Clinical Imaging*. – 2021. – Vol. 71. – P. 77-82.
129. Pattern of Presentation, Management and Early Outcome in Patients with Perforated Peptic Ulcer Disease in a Semi-urban Tertiary Hospital. / O. J. Gbenga, D. S. Ayokunle, A. Ganiyu , I. Adekoya // *Ethiopian Journal of Health Sciences*. – 2021. – Vol. 31, № 5. – P. 975-984.
130. Perforated peptic ulcer (PPU) treatment: an Italian nationwide propensity score-matched cohort study investigating laparoscopic vs open approach. / G. Costa, P. Fransvea, L. Lepre [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2023. – Vol. 37, № 7. – P. 5137-5149.
131. Peritonitis from perforated peptic ulcer and immune response / M. Schietroma, F. Piccione, F. Carlei [et al.] // *J Invest Surg*. – 2013. – Vol. 26, № 5. – P. 294-304.

132. Platelet to Lymphocyte Ratio Associated with Prolonged Hospital Length of Stay Postpeptic Ulcer Perforation Repair: An Observational Descriptive Analysis. / O. Al-Yahri, T. Saafan, H. Abdelrahman [et al.] // Biomed Research International. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6680414.

133. Point of Care Ultrasound (POCUS) and abdominal perforation. / Y. K. Fu, P. A. Chen, Y. C. Chiu [et al.] // QJM: An International Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 116, № 6. – P. 449-450.

134. Point-of-Care Abdominal Ultrasonography (POCUS) on the Way to the Right and Rapid Diagnosis / T. Radonjic, M. Popovic, M. Zdravkovic [et al.] // Diagnostics. – 2022. – Vol. 12, № 9. – P. 2052.

135. Potential use of peptic ulcer perforation (PULP) score as a conversion index of laparoscopic-perforated peptic ulcer (PPU) repair / Y. H. Wang, Y. T. Wu, C. Y. Fu [et al.] // The European Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2022. – Vol. 48, № 1. – P. 61-69.

136. Prognostic value of free air under diaphragm on chest radiographs in correlation with peritoneal soiling intraoperatively / A. K. Abosayed, A. Ya. A. Dayem, I. Shafik [et al.] // Emergency Radiology. – 2023. – Vol. 30, № 1. – P. 99-106.

137. Putra, I. G. P. A. P. Validity of predictive score of mortality in peptic ulcer perforation (POMPP) in predicting perforated peptic ulcer mortality operated in Sanglah General Hospital, Denpasar, Bali. / I. G. P. A. P. Putra, K. Sudiasa, T. G. B. Mahadewa // Neurologico Spinale Medico Chirurgico. – 2022. – Vol. 5, № 1. – P. 58-62.

138. Quah, G. S. Laparoscopic Repair for Perforated Peptic Ulcer Disease Has Better Outcomes Than Open Repair / G. S. Quah, G. D. Eslick, M. R. Cox // J Gastrointest Surg. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 618-625.

139. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open repair of the perforated peptic ulcer: the LAMATrial / M. J. O. E. Bertleff, J. A. Halm, W. A. Bemelman [et al.] // World J Surg. – 2009. – Vol. 33, № 7. – P. 1368-73.

140. Risk Factors for Gastrointestinal Leak after Perforated Peptic Ulcer Disease Operative Repair. / S. Lund, K. K Chauhan, J. Zietlow [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2021. – Vol. 87, № 12. – P. 1879-1885.
141. Risk factors for leak after omentopexy for duodenal ulcer perforations / P. Dogra, R. Kaushik, S. Singh, S. Bhardwaj // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2023. – Vol. 49, № 2. – P. 1163-1167.
142. Risk factors influencing postoperative outcome in patients with perforated peptic ulcer: a prospective cohort study / M. Ahmed, T. Mansoor, A. Z. Rab, S. A. A. Rizvi // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2022. – Vol. 48, № 1. – P. 81-86.
143. Rivai, M. I. Evaluation of clinical factors and three scoring systems for predicting mortality in perforated peptic ulcer patients, a retrospective study / M. I. Rivai, A. Suchitra, A. Janer // Annals of Medicine and Surgery. – 2021. – Vol. 69. – P. 102735.
144. Sanabria, A. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer disease / A. Sanabria, M. I. Villegas, C. H. Morales Uribe // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – Vol. 2013, № 2. – P. CD004778.
145. Seasonal Variation of Presentation of Perforated Peptic Ulcer Disease: An Overview of Patient Demographics, Management and Outcomes / B. Yawar, A.M. Marzouk, H. Ali [et al.] // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. e19618.
146. Stent treatment or surgical closure for perforated duodenal ulcers: a prospective randomized study. / J. A. Arroyo Vazquez, K. Khodakaram, M. Bergstrom, P.-O. Park // Surgical Endoscopy. – 2021. – Vol. 35, № 12. – P. 7183-7190.
147. Surgery for Perforated Peptic Ulcer: Is Laparoscopy a New Paradigm? / A. Pereira, H. Santos Souza, D. Goncalves D. [et al.] // Journal of Minimally Invasive Surgery. – 2021. – Vol. 2021. – P. 8828091.

148. Surgical Management of Perforated Peptic Ulcer: A Comparative Meta-analysis of Laparoscopic Versus Open Surgery / M. A. Salman, M. Issa, A. Salman [et al.] // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* – 2022. – Vol. 32, № 5. – P. 586-594.
149. The impact of delayed surgical care on patient outcomes with alimentary tract perforation: insight from a low-middle income country / M. H. Zafar, T.A. Z. U. Rehman, M. S. Khan [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 8. – P. e27592.
150. The prognostic value of surgical delay in patients undergoing major emergency abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. / J. B. Hansen, C. A. S. Humble, A. M. Moller, M. Vester-Andersen // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* – 2022. – Vol. 57, № 5. – P. 534-544.
151. User Manual for Trial Sequential Analysis (TSA) / K. Thorlund, J. Engstrøm, J. Wetterslev [et al.]. – 2nd ed. – Copenhagen: Copenhagen Trial Unit, 2017. – 119 p. – URL: https://ctu.dk/wp-content/uploads/2021/03/2017-10-10-TSA-Manual-ENG_ER.pdf (accessed 30.10.2024). – Text : electronic.
152. Variation in descriptors of patient characteristics in randomized clinical trials of peptic ulcer repair: a systematic review / M. J. Lee, P. O. Coe, R. O'Donoghue [et al.] // *Br J Surg.* – 2020. – Vol. 107, № 12. – P. 1570-1579.
153. Vaughan, J. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy / J. Vaughan, K. S. Gurusamy, B. R. Davidson // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. – Vol. 2013, № 7. – P. CD006798.
154. Wang Q. A prospective randomized controlled trial of laparoscopic repair versus open repair for perforated peptic ulcers / Q. Wang, B. Ge, Q. Huang // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 300-303.

СПИСОК РАБОТ 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 978-5-905695-53-7сб. 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 г.) – 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 г. – 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1



Главный врач Клиники №1

ГБОУ ВПО ВолГМУ

И.В. Марченко

«27» августа 2025 г.

СПРАВКА (АКТ) О ВНЕДРЕНИИ

Выдана Линченко Александру Александровичу для предоставления в диссертационный Совет, свидетельствующий о том, что результаты исследования «Современные подходы к оценке эффективности лапароскопических операций при прободной язве на основе методологии доказательной медицины» внедрены в практическую деятельность I хирургического отделения клиники № 1 ГБОУ ВПО ВолГМУ.

Заведующий I хирургическим
отделением Клиники №1 ГБОУ
ВПО ВолГМУ, к.м.н.



Щараткина Л.В.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2



« 27 » августа 2025 г.

СПРАВКА (АКТ) О ВНЕДРЕНИИ

Выдан Линченко Александру Александровичу для предоставления в диссертационный Совет, свидетельствующий о том, что результаты исследования «Современные подходы к оценке эффективности лапароскопических операций при прободной язве на основе методологии доказательной медицины» внедрены в практическую деятельность хирургического отделения ГБУЗ ВОКБ №1.

Заведующий хирургическим
отделением ГБУЗ ВОКБ №1, к.м.н.

 Ребров В.В.