

На правах рукописи

Югай Олег Михайлович

**ТОННЕЛЬНАЯ ПОДСЛИЗИСТАЯ ДИССЕКЦИЯ ПРИ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЯХ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

3.1.9. – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Сушков Олег Иванович, доктор медицинских наук, руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Федоров Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Шишин Кирилл Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эндоскопии ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » июня 2023 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адила, дом 2) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В настоящее время колоректальный рак (КРР) занимает 3 место в мире по распространенности среди всех онкологических заболеваний [Sung H., 2021]. В России, по данным Каприна А.Д. (2021), рак ободочной и прямой кишки в совокупности составляет 10,5% случаев среди всех локализаций злокачественных новообразований [Каприн А.Д., 2021].

Наиболее распространенной морфологической формой злокачественных новообразований толстой кишки является аденокарцинома, которая в подавляющем числе наблюдений развивается из доброкачественной аденомы [Fleming, M., 2012].

Потребность в расширении возможностей внутрипросветного удаления опухолей толстой кишки привела к появлению эндоскопической подслизистой диссекции (англ. – Endoscopic submucosal dissection – ESD). В настоящее время, мировой хирургической общественностью этот метод признается весьма перспективным при удалении доброкачественных новообразований, а также начальных форм злокачественных опухолей толстой кишки [Мтвралашвили Д.А., 2019, Fuccio, L., 2017]. По сравнению с эндоскопической мукозэктомией (англ. – Endoscopic mucosal resection – EMR), при которой возможность выполнения резекции единым блоком (en bloc) ограничивается размерами новообразования [Dumoulin, F.L., 2019], удаление опухоли единым блоком методом ESD позволяет это ограничение существенно редуцировать [Wang, J., 2014].

Степень разработанности темы

С появлением эндоскопической подслизистой диссекции за последние 20 лет можно говорить об изменении подходов к лечению пациентов с крупными доброкачественными опухолями толстой кишки. По данным сравнительных и рандомизированных исследований, ESD позволяет удалять единым блоком новообразования протяженностью до 160 мм, а медиана

максимального их размера достигала 120 мм [Backes, Y., 2016, Emmanuel, A., 2016, Jung, D.H., 2015].

В своем исследовании, Мтвралашвили Д.А. и соавт. (2019) доказали, что ESD является достаточно безопасным и эффективным методом удаления аденом толстой кишки. Авторами были проанализированы результаты удаления 104 крупных доброкачественных новообразований ободочной кишки у 104 больных. Частота интраоперационных осложнений в серии не превышала 3,5%, а послеоперационных – 1,5%. В подавляющем большинстве случаев опухоли были удалены единым блоком – в 91% и в 89% наблюдений, при локализации в правых и левых отделах ободочной кишки, соответственно [Мтвралашвили, Д.А., 2019]. В то же время, было показано, что при размере новообразований более 30 мм частота en bloc резекции при стандартной технике ESD снижается до 74% [Yoshida, N., 2018]. Наличие же кишечного спазма, активной перистальтики и фиброза в подслизистом слое значительно увеличивает продолжительность операции, а также частоту развития послеоперационных осложнений до 10,1% [Chiba, H., 2020, Yoshida, N., 2018].

Сочетание же указанных выше факторов может скомпрометировать метод ESD, особенно в случае вмешательств по поводу новообразований, при которых невозможно дооперационно исключить наличие подслизистой инвазии опухоли [Pérez-Cuadrado-Robles, E., 2019].

Тоннельная эндоскопическая подслизистая диссекция (англ. - Endoscopic submucosal tunnel dissection – ESTD) – это альтернативная стандартной технике ESD методика, в основе которой лежит принцип создания тоннеля в подслизистом слое под опухолью с последующей отсепаровкой ее от центра к латеральным границам резекции. Данный способ был впервые применен Inoue H. и соавт. (2010) в Японии при выполнении пероральной эндоскопической миотомии для лечения ахалазии кардии [Inoue, H., 2010]. В отношении крупных новообразований толстой кишки, в литературе имеются лишь два исследования, отражающих предварительные результаты применения данного метода [Yang, J.L., 2017, Zou, J., 2021]. Одно из них было проспективным

обсервационным, в котором Yang J.L. и соавт. (2017) оценили результаты эндоскопического лечения 19 пациентов с новообразованиями прямой кишки методом ESTD. Авторы пришли к выводу, что метод ESTD является эффективным и безопасным при удалении новообразований прямой кишки, однако, по их мнению, было необходимо проведение крупных сравнительных исследований для более однозначного суждения об этом. Второе исследование, представленное Zou J. и соавт. (2020) было проведено, как проспективное сравнительное. 143 пациента с латерально распространяющимися опухолями прямой кишки были разделены на 2 группы: ESD – 84; ESTD- 59 наблюдений. Оказалось, что тоннельная диссекция выполняется быстрее, чем классическая. Так, площадь рассеченного подслизистого слоя опухоли за минуту была статистически значимо больше при ESTD, чем при ESD – 15,2 (10,7–23,9) и 24,5 (14,9–27,5) мм²/мин. При сравнении частоты en bloc и R0 резекций, а также частоты интраоперационных осложнений, статистически значимых различий между группами выявлено не было. В заключении авторы отметили высокую эффективность и безопасность метода ESTD по сравнению с ESD при опухолях прямой кишки при меньшей скорости выполнения операции [Zou, J., 2021].

В России тоннельный способ подслизистой диссекции также нашел свое применение при удалении новообразований в верхних отделах ЖКТ [Козлов, Ю.А., 2018, Плахов, Р.В., 2020, Хворова, И.И., 2018, Шишин, К.В., 2017, Kozlov, Y., 2019]. В то же время, отсутствуют исследования, сравнивающие ESD и ESTD при удалении крупных новообразований толстой кишки. В связи с этим, в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с сентября 2019 по август 2022 гг. было проведено проспективное исследование, направленное на сравнение результатов выполнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое эпителиальных новообразований толстой кишки более 30 мм классическим и тоннельным способом.

Цель исследования

Улучшить результаты эндоскопического лечения пациентов с доброкачественными эпителиальными новообразованиями толстой кишки более 30 мм в максимальном измерении.

Задачи исследования:

1. Выполнить систематический обзор литературы и метаанализ методов тоннельной и классической эндоскопической подслизистой диссекции при удалении новообразований толстой кишки.

2. Сравнить непосредственные результаты тоннельной и классической эндоскопической подслизистой диссекции при удалении крупных эпителиальных новообразований толстой кишки.

3. На основании патоморфологического исследования операционных препаратов изучить частоту en bloc и R0 резекции при тоннельной и классической эндоскопической подслизистой диссекции.

4. Выявить факторы риска R1-резекции и фрагментации операционного препарата, а также развития посткоагуляционного синдрома при использовании методов тоннельной и классической эндоскопической подслизистой диссекции.

5. Изучить частоту рецидивов после удаления новообразований методами тоннельной и классической эндоскопической подслизистой диссекции.

Научная новизна исследования

В процессе исследования впервые произведена сравнительная оценка результатов классической и тоннельной подслизистой диссекции при удалении крупных эпителиальных новообразований толстой кишки более 30 мм в максимальном измерении.

Впервые проведен анализ критериев радикальности эндоскопического удаления крупных эпителиальных опухолей толстой кишки методом ESTD.

Впервые была проведена сравнительная оценка качества операционных препаратов крупных эпителиальных новообразований толстой кишки,

полученных при удалении методами ESD и ESTD, а именно частоты en bloc и R0-резекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Высокая частота фрагментации крупных новообразований толстой кишки и наличие рецидивов при применении метода ESD обуславливают необходимость использования модифицированного подхода при эндоскопическом лечении пациентов с опухолями более 30 мм в максимальном измерении. Принимая во внимание полученные данные о большей радикальности и сравнимой безопасности методов ESTD и ESD, можно сделать вывод, что использование первого является более оправданным, особенно в случае трудной локализации опухоли толстой кишки и вмешательства в условиях ограниченного пространства.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что метод эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции, по сравнению с классической ESD при удалении крупных эпителиальных новообразований толстой кишки более 30 мм в максимальном измерении демонстрирует лучшее качество операционного препарата в отношении частоты en bloc и R0-резекции – 98,2% против 84,2% ($p=0,01$) и 90,7% против 68,4% наблюдений ($p=0,003$), соответственно.

2. Определено, что продолжительность эндоскопического вмешательства более 150 мин., является независимым фактором риска развития посткоагуляционного синдрома (ОШ=5,6; 95% ДИ: 1,4-22; $p=0,01$).

3. Доказано, что фиброз подслизистого слоя (ОШ=7,7; 95% ДИ: 1,9-32; $p=0,004$) является независимым фактором, статистически значимо повышающим риск фрагментации опухоли.

4. Установлено, что метод ESTD является столь же эффективным методом удаления эпителиальных новообразований более 30 мм в максимальном измерении, как и метод ESD, о чем свидетельствует низкая частота локальных рецидивов – 4% и 3,9%, соответственно ($p=0,9$).

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде одноцентрового сравнительного клинического исследования в подобранных группах с включением достаточного числа клинических наблюдений. Установлено качественное и количественное соответствие результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертации. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В работе применено значительное количество современных статистических методик для тщательной обработки и интерпретации полученных данных.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов данного исследования подтверждается достаточным для анализа количеством пациентов, включенных в него. Для решения поставленных задач в работе использованы современные методы исследования. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследования подтверждают положения, выносимые на защиту, найдя свое отражение в выводах и практических рекомендациях, сформулированных на основании полученных данных.

Апробация работы

Диссертационная работа апробирована 10 марта 2023 года на совместной научно-практической конференции отдела общей колопроктологии и отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Основные положения работы доложены на отечественных и международных конференциях:

1) IX Первенство России по эндоскопии, в рамках 11 научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии», г. Санкт-Петербург, 26 марта 2020 г.

2) XI Конференция молодых ученых «Трансляционная медицина: возможное и реальное», г. Москва, 2–3 апреля 2020 г.

3) Междисциплинарная научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный подход в организации помощи, диагностики и лечении пациентов с заболеваниями толстой кишки», г. Самара, 17 апреля 2021 г.

4) Конгресс «Endoonco» в рамках IV Международного Форума онкологии и радиотерапии, г. Москва, 20 сентября 2021 г.

5) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Первый Байкальский колопроктологический форум молодых ученых», г. Иркутск, 28–30 июля 2022 г.

6) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Съезд колопроктологов России», г. Москва, 6–8 октября 2022 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные в ходе диссертационной работы результаты используются в практической деятельности отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также МНИОИ имени П.А. Герцена - филиала «НМИЦ Радиологии» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Югай О.М. соответствует п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» паспорта научной специальности 3.1.9 «Хирургия», поскольку включает оценку результатов хирургического лечения больных с доброкачественными новообразованиями толстой кишки.

Личный вклад автора

Соискателем проведен систематический обзор и мета-анализ литературы по изучаемому вопросу, на основании чего была обоснована актуальность, разработан дизайн, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Диссертант участвовал в операциях в составе

хирургической бригады, как в качестве ассистента, так и оператора. Автором была осуществлена статистическая обработка клинического материала, получены результаты, на основании которых сформулированы и изложены положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 5 научных работ в журналах, рекомендованных ВАК РФ, для публикаций материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста в текстовом редакторе Microsoft Word 2013 для Windows, шрифтом Times New Roman, кеглем 14 с полуторным интервалом. Работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 97 отечественных и зарубежных источника. В диссертации – 13 таблиц и 34 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с апреля 2019 по январь 2022 г. было проведено одноцентровое сравнительное исследование в подобранных группах, где больным выполнялось эндоскопическое удаление новообразований толстой кишки с использованием 2 методик: классической диссекции в подслизистом слое и подслизистой тоннельной диссекции.

Набор больных в основную группу проводился проспективно в соответствии с критериями отбора. В нее было включено 55 больных, удаление опухолей у которых осуществлялось методом эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции. В ходе исследования 1 пациент был

исключен из анализа результатов в связи с конверсией эндоскопического вмешательства.

Отбор пациентов в группу контроля, где для удаления опухоли использовалась классическая методика эндоскопической подслизистой диссекции, был проведен из базы данных, содержащей информацию о больных, перенесших в ESD по поводу новообразований толстой кишки. Критериям включения соответствовало 138 пациентов, оперированных с использованием данной методики. Больные в контрольную группу были отобраны при помощи генератора случайных чисел в соотношении 1:2. Из 60 включенных в группу ESD больных, 3 пациента были исключены из анализа результатов исследования в связи с конверсией эндоскопического вмешательства.

Таким образом, в окончательный анализ было включено 54 и 57 больных основной и контрольной групп, соответственно (Рисунок 1).

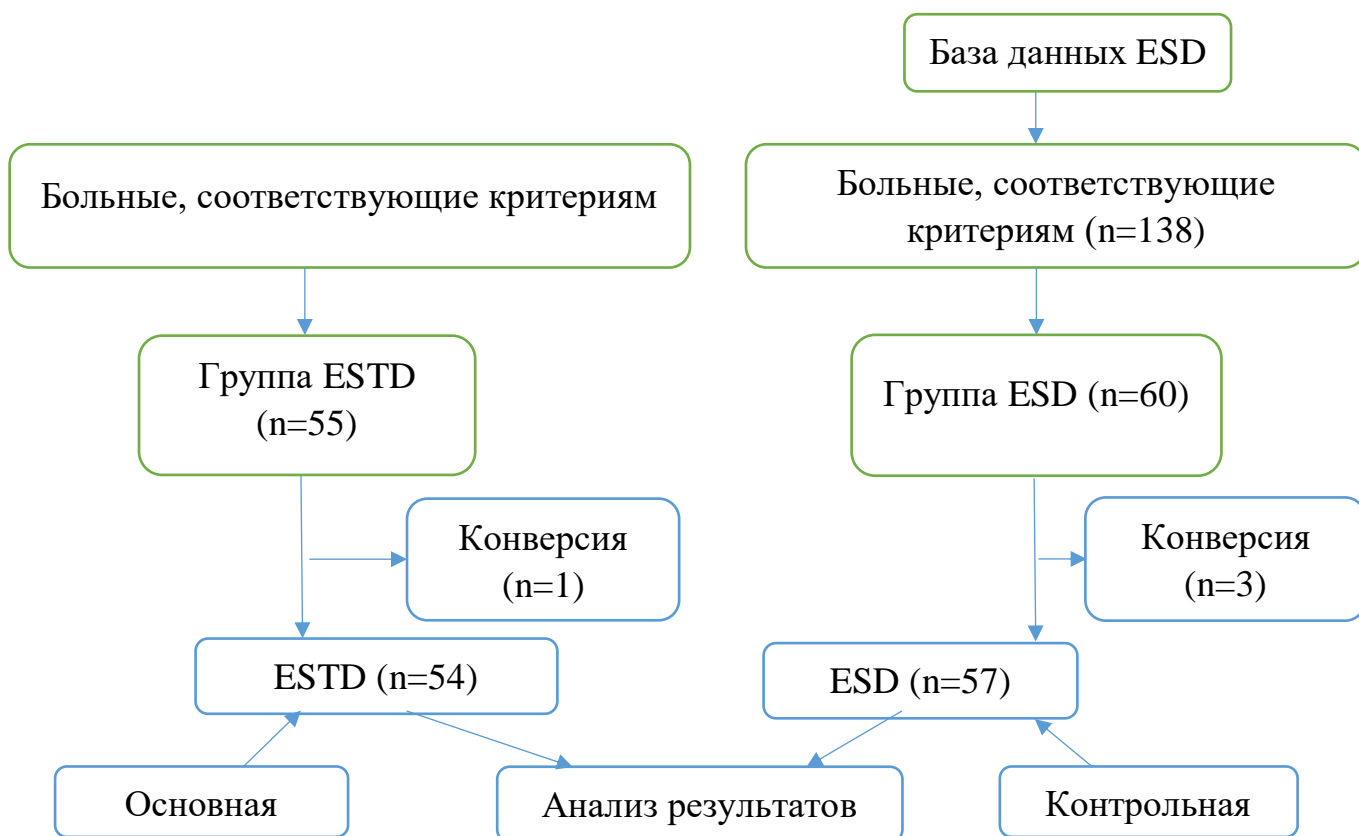


Рисунок 1 – Блок схема исследования

Критериями включения в наше исследование являлись возраст более 18 лет, доброкачественные эпителиальные новообразования толстой кишки размером более 30 мм, ямочный рисунок поверхности новообразования, соответствующий типам III, III_S, IV, V_i по классификации по S. Kudo, и типу II-O по классификации T. Kimura, сосудистый рисунок поверхности опухоли, соответствующий типам II и III_a по Y. Sano, информированное добровольное согласие больного. Критериями невключения были циркулярный характер роста опухоли, рецидивные эпителиальные новообразования толстой кишки, семейный аденоматоз толстой кишки (САТК), пациенты с нарушениями свертывающей системы крови, наличие у пациента кардиостимулятора, отказ больного от участия в исследовании на любом из этапов. Критериями исключения являлись неудовлетворительный лифтинг опухоли, конверсия эндоскопического вмешательства.

При сравнительном анализе групп ESTD и ESD по возрасту, половому составу, частоте ранее выполненных оперативных вмешательств у пациентов на органах брюшной полости, оценке физического статуса пациентов проводилась по шкале ASA, наличие и характеру сопутствующих заболеваний статистически значимых различий выявлено не было.

Также группы были однородны по частоте локализации новообразования в толстой кишке, эндоскопической его характеристике в соответствии с классификациями S.Kudo/T.Kimura, Y.Sano, а также Прагматической классификацией и ранее выполненной биопсией в анамнезе.

Техника ESD и ESTD в группах

При выполнении **классической подслизистой диссекции** первым этапом осуществляли введение в подслизистый слой раствора гелофузина или гиалуроновой кислоты с добавлением 0,4% раствором индигокармина в соотношении 10:1 для достижения лифтинга новообразования.

При достижении удовлетворительного или достаточного лифтинга специальным эндоскопическим ножом выполняли циркулярный разрез

слизистой с отступом не менее 5 миллиметров от периферического края опухоли. Далее осуществляли непосредственно диссекцию в подслизистом слое, применяя дополнительную тракцию опухоли дистальным колпачком, по завершении которой удаленное новообразование оказывалось отсеченным от мышечного слоя кишечной стенки и окружающей слизистой оболочки.

После удаления новообразования в области послеоперационного дефекта выполняли профилактический гемостаз при помощи гемостатических щипцов. Также после удаления новообразования выполняли оценку дефекта стенки кишки и, при необходимости, принимали решение о его полном или частичном закрытии.

Для достижения удовлетворительного или достаточного лифтинга, как в случае с классической подслизистой диссекцией, так и **при тоннельной подслизистой диссекции** перед вмешательством, осуществлялся подслизистый лифтинг опухоли. С целью соблюдения адекватных границ резекции, эндоскопическим ножом выполняли разрез слизистой у дистального края опухоли с отступом не менее 5 миллиметров от края новообразования. Затем, путем поэтапного рассечения подслизистого слоя в зоне разреза постепенно создавали тоннель двигаясь под новообразованием.

После создания тоннеля выполняли полулунный разрез слизистой поочередно сначала у латерального края опухоли справа, затем слева и после соединения двух разрезов удаление опухоли завершалось.

Раневая поверхность осматривалась на предмет наличия сосудов, требующих электрокоагуляции. Осуществлялся профилактический эндоскопический гемостаз.

Как при ESD, так и при ESTD после удаления новообразования выполняли оценку дефекта стенки кишки и, при необходимости, принимали решение о его полном или частичном закрытии эндоскопическими клипсами.

Результаты исследования

Непосредственные результаты

Анализ непосредственных результатов лечения в основной и контрольной группах показал, что конверсия эндоскопического вмешательства в лапароскопическую резекцию толстой кишки произошла у 1(1,8%) из 55 больных основной и у 3(5%) из 60 пациентов контрольной группы ($p=0,3$).

При этом, в 1 и 2 наблюдениях в ESTD и ESD группах, соответственно, конверсия эндоскопического вмешательства произошла в связи с неудовлетворительным лифтингом новообразования, что не позволило дифференцировать слои кишечной стенки, а также исключить его малигнизацию.

Анализ гистологического строения опухолей толстой кишки не выявил признаков малигнизации ни в одном из 3-х описанных выше наблюдений. Опухоли имели строение тубуло-ворсинчатой аденомы с умеренной и тяжелой дисплазией эпителия.

Больные с конверсией эндоскопического вмешательства не были включены в анализ результатов эндоскопических операций, который в итоге был проведен у 54 и 57 больных основной и контрольной группы, соответственно.

Анализ непосредственных результатов операций в группах показал, что медиана продолжительности вмешательств в группе ESTD была равна 97 (70;165) мин., при разбросе значений от 44 до 360 мин. Медиана продолжительности операции в группе ESD была равна 100 (55;120) мин., при разбросе значений от 42 до 270 мин. Стоит отметить, что статистически значимых различий по этому показателю между основной и контрольной группами выявлено не было ($p=0,5$).

При анализе сроков пребывания больных в стационаре после эндоскопических вмешательств нами было установлено, что медиана этого показателя в двух группах статистически значимо не различалась и составила

– 6 (5;7) и 6 (5;7) дней в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,6$).

Послеоперационное кровотечение развилось у 1 (2%) больной основной группы и ни в одном наблюдении в контрольной ($p=0,4$).

Посткоагуляционный синдром, проявляющийся болью при пальпации живота в области оперативного вмешательства, гипертермией до субфебрильных значений, повышением уровня С-реактивного белка выше 5 мг/л, развился у 7(13,7%) и 8(14,8%) больных в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,8$). При анализе относительного риска развития данного осложнения, статистически значимых различий между группами также выявлено не было (OR=0,9; ДИ 95%: 0,5-1,5; $p=0,9$).

При анализе частоты использования эндоскопических клипс для лигирования сосудов подслизистого слоя при осуществлении эндоскопического гемостаза, а также закрытия послеоперационного дефекта стенки кишки оказалось, что медианное значение этого показателя между группами статистически значимо не различалось – 2 (1;3) и 2 (1;3) клипсы в группе тоннельной и классической диссекции, соответственно ($p=0,5$).

Также, при сравнительном анализе было выявлено, что потребность в закрытии дефекта была статистически значимо выше в контрольной группе, по сравнению с основной – 35(61,4%) и 22(40,7%) больных, соответственно ($p=0,02$).

Анализ медиан размеров удаленных опухолей не выявил статистически значимых различий между основной и контрольной группами – 50 (35;60) и 45 (40;50) мм, соответственно ($p=0,9$).

Частота удаления операционного препарата единым блоком оказалась статистически значимо выше в группе ESTD – 53 (98,2%) случая, по сравнению с контрольной – 48 (84,2%) наблюдений ($p=0,01$). При этом, фрагментация операционного препарата произошла в 1(1,8%) и 9(15,8%) случаях, в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,01$). При анализе относительного риска оказалось, что применение тоннельного метода

подслизистой диссекции снижает риск фрагментации препарата на 88% (OR = 0,12; ДИ 95%: 0,02-0,7; p=0,02).

Достичь негативных границ резекции, по данным патоморфологического исследования, удалось в 49(90,7%) и 39(68,4%) случаях в группе ESTD и ESD, соответственно (p=0,003). При этом частота случаев, когда граница резекции соответствовала индексу Rx в группе ESD оказалась статистически значимо выше, чем в группе ESTD – 10(17,5%) и 1(1,8%) наблюдение, соответственно (p=0,005).

У 4 (7,4%) больных в основной и 8 (14%) пациентов контрольной группы граница резекции проходила менее, чем в 1 мм от края опухоли, что в протоколе патоморфологического исследования обозначалось индексом “R1”. Анализ относительного риска в отношении получения “R1” границы резекции не выявил статистически значимых различий между группами (OR=1,5; ДИ 95%: 0,8-2,2; p=0,22).

При патоморфологическом исследовании операционных препаратов у большинства больных гистологическая структура опухоли была представлена тубуло-ворсинчатой аденомой – 36(66,7%) и 34(59,7%) наблюдения в группе ESTD и ESD, соответственно (p=0,5).

Подслизистый фиброз по данным патоморфологического исследования операционного препарата был выявлен у 12(22,2%) и 14(24,6%) больных основной и контрольной группы, соответственно (p=0,7). При анализе относительного риска оказалось, что статистически значимых различий в отношении наличия фиброза подслизистого слоя между группами не было (OR = 0,9; ДИ 95%: 0,6-1,3; p=0,8).

Анализ факторов риска фрагментации операционного препарата

Для определения факторов риска фрагментации операционного препарата был проведен сох-регрессионный анализ. В анализ были включены такие факторы как: размер удаляемого новообразования, наличие фиброза в подслизистом слое, тип сосудистого рисунка, локализацию опухоли в толстой кишке, продолжительность операции и степень дисплазии эпителия опухоли.

Установлено, что лишь фиброз подслизистого слоя (ОШ=7,7; ДИ 95%:1,9-32; $p=0,004$) являлся независимым фактором, статистически значимо повышающим вероятность фрагментации.

Анализ факторов риска R1-резекции

Для определения факторов риска R1-резекции был проведен сох-регрессионный анализ, при проведении которого мы решили изучить влияние таких показателей, как: размер удаляемого новообразования, фиброз подслизистого слоя, локализацию новообразования в толстой кишке, тип распространения опухоли и продолжительность эндоскопической операции. Анализ показал, что лишь размер новообразования более 45 мм, статистически значимо повышал риск R1-резекции (ОШ=6; ДИ 95%:1,2-29; $p=0,02$).

Анализ факторов риска развития посткоагуляционного синдрома

Для выявления факторов, влияющих на развитие посткоагуляционного синдрома, был проведен сох-регрессионный анализ. В качестве факторов риска нами были проанализированы такие показатели, как размер удаляемого новообразования, тип распространения опухоли, факт наличия фиброза подслизистого слоя, потребность в закрытии дефекта стенки кишки и продолжительность эндоскопического вмешательства. В результате проведенного многофакторного анализа, лишь продолжительность операции более 150 мин. (ОШ=5,6; ДИ 95%:1,4-22; $p=0,01$) оказалась независимым фактором, статистически значимо повышающим вероятность развития посткоагуляционного синдрома. По всей видимости имеется прямая корреляция между продолжительностью оперативного вмешательства и интраоперационной травмой. Поэтому продолжительность операции более 150 минут, по данным настоящего исследования может является показателем, косвенно свидетельствующем о трудностях в ходе эндоскопического вмешательства, большей травме стенки кишки, что в совокупности повышало вероятность развития посткоагуляционного синдрома.

Анализ факторов риска наличия подслизистого фиброза

Для определения факторов риска наличия подслизистого фиброза был проведен сох-регрессионный анализ, при проведении которого для выявления факторов риска наличия фиброза мы изучили влияние таких признаков, как размер удаляемого новообразования, локализация в толстой кишке, тип капиллярного рисунка по Y.Sano, наличие биопсии из опухоли в анамнезе, тип распространения опухоли. В результате проведенного многофакторного анализа было установлено, что лишь размер новообразования более 40 мм оказался единственным фактором риска наличия фиброза в основании опухоли (ОШ=3,4; ДИ 95%:1,3-8,9; p=0,01).

Отдаленные результаты в группах

При анализе отдаленных результатов эндоскопического лечения больных с крупными доброкачественными новообразованиями толстой кишки, нами была изучена частота местных рецидивов опухоли в группах.

Анализ отдаленных результатов был произведен у 50 (92,6%) из 54 больных в основной и у 52 (91,2%) из 57 пациентов контрольной группы.

Медиана наблюдения за пациентами в основной и контрольной группе составила 6,5 (6; 8) и 7(6;9) месяцев, соответственно (p=0,6).

Локальные рецидивы были отмечены у 2 (4%) из 50 и 2(3,9%) из 52 больных в основной и контрольной группе, соответственно (p=0,9).

У 4 (7,4%) больных основной и 8 (14%) пациентов контрольной группы граница резекции проходила менее, чем в 1 мм от края опухоли, что в протоколе патоморфологического исследования обозначалось индексом "R1". При медиане наблюдения за ними в 7(6;9) месяцев, эндоскопических признаков рецидива опухоли не было выявлено ни в одном случае.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные нами систематический обзор литературы и мета-анализ показали, что использование метода тоннельной диссекции при удалении доброкачественных новообразований более 20 мм, позволяет получить операционный препарат лучшего качества, по сравнению с классическим методом подслизистой диссекции, поскольку вероятность выполнения en bloc и R0-резекции в группе ESTD статистически значимо выше (ОШ=16,06; 95% ДИ=4,95-52,11; $p<0,0001$) и (ОШ=3,28; 95% ДИ=1,30-8,32; $p=0,01$), соответственно. При этом продолжительность операции при использовании данного метода статистически значимо меньше, в среднем на 19 мин. (РС=-19,1; 95% ДИ=-33,89-4,45; $p=0,01$), равно как меньше и вероятность перфорации кишечной стенки (ОШ=0,35; 95% ДИ=0,15-0,83; $p=0,02$).

2. Анализ непосредственных результатов применения методов тоннельной и классической подслизистой диссекции показал, что метод ESTD при удалении доброкачественных новообразований толстой кишки более 30 мм в максимальном измерении является столь же безопасным, как и метод ESD, поскольку отсутствуют статистически значимые различия в частоте послеоперационных осложнений – 15,6% и 14,8% случаев в основной и контрольной группах, соответственно ($p=0,7$). Статистически значимых различий по продолжительности операции ($p=0,5$), послеоперационному койко-дню ($p=0,6$), частоте конверсии ($p=0,3$), между группами нет.

3. Частота удаления новообразований толстой кишки единым блоком при использовании метода ESTD, по сравнению с ESD, оказалась статистически значимо выше – 98,2% и 84,2% наблюдений, соответственно ($p=0,01$). Достичь негативных границ резекции, по данным патоморфологического исследования, удалось в 90,7% и 68,4% случаях в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,003$).

4. Проведенный сох-регрессионный анализ показал, что фиброз подслизистого слоя (ОШ=22; ДИ 95%=2,6-200,2; $p=0,01$) является единственным независимым фактором риска фрагментации опухоли при удалении ее методом подслизистой диссекции. Анализ факторов риска R1-резекции выявил, что только размер удаляемого новообразования более 45 мм статистически значимо повышал вероятность ее развития (ОШ=6; ДИ 95%=1,2-29; $p=0,02$). При регрессионном анализе факторов, влияющих на посткоагуляционный синдром оказалось, что продолжительность операции более 150 мин., является независимым фактором, повышающим вероятность развития этого синдрома.

5. Частота рецидивов опухоли после удаления ее при помощи эндоскопической подслизистой диссекции в основной и контрольной группе статистически значимо не различалась, составив 4% и 3,9%, соответственно ($p=0,9$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При возможности эндоскопического удаления новообразований толстой кишки более 30 мм, рекомендовано применение ESTD, поскольку качество операционного препарата при использовании данного метода выше, чем при выполнении операции классическим методом подслизистой диссекции.

2. При наличии выраженного фиброза подслизистого слоя (F2) во время выполнения подслизистой диссекции у больных с новообразованиями толстой кишки целесообразно отказаться от продолжения эндоскопического вмешательства в случае невозможности дифференцировать мышечный слой.

3. Проведение эндоскопического контроля в послеоперационном периоде после удаления опухоли толстой кишки необходимо, поскольку удаление опухоли единым блоком, достижение негативных границ резекции не гарантируют отсутствие локального рецидива новообразования.

4. При эндоскопическом удалении рецидива новообразования толстой кишки, возникшего после эндоскопической подслизистой диссекции, предпочтение также следует отдавать эндоскопическим методам удаления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КРР – колоректальный рак

ОШ – отношение шансов

ПС – посткоагуляционный синдром

САТК – семейный аденоматоз толстой кишки

EMR – англ. – endoscopic mucosal resection, эндоскопическая мукозэктомия

ESD – англ. – endoscopic submucosal dissection, эндоскопическая подслизистая диссекция

ESTD – англ. – endoscopic submucosal tunnel dissection, эндоскопическая подслизистая тоннельная диссекция

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Югай, О.М. Сравнение тоннельного и классического метода эндоскопической подслизистой диссекции при эпителиальных опухолях толстой кишки (систематический обзор и мета-анализ) / О.М. Югай, Д.А. Мтвралашвили, В.В. Веселов, Ю.Е. Ваганов, О.А. Майновская, А.А. Ликутков, М.А. Нагудов, С.В. Чернышов // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 2(72). – С. 39-52. – doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-39-52.

2. Югай, О.М. Тоннельная эндоскопическая подслизистая диссекция гигантской аденомы слепой кишки (клиническое наблюдение) / О.М. Югай, Д.А. Мтвралашвили, А.А. Ликутков, Ю.Е. Ваганов // Колопроктология. – 2021. – Т. 20, № 1(75). – С. 41-45. – doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-41-45.

3. Хомяков, Е.А. Эффективность и факторы риска эндоскопической диссекции в подслизистом слое при опухолях правых отделов толстой кишки / Е.А. Хомяков, Д.А. Мтвралашвили, Ю.Е. Ваганов, С.В. Чернышов, О.М. Югай, Т.В. Качанова // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 4. – С. 29-35. – doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-29-35.

4. Ликутков, А.А. Факторы, лимитирующие выполнение подслизистой диссекции в толстой кишке / А.А. Ликутков, Д.А. Мтвралашвили, М.А. Нагудов, О.М. Югай, Ю.Е. Ваганов, С.В. Чернышов, О.А. Майновская // Колопроктология. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 50-56. – doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-50-56.

5. Югай, О.М. Тоннельная эндоскопическая диссекция при лечении крупных доброкачественных опухолей толстой кишки. Непосредственные результаты / О.М. Югай, В.В. Веселов, Д.А. Мтвралашвили, А.А. Ликутков, Э.У. Абдулжалиева, О.А. Майновская, С.В. Чернышов, О.И. Сушков // Колопроктология. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 105-113. – doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-2-105-113.