

Топоркова Ольга Сергеевна

**«ХОЛОДНАЯ» ПЕТЛЕВАЯ ЭКСЦИЗИЯ
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

3.1.9 - Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021 г.

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

Научный руководитель:

Чернышов Станислав Викторович - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Нечипай Андрей Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой последипломного образования врачей Департамента профессионального образования централизованных вспомогательных подразделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Пирогов Сергей Сергеевич - доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в 14:00 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 Адиля, 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 Адиля, дом 2.) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Во всем мире отмечается неуклонное прогрессирующее увеличение заболеваемости раком толстой кишки, что делает эту проблему весьма актуальной. Классическим путем канцерогенеза является злокачественная трансформация аденомы, так называемый механизм аденома-карцинома. До 85% случаев рака толстой кишки развиваются по этому пути (Фёдоров В.Д., 1985; Vogelstein B. et al., 1988).

Развитие и непрерывное совершенствование видеоскопических технологий, направленных на улучшение как диагностических, так и оперативных вмешательств, позволяет вовремя выявлять новообразования толстой кишки и, при необходимости, удалять их, тем самым приводя к уменьшению заболеваемости КРР и смертности от данного заболевания. Эндоскопическое удаление эпителиальных образований толстой кишки методикой электроэксцизии, как известно, является золотым стандартом. Однако, данный способ несет в себе риск развития послеоперационных осложнений (кровотечение, перфорация, посткоагуляционный синдром) (Адлер Дуглас Г., 2016; Fyock C.J. et al., 2010). В связи с этим, большой интерес уделяется внедрению в практику альтернативного способа эндоскопического удаления образований толстой кишки – методике «холодной» эксцизии.

Степень разработанности темы исследования. Первые поисковые исследования об удалении полипов без использования электрокоагуляции появились еще в 1980-х годах (Woods A. et al, 1989). По результатам ряда проведенных исследований, данная методика представляется не менее эффективной и более безопасной при удалении образований размерами менее 1,0 см в диаметре (Иванова Е.В., 2020; Horiuchi A. et al., 2014; Ichise A. et al., 2011; Kim J.S. et al., 2015; Repici A. et al., 2012; Tappero G. et al., 1992). Тем не менее, несмотря на имеющиеся исследования, посвященные изучению данного способа полипэктомии, остаются открытыми вопросы, касающиеся целесообразности проведения лифтинга образований в ходе эндоскопической полипэктомии. радикальности удаления образований методикой «холодной» эксцизии, а также частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений после эндоскопической полипэктомии методикой «холодной» эксцизии в сравнении с электроэксцизией, в связи с чем, с сентября 2019 г. по сентябрь 2020 г. в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) было инициировано и проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности удаления эпителиальных образований толстой кишки методиками «холодной» эксцизии и электроэксцизии.

Цель исследования

Улучшение результатов эндоскопического лечения больных с эпителиальными образованиями толстой кишки.

Задачи исследования

1. Выполнить систематический обзор и метаанализ литературных данных сравнения методик «холодной» эксцизии и электроэксцизии у пациентов с эпителиальными образованиями толстой кишки.
2. Оценить безопасность удаления эпителиальных образований толстой кишки «холодной» петлей и при помощи электроэксцизии.
3. Оценить частоту извлечения операционных препаратов после «холодной» полипэктомии и электроэксцизии, а также определить частоту выполнения R0 резекции.
4. На основании патоморфологического исследования операционных препаратов идентифицировать факторы риска фрагментации и позитивного края резекции при полипэктомии «холодной» петлей и путем электроэксцизии.

Научная новизна

Проведен метаанализ исследований, посвященных сравнению методик «холодной» полипэктомии и эндоскопической электроэксцизии, результаты которого показали, что удаление полипов методикой электроэксцизии приводит к статистически значимому повышению частоты интраоперационного кровотечения в сравнении с «холодной» полипэктомией – ОШ: 2,09; 95% ДИ 1,17-3,73, $p=0,01$.

Впервые в нашей стране в процессе проспективного рандомизированного исследования проведен сравнительный анализ непосредственных результатов лечения пациентов с эпителиальными образованиями толстой кишки при помощи методик «холодной» эксцизии и электроэксцизии. Проанализирована частота возникновения послеоперационных осложнений после эндоскопической полипэктомии и проведен их факторный анализ, который установил, что отсутствие выполнения лифтинга образований статистически значимо повышает риск возникновения послеоперационных осложнений (ОШ: 15,3, 95% ДИ 1,9-125,6, $p=0,01$).

Анализ частоты послеоперационных осложнений после эндоскопической эксцизии эпителиальных образований показал, что постполипэктомический синдром статистически значимо чаще возникал после удаления полипов методикой электроэксцизии в сравнении с «холодной» эксцизией, $p=0,003$.

На основании результатов патоморфологического исследования операционных препаратов после эндоскопической полипэктомии изучена частота R0, R1 и R_x резекции. Показано, что единственным статистически значимым фактором риска фрагментации и позитивного края резекции является размер полипов, $p=0,007$. При помощи построения ROC-кривой с определением точки отсечения, был установлен размер эпителиальных образований ≤ 4 мм, при котором возрастает риск получения фрагментации (ОШ: 2,43; 95% ДИ 1,26-4,69, $p=0,007$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Внедрение методики «холодной» эксцизии в рутинную клиническую практику эндоскопических отделений позволит улучшить результаты лечения больных с эпителиальными образованиями толстой кишки путем снижения частоты возникновения послеоперационных осложнений.

Установлено, что отсутствие выполнения лифтинга эпителиальных образований в ходе эндоскопической электроэксцизии является фактором риска развития послеоперационных осложнений (ОШ: 15,3, 95% ДИ 1,9-125,6, $p=0,01$).

Удаление полипов толстой кишки путем «холодной» эксцизии и электроэксцизии размерами ≤ 4 мм в диаметре повышает риск получения R_x резекции (ОШ: 2,43; 95% ДИ 1,26-4,69, $p=0,007$).

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде проспективного рандомизированного сравнительного исследования. В рамках работы проведен систематический обзор литературы и метаанализ данных, в ходе которого были проанализированы все доступные публикации по данной методике. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В работе применены современные статистические методики обработки и интерпретации информации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. «Холодная» эксцизия является более безопасной методикой удаления эпителиальных образований толстой кишки до 10 мм в диаметре по сравнению с электроэксцизией. Частота интраоперационного кровотечения при «холодной» эксцизии

составляет 1,5%, при электроэксцизии – 3,1%. Послеоперационные осложнения не возникли ни у одного больного после «холодной» полипэктомии, в то время как их частота после электроэксцизии составила 12/80 (15%).

2. Невыполнение лифтинга при эндоскопической электроэксцизии является статистически значимым фактором риска развития послеоперационных осложнений (ОШ: 15,3, 95% ДИ 1,9-125,6, $p=0,01$).

3. Эндоскопическое удаление образований размерами ≤ 4 мм в диаметре является статистически значимым фактором риска получения фрагментации и позитивного края резекции (ОШ: 2,43; 95% ДИ 1,26-4,69, $p=0,007$).

4. Частота возникновения постполипэктомического синдрома статистически значимо ниже при удалении эпителиальных образований методикой «холодной» эксцизии, $p=0,003$.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов медицинской статистики. Различия считались статистически достоверными при значении $p<0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в работе, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Основные положения работы доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Российский колопроктологический форум» (г. Самара, 10-12 октября 2019г.).

По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы в журналах, рекомендуемых ВАК для размещения материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Апробация работы состоялась 25.02.2021 года на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) 29.11.2018 г.

Личный вклад автора

Соискателем выполнен систематический обзор и метаанализ данных литературы по исследуемой теме. Автором лично разработан дизайн исследования, рандомизированы

пациенты, вошедшие в исследование. Выполнялось удаление эпителиальных образований обеими методиками в рамках исследования. Также диссертантом произведено обследование пациентов, включенных в исследование: изучены анамнестические и демографические данные, проанализированы результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Кроме того, автором осуществлен статистический анализ полученных данных, изложены практические рекомендации по результатам исследования.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности «Хирургия»

Область диссертационного исследования включает изучение непосредственных результатов лечения пациентов с эпителиальными образованиями толстой кишки методиками «холодной» эксцизии и электроэксцизии, что соответствует п.4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» Паспорта специальности 3.1.9. – Хирургия. Также в исследовании был выполнен поиск независимых факторов риска развития послеоперационных осложнений в области хирургического вмешательства при эндоскопической полипэктомии, что соответствует п.1 «Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний» Паспорта специальности 3.1.9 - Хирургия.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу отделения эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также в работу эндоскопического отделения Городской клинической больницы им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 120 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2016 для Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 14 таблиц, иллюстрирована 31 рисунком, указатель литературы содержит 130 источников, из которых – 23 отечественные публикации и 107 – зарубежные.

Содержание работы

Систематический обзор данных литературы и метаанализ сравнения методик «холодной» полипэктомии и эндоскопической электроэксцизии

Систематический обзор данных литературы и метаанализ выполнены в соответствии с рекомендациями the preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses check list (PRISMA) (Liberati A., 2009). Поиск проводился в электронных базах Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library, Elibrary с ограничениями по дате публикаций исследований с 2014 г. по 2019 г. и окончился 11.03.2019 г. Поисковый запрос включал в себя следующие термины: «hot snare polypectomy» OR «hot snare» OR «conventional polypectomy» OR «conventional polypectomy snare» OR «standard polypectomy» OR «EMR» OR «endoscopic mucosal resection» AND «cold snare» OR «cold polypectomy» OR «cold polypectomy techniques» OR «cold resection» OR «cold EMR» OR «cold endoscopic mucosal resection». Критериями включения в метаанализ были проспективные рандомизированные исследования на английском языке, посвященные сравнению эффективности и безопасности методик «холодной» эксцизии и электроэксцизии. Статистическая обработка данных при непосредственном сравнении методик проводилась в программе Review Manager 5.3.

После составления поискового запроса в базах Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library найдено 425 исследований. Отдельно произведен запрос в электронной библиотеке Elibrary, по результатам которого найдено еще 2 статьи. Всего по теме исследования найдено 427 публикаций. При скрининге названий публикаций и абстрактов отобрано 39 исследований, посвященных методикам «холодной» эксцизии и электроэксцизии. На следующем этапе были исключены абстракты – 17 публикаций и метаанализы (3). Далее при скрининге 19 полнотекстовых публикаций были исключены статьи не на английском языке (1), ретроспективные исследования (5), исследования, посвященные только методике «холодной» полипэктомии (3), клинические рекомендации (2), дополнение к одной из статей (1), исследования, посвященные отдаленным результатам полипэктомий (1), исследование у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (1). Таким образом, в анализ включено 5 клинических проспективных рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности методик «холодной» полипэктомии и электроэксцизии с общим количеством пациентов 1163, полипов – 1594 (Табл. 1).

Таблица 1. Характеристика исследований, оценивающих эффективность методик удаления эпителиальных образований толстой кишки.

Авторы	Общее количество полипов (n)	CSP количество полипов (n)	HSP количество полипов (n)	Размер полипов, мм	Средний размер полипов	Средний размер полипов, mean±SD	Средний размер полипов, mean±SD	Средний размер полипов, mean±SD	Общее время операции, мин	Специфическое время операции	Специфическое время операции	CSP тип петли	HSP тип петли
V. Gomez et al.	57	21	18	<6	3,6	НД	НД	НД	25	НД	НД	Captiflex oval-flexible11 mm, Boston Scientific	Captiflex oval-flexible11 mm, Boston Scientific
T. Kawamura et al.	796	341	346	4-9	5,4	НД	НД	НД	НД	60	83	Captivator II (диаметрическая)	Captivator II (диаметрическая)
V. Papastergiou et al.	164	83	81	6-9	8,2±1,5	НД	НД	НД	НД	НД	НД	SnareMaster(Olympus),Acusnare (Cook Medical),Captivator-II snare (Boston Scientific) 10-15 мм, Exacto 9 mm (US Endoscopy) мм	SnareMaster(Olympus),Acusnare (Cook Medical),Captivator-II snare (Boston Scientific) 10-15 мм
S. Suzuki et al.	52	25	27	≤10	НД	5,8±1,7	5,6±1,8	НД	НД	НД	НД	Captivator II , 10 мм, Boston Scientific	Captivator II , 10мм, Boston Scientific
Q. Zhang et al.	525	267	258	6-9	7,6±1,4	7,4±1,4	7,7±1,5	НД	НД	4,7±3,4	5,5 ±2,7	SnareMaster10mm, Olympus Medical	SnareMaster 10mm, Olympus Medical

Результаты метаанализа и систематического обзора

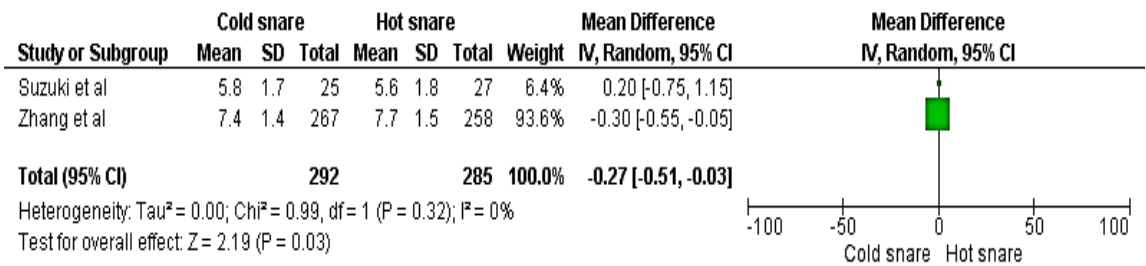


Рисунок 1. Средний размер полипов.

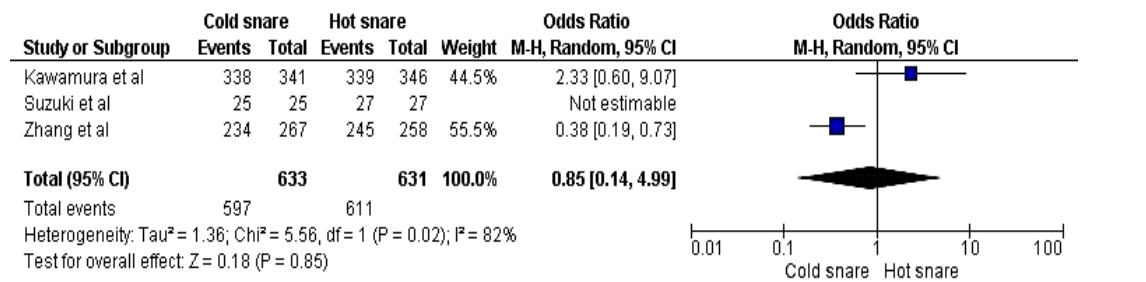


Рисунок 2. Частота удаления образований единым блоком.

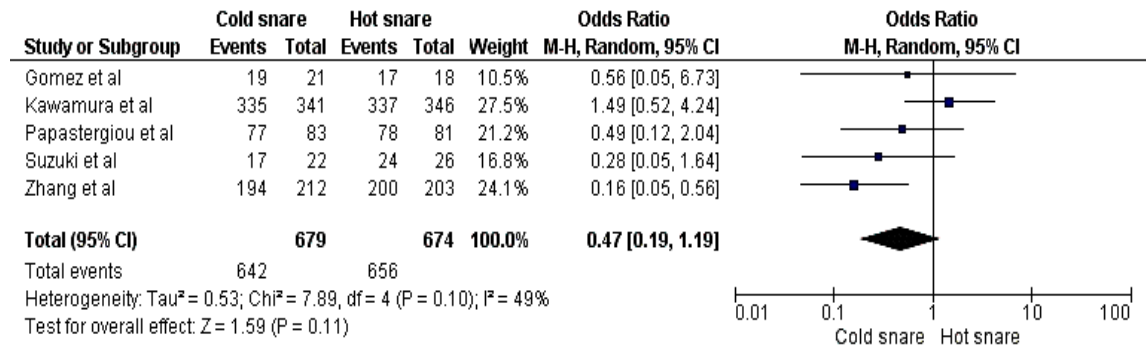


Рисунок 3. Частота R0 резекции.

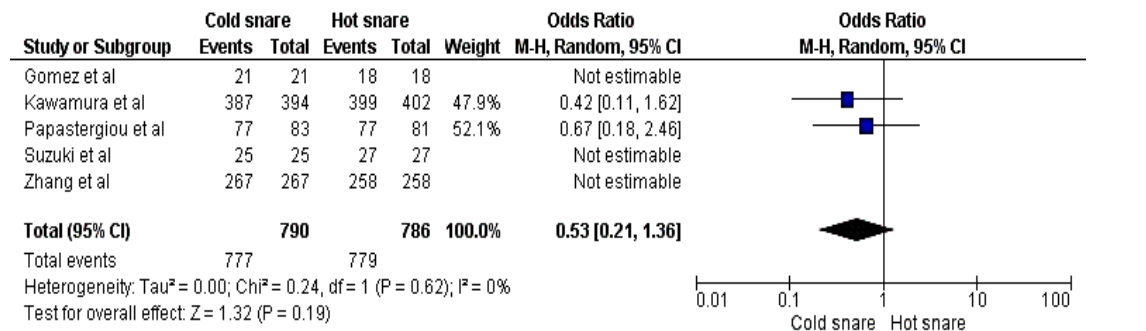


Рисунок 4. Частота извлечения полипов.

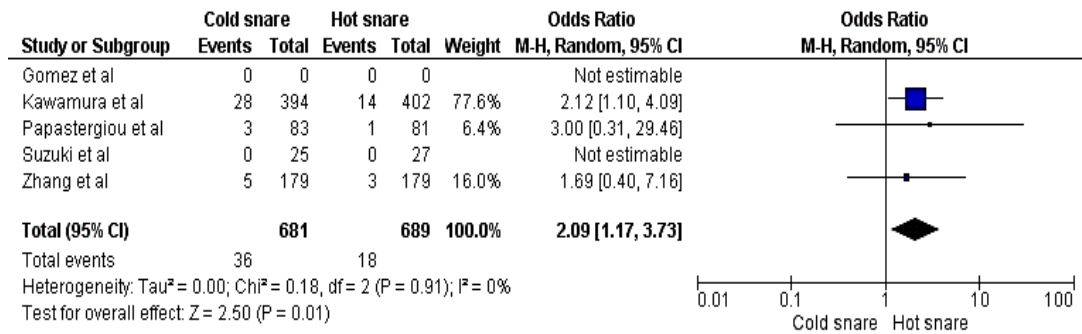


Рисунок 5. Частота интраоперационных кровотечений.

При выполнении метаанализа данных было выявлено, что статистически значимых различий в показателях R0 резекции, извлечения полипов, а также частоте удаления полипов en-bloc получено не было. Отмечено, что удаление полипов методикой электроэксцизии приводило к статистически значимому повышению интраоперационного кровотечения в сравнении с «холодной» полипэктомией ($p=0,01$). Таким образом, стандартная полипэктомия не превосходит по эффективности «холодную» петлевую резекцию полипов менее 1,0 см в диаметре, более того, удаление эпителиальных образований без электровоздействия обеспечивает большую безопасность, снижая риск возникновения интраоперационного кровотечения.

Качество включенных в метаанализ исследований оценивалось в соответствии со стандартизированным списком риска системной ошибки (Cochrane risk of bias checklist). При оценке качества включенных в метаанализ исследований были выявлены недостатки в виде неполного изложения полученных результатов, которые могли быть причиной смещения результатов. Более того, имеются вопросы, касающиеся методического усовершенствования «холодной» полипэктомии, а именно, необходимости проведения подслизистой инъекции с целью лифтинга образования, облегчающего его удаление, и повышающего безопасность удаления эпителиальных образований, расположенных в ободочной кишке. Также, остаются спорными вопросы изучения частоты извлечения операционных препаратов и их качества с определением границ резекции, анализа факторов риска фрагментации новообразований после «холодной» эксцизии и электроэксцизии, что требует проведения сравнительного анализа.

В связи с этим, на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России была проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности удаления эпителиальных образований толстой кишки методиками «холодной» эксцизии и электроэксцизии.

Материалы и методы

В период с сентября 2019 года по сентябрь 2020 года в «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в исследование было включено 160 больных (87 женщин и 73 мужчин). В качестве первичной точки исследования была выбрана частота R0 резекции, которая по данным литературы при удалении новообразований методикой «холодной» эксцизии составляет 90%, при электроэксцизии – 73%. При 80% мощности исследования, 95% доверительном интервале, ожидаемой величине эффекта 17%, произведен расчет размера выборки – 160 пациентов (80 в каждой из групп). Все пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от методики удаления образований толстой кишки: 80 пациентам (38 - 47,5% мужчин и 42 - 52,5% женщин) была выполнена полипэктомия 132 эпителиальных образований методикой «холодной» эксцизии, 80 пациентам (35 - 43,8% мужчин и 45 - 56,2% женщин) было удалено 129 образований методикой электроэксцизии. По этому параметру группы были сопоставимы, $p=0,7$. Критериями включения в исследование были пациенты старше 18 лет с эпителиальными образованиями толстой кишки размерами ≤ 10 мм, на широких основаниях (Рис. 6).



Рисунок 6. Блок-схема дизайна исследования.

Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов. В группе «холодной» эксцизии медиана (Me, min-max) возраста больных составила 62,1 года (56 – 70 лет), в группе электроэксцизии – 63 года (56 – 70 лет), $p = 0,9$. Также, в обеих группах не отмечалось значимых различий в количестве сопутствующих заболеваний у пациентов: в группе «холодной» эксцизии сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 67 (83,7%) больных, в группе электроэксцизии – у 74 (92,5%) больных, $p=0,08$.

В обеих группах пациентам проводилась предоперационная подготовка толстой кишки сульфатсодержащими препаратами или на основе полиэтиленгликоля по одноэтапной или двухэтапной схемам с обязательным соблюдением двухдневной белковой диеты с последующей оценкой качества подготовки толстой кишки по Бостонской шкале (BBPS) (Calderwood A.H. et al., 2010). При подготовке пациентов к операции в обеих группах чаще соблюдалась двухэтапная схема подготовки (Табл. 2)

Таблица 2.

Подготовка толстой кишки к эндоскопической полипэктомии

Схема подготовки	«Холодная» эксцизия n=80	Электроэксцизия n=80	p
Одноэтапная	25 (31%)	31 (38%)	0,4
Двухэтапная	55 (69%)	49 (62%)	0,4

Вне зависимости от методики удаления, большинство операций было проведено без анестезиологического пособия (в группе «холодной» эксцизии - 72 операции (90%), в группе электроэксцизии – 75 операций (93,7%), без статистически значимых различий между группами, $p=0,6$.

При колоноскопии, предшествующей полипэктомии, учитывались размеры и локализация эпителиальных образований, их макроскопическое строение по Парижской классификации, оценка ямочного и микроваскулярного рисунков проводилась по классификациям Kudo S. и Sano Y. (Kashida H. et al., 2006; Kudo S. et al., 2001; Sano Y. et al., 2009). Для характеристики микрорельефа зубчатых образований использовалась классификация Kimura T. (Kimura T. et al., 2012). Характеристика полипов согласно эндоскопическим классификациям представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Распределение эпителиальных образований в зависимости от типа классификации

Эндоскопическая классификация		«Холодная» эксцизия (n=132)	Электроэксцизия (n=129)	p
Парижская классификация	0-Is	91 (68,9%)	86 (66,7%)	0,7
	0-IIa	41 (31,1%)	43 (33,3%)	0,7
NICE	1	14 (10,6%)	28 (21,7%)	0,02
	2	118 (89,4%)	101 (78,3%)	0,02
Kudo S Kimura T	III _s	44 (33,3%)	22 (17,1%)	0,003
	III _L	74 (56,1%)	78 (60,5%)	0,5
	IV	-	1 (0,8%)	0,3
	II-O	13 (9,8%)	19 (14,7%)	0,2
Капилляры в виде изогнутых линий		1 (0,8%)	9 (6,9%)	0,01
Sano Y	I	14 (10,6%)	29 (22,5%)	0,01
	II	118 (89,4%)	100 (77,5%)	0,01

Результаты исследования

Непосредственные результаты выполнения эксцизии эпителиальных образований толстой кишки

По количеству удаленных образований группы были сопоставимы: 132 - в группе «холодной» полипэктомии и 129 - в группе электроэксцизии, $p=0,9$. Статистически значимых различий по локализации выявленных образований в сравниваемых группах не было отмечено ($p>0,05$). Преимущественно, эпителиальные образования выявлялись в проксимальных отделах толстой кишки: 78/132 (59,1%) образований в группе «холодной» эксцизии и 79/129 (61,2%) - в группе электроэксцизии.

Средний размер ($M\pm SD$) полипов в группе «холодной» эксцизии составил 6 ± 3 мм, в группе электроэксцизии - 8 ± 2 мм, различия между группами статистически незначимы, $p=0,08$.

Для удаления эпителиальных образований методикой электроэксцизии потребовалось значительно больше времени в сравнении с методикой «холодной» эксцизии ($p=0,0001$). Медиана (квартили) времени выполнения «холодной» полипэктомии составила 1,2 мин (0,6;2,4). Медиана продолжительности электроэксцизии – 3,0 мин (1,6;4,7).

Для профилактики возникновения перфорации стенки кишки при неполипозном характере образований, а также при локализации его в правых отделах толстой кишки по усмотрению оперирующего эндоскописта выполнялась подслизистая инъекция в основания удаляемых образований раствора гелофузина с 0,4% индигокармином в количестве 5-15 мл. В группе, где выполнялась электроэксцизия полипов, вследствие большего риска перфорации стенки кишки из-за использования электрического тока, подслизистая инъекция применялась значительно чаще – 61/129 (47,3%), чем в основной группе – 10/132 (7,8%), различия статистически значимы, $p=0,001$.

При обширных дефектах слизистой оболочки или при развитии интраоперационного кровотечения после удаления образований, производилось клипирование или орошение раневой поверхности гемостатическими растворами в профилактических или лечебных целях (Табл. 4).

Таблица 4.

Профилактика кровотечения при эндоскопической полипэктомии

Параметр	«Холодная» эксцизия (n=132)	Электроэксцизия (n=129)	p
Клипирование	5/132 (3,8%)	26/129 (20,1%)	0,001
Количество клипс	5/132 (3,8%)	33/129 (25,6%)	0,001
Коагуляция	-	2/129 (1,6%)	0,5

Анализ интраоперационных осложнений при выполнении эндоскопической полипэктомии эпителиальных образований толстой кишки

При анализе интраоперационных осложнений в ходе выполнения эндоскопической полипэктомии обеими методиками, было выявлено, что в обеих группах осложнения были

представлены кровотечением. В группе «холодной» эксцизии интраоперационное кровотечение развилось после удаления 2/132 (1,5%) полипов у двух больных, в группе электроэксцизии – кровотечение развилось после удаления 4/129 (3,1%) полипов у четырех больных, без статистически значимых различий, $p=0,06$. В обеих группах при развитии интраоперационного кровотечения был осуществлен эндоскопический гемостаз: двум пациентам в группе «холодной» эксцизии было произведено орошение раневой поверхности гемостатическим раствором «Гемоблок». Клипирование (в трех случаях) и коагуляция (у одного больного) кровоточащего сосуда выполнялись только при эндоскопической электроэксцизии эпителиальных образований (Табл. 5).

Таблица 5.

Методы остановки интраоперационного кровотечения при эндоскопической
полипэктомии

Метод остановки кровотечения	«Холодная» эксцизия (n=132)	Электроэксцизия (n=129)	P*
Орошение гемостатическим раствором «Гемоблок»	2/132 (1,5%)	-	0,5
Клипирование	-	3/129 (2,3%)	0,1
Коагуляция кровоточащего сосуда	-	1/129 (0,8%)	0,5

* Fisher's exact test

**Анализ послеоперационных осложнений после эндоскопической полипэктомии
эпителиальных образований толстой кишки**

Послеоперационные осложнения у пациентов после эндоскопического удаления эпителиальных образований оценивались в сроки до 30 дней. Постполипэктомическое кровотечение и перфорация рассчитывались на количество удаленных образований. Оценка

тяжести послеоперационных осложнений была выполнена в соответствии с классификацией Clavien-Dindo (Clavien P.A. et al., 2009).

Ни в одном случае не возникло послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших удаление эпителиальных образований методикой «холодной» эксцизии. Это иллюстрирует, что данная техника удаления является безопасной для больных. Напротив, в группе пациентов, которым выполнялась эндоскопическая электроэксцизия, у 12/80 (15%) больных при удалении 12/129 (9,3%) эпителиальных образований развились послеоперационные осложнения, различия статистически значимы, $p=0,0002$ (Табл. 6).

Таблица 6.

Характер и тяжесть послеоперационных осложнений после эндоскопической полипэктомии

Характер осложнений	Тяжесть осложнений по Clavien-Dindo	«Холодная» эксцизия (n=132)	Электро-эксцизия (n=129)	p*
Постполип-эктомический синдром	I	-	9/129 (7%)	0,003
Кровотечение	IIIa-IIIb	-	2/129 (1,5%)	0,2
Перфорация	IIIb	-	1/129 (0,8%)	0,5
Всего:		-	12/129 (9,3%)	0,0002

* Fisher's exact test

Для выявления факторов риска развития послеоперационных осложнений после эндоскопической электроэксцизии, нами был проведен унивариантный анализ. Было выявлено, что статистически значимым фактором риска, является невыполнение лифтинга образования в ходе полипэктомии (ОШ: 15,3, 95% ДИ: 1,9-125,6; $p=0,01$) (Рис. 7).

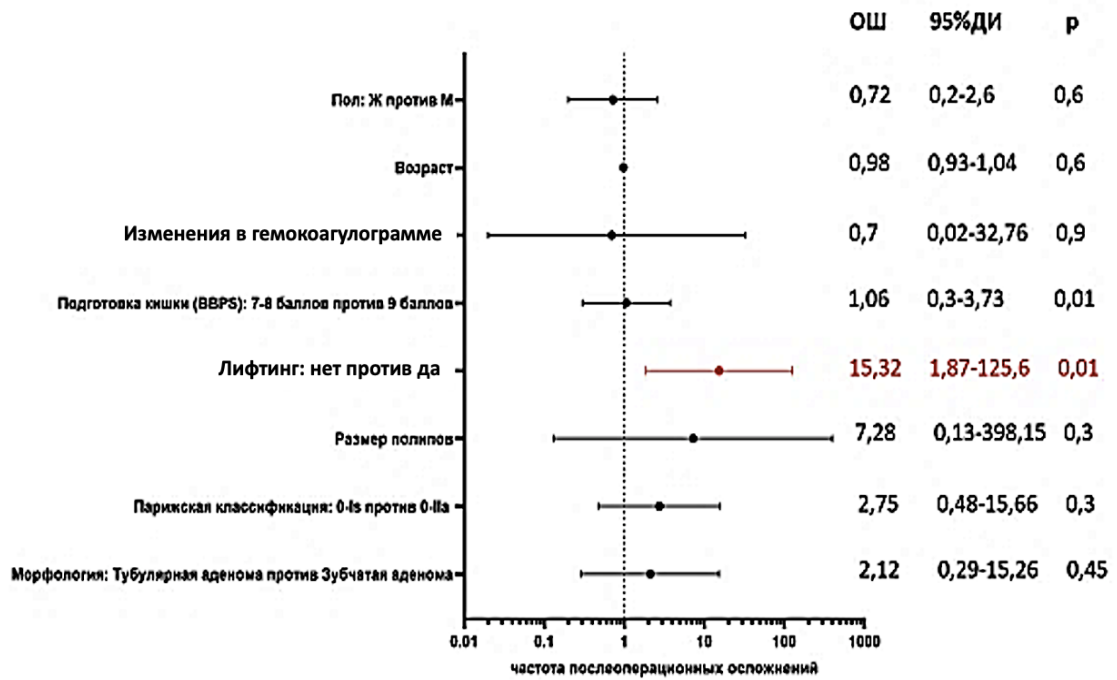


Рисунок 7. Древоидный график унивариантного анализа факторов риска послеоперационных осложнений.

Факторы, ассоциированные с пациентом (пол, возраст, изменения лабораторных показателей гемокоагулограммы), а также качество подготовки кишки к операции и характеристики полипов (размер, тип, морфологическая структура) не оказали статистически значимого влияния на частоту развития послеоперационных осложнений после электроэксцизии.

Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после эндоскопической эксцизии полипов

Патоморфологическое исследование было проведено у всех пациентов, у которых были извлечены операционные препараты. Успех извлечения операционных препаратов превалировал в группе «холодной» эксцизии и составил 126/132 (95,5 %) против 117/129 (90,7 %) в группе электроэксцизии, различия статистически незначимы, p=0,2.

При макроскопической оценке удаленных операционных препаратов отмечено, что частота en-bloc резекции после удаления методикой «холодной» эксцизии составила 107/126 (84,9%), после электроэксцизии – 108/117 (92,3%).

По данным гистологического исследования в большинстве случаев эпителиальные образования были представлены тубулярными аденомами с различной степенью дисплазии эпителия: в группе «холодной» эксцизии - 110/126 (87,3%), в группе электроэксцизии – 85/117 (72,6%), $p=0,005$ (Табл. 7).

Таблица 7.

Гистологическое строение новообразований

Морфологическая структура полипов	«Холодная» эксцизия (n=126)	Электроэксцизия (n=117)	p
Тубулярная аденома со слабой дисплазией	108 (85,7%)	77 (65,8 %)	0,001
Тубулярная аденома с умеренной дисплазией	2 (1,6%)	7 (6%)	0,1
Тубулярная аденома со слабой и очаговой умеренной дисплазией	0	1 (0,85%)	0,9
Тубуло-ворсинчатая аденома со слабой дисплазией	4 (3,2%)	3 (2,6%)	0,9
Тубуло-ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией	2 (1,6%)	1 (0,85%)	0,9
Тубулярная аденома+зубчатая аденома со слабой дисплазией (смешанный полип)	0	1 (0,85%)	0,9
Зубчатая аденома	10 (7,9%)	24 (20,5 %)	0,005
Подслизистая лейомиома	0	1 (0,85%)	0,9
Слизистая аденокарцинома на фоне тубуло-ворсинчатой аденомы	0	1 (0,85%)	0,9
Аденокарцинома G2 на фоне тубулярной аденомы (pT1 Rx)	0	1 (0,85%)	0,9

При микроскопическом исследовании операционных препаратов, отмечено, что в группе «холодной» эксцизии большее количество 68/126 (54%) препаратов были оценены, как R0, с

негативными краями резекции. В группе электроэксцизии также большинство 66/117 (56,4%) вмешательств были признаны R0 резекциями, различия статистически незначимы, $p=0,8$.

Необходимо отметить, что в 33/126 (26,2%) случаях после удаления «холодной» петель и в 38/117 (32,5%) случаях после эндоскопической электроэксцизии оценить границы резекции не представлялось возможным (Rx). С целью изучения факторов риска получения Rx резекции, нами был проведен унивариантный анализ, по результатам которого, значимым фактором риска Rx резекции выявлен размер образования ≤ 4 мм (ОШ: 2,4, 95% ДИ: 1,3-4,7; $p=0,007$) (Рис. 8).

Пол, возраст, ИМТ пациентов статистически значимо не влияли на частоту Rx резекции, $p=0,5$. Более того, выбранная методика удаления эпителиальных образований, качество подготовки толстой кишки, локализация полипов, их тип и морфологическая структура не оказали значимого влияния на получение Rx резекции.

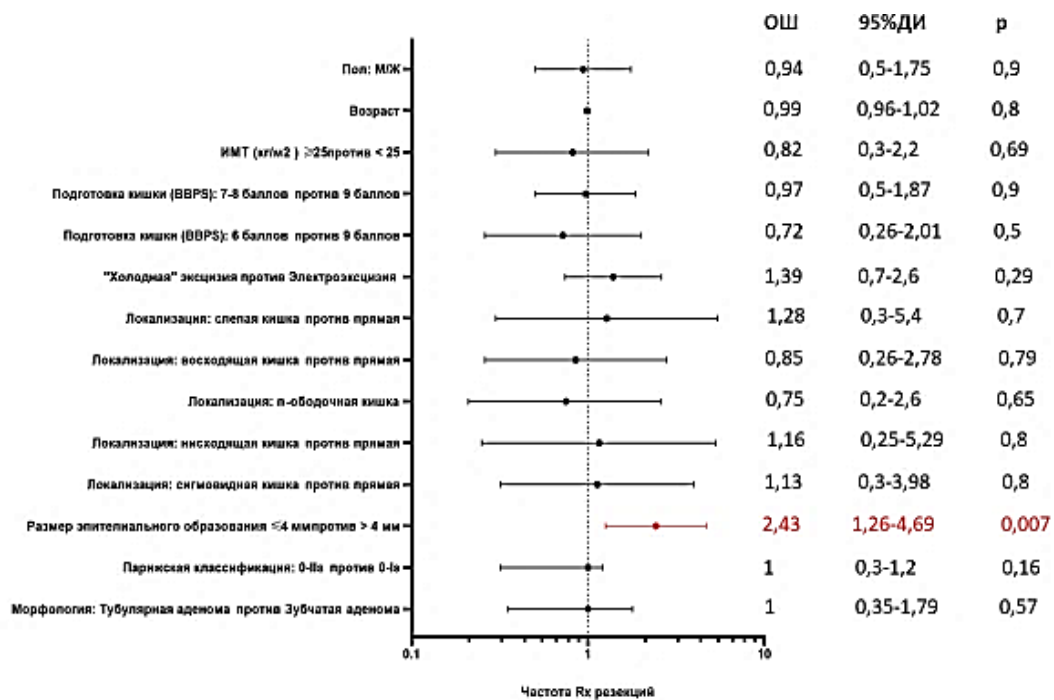


Рисунок 8. Древоидный график унивариантного анализа факторов риска Rx резекции после полипэктомии.

С целью определения точки отсечки в размере удаляемых полипов нами был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). Площадь под кривой (AUC) составила 0,61 ($p=0,01$), что характерно для среднего качества модели анализа данных (Рис. 9). При построении ROC-кривой была выявлена точка отсечения размера эпителиальных образований равная 4 мм.

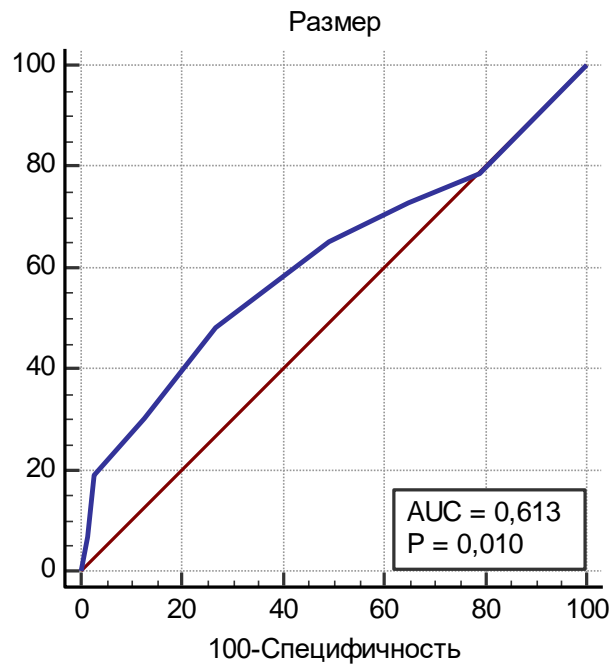


Рисунок 9. ROC-кривая зависимости между размером эпителиальных образований и частотой Rx резекции. Площадь под кривой 0,61. Точка отсечения 4 мм.

Таким образом, шанс получения Rx резекции при удалении эпителиальных образований размерами ≤ 4 мм в 2,43 раза выше, чем при удалении образований размерами > 4 мм (ОШ:2,43; 95% ДИ 1,26-4,69, $p=0,007$). По всей видимости, это обстоятельство отражает техническую сторону эндоскопической эксцизии, когда при маленьких полипах (≤ 4 мм) появляются сложности с адекватным «накидыванием» эндоскопической петли.

Таким образом, в результате проведенного нами рандомизированного исследования, выявлено, что фактором риска развития послеоперационных осложнений после эндоскопической полипэктомии методикой электроэксцизии является отсутствие выполнения лифтинга удаляемого эпителиального образования ($p=0,01$). Также, при анализе качества послеоперационных препаратов после эндоскопической полипэктомии методиками «холодной» эксцизии и электроэксцизии, было установлено, что единственным значимым фактором риска получения Rx резекции, является размер эпителиального образования ≤ 4 мм ($p=0,007$).

Выводы

1. Систематический обзор литературы и метаанализ показал, что частота развития интраоперационного кровотечения статистически значимо выше при удалении эпителиальных образований толстой кишки методикой электроэксцизии в сравнении с «холодной» эксцизией, $p=0,01$. Показатели R0 резекции, частоты извлечения операционных препаратов, en-bloc удаления полипов статистически значимо не различаются между группами.

2. «Холодная» полипэктомия – безопасный метод. Ни у одного из пациентов, перенесших удаление эпителиальных образований с использованием методики «холодной» полипэктомии не возникло осложнений после операции в сравнении с петлевой электроэксцизией, при которой частота послеоперационных осложнений составила 15% ($p=0,0002$). Статистически значимым фактором, влияющим на развитие послеоперационных осложнений после эндоскопической полипэктомии методикой электроэксцизии является невыполнение лифтинга эпителиальных образований (ОШ: 15,3, 95% ДИ 1,9-125,6, $p=0,01$).

3. Частота извлечения операционных препаратов в группе «холодной» эксцизии составила 95,5% (126/132), в группе электроэксцизии - 90,7% (117/129), $p=0,2$. При патоморфологическом исследовании операционных препаратов в группе «холодной» эксцизии 68/126 (54%) оценены, как R0 резекции, 25/126 (19,8%) – R1 резекции, 33/126 (26,2%) – Rх. В группе электроэксцизии 66/117 (56,4%) препаратов признаны R0 резекциями, 13/117 (11,1%) – R1 и 38/117 (32,5%) - Rх резекциями, различия между группами в показателях R0, Rх и R1 резекциях статистически незначимы, $p=0,8$; 0,4; 0,09, соответственно.

4. При унивариантном анализе факторов риска получения R1 и Rх резекции после «холодной» эксцизии и электроэксцизии, установлено, что единственным статистически значимым фактором риска является размер эпителиальных образований ≤ 4 мм (ОШ: 2,4, 95% ДИ 1,3-4,7, $p=0,007$).

Практические рекомендации

1. «Холодная» эксцизия более предпочтительна при полипах размерами до 10 мм на широких основаниях в связи с ее безопасностью и меньшей длительностью вмешательства в сравнении с электроэксцизией.
2. При эндоскопической полипэктомии методикой электроэксцизии целесообразно выполнять лифтинг эпителиальных образований во избежание развития осложнений в послеоперационном периоде.
3. После удаления эпителиальных образований толстой кишки размерами ≤ 4 мм необходимо скрупулезно осматривать края раневого дефекта для снижения риска получения R1 и R_x резекции.

Список используемых сокращений

КРР – колоректальный рак

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ОШ – отношение шансов

AUC – англ. area under curve – площадь под кривой

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Озерова О.С. ««Холодная» петлевая эксцизия плоских эпителиальных образований толстой кишки (обзор литературы)» / О.С. Озерова, В.В. Веселов, С.В. Чернышов // Колопроктология, 2019. - №1 (67). – с. 112-118.
2. Галяев, А.В. «Новое средство для подготовки толстой кишки к эндоскопическим исследованиям – таблетированный препарат «Колокит»» / А.В. Галяев, В.В. Веселов, Р.И. Романов, Е.А. Полторыхина, О.С. Озерова // Колопроктология, 2019. - №2 (68). – с. 27-32.
3. Скридлевский, С.Н. «Метод гемостаза и профилактики кровотечений из ободочной кишки во время интервенционных эндоскопических процедур» / С.Н. Скридлевский, В.В. Веселов, С.А. Фролов, О.С. Озерова, А.В. Плоткин // Хирург, 2019. - №10 (172). – с. 30-37.
4. Чернышов, С.В. ««Холодная» эксцизия и электроэксцизия при эпителиальных образованиях толстой кишки. Результаты проспективного рандомизированного исследования» / С.В. Чернышов, О.С. Топоркова, В.В. Веселов, Ю.Е. Ваганов, М.А. Нагудов, О.А. Майновская // Колопроктология, 2021. - №2 (20). – с. 65-73.