

На правах рукописи

КОРОЛЕВ ГРИГОРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ БАЛЛОННАЯ ЭНТЕРОСКОПИЯ ПРИ
ГАМАРТОМАТОЗНЫХ ПОЛИПОЗАХ У ДЕТЕЙ**

3.1.11. Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Лохматов Максим Михайлович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, заведующая хирургическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России»

Щербакова Ольга Вячеславовна

Доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Солодина Елена Николаевна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1. и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) и синдром ювенильного полипоза (СЮП) – генетически детерминированные варианты гамартоматозных полипозов желудочно-кишечного тракта, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. При СПЕ подавляющее количество полипов формируется в желудке и тонкой кишке, преимущественно в двенадцатиперстной и тощей. При СЮП большинство гамартомных полипов образуется в толстой кишке, в тонкой кишке формируется около 15% (Beggs A.D., et al. 2010).

Оба заболевания редкие. СПЕ внесен в список орфанных патологий и встречается в диапазоне от 1:25,000 до 1:300,000 живых новорожденных детей. СЮП встречается с частотой от 1:100,000 до 1:160,000 человек (Nevozinskaya Z. et al., 2019).

В основном у пациентов наблюдаются периодические абдоминальные боли, хроническая анемия, симптомы желудочно-кишечных кровотечений. При СПЕ специфическим симптомом является образование пигментных пятен на слизистой оболочке, коже и губах (Blanco-Velasco G. et al., 2018). Наиболее жизнеугрожающим осложнением полипов тонкой кишки является инвагинация, которая приводит к непроходимости ЖКТ и может быть причиной перфорации кишечника (Zhang L.J. et al., 2017). У 15% пациентов первый эпизод инвагинации тонкой кишки наблюдается в возрасте до 10 лет, а к 20 годам данный показатель возрастает до 50% (Sreemantula H.S. et al., 2022). С возрастом повышается вероятность развития онкологических заболеваний. У пациентов с СПЕ риск развития рака выше в 15 раз, чем у популяции в целом, а смертность от онкологии составляет 66% (van Lier M.G. et al., 2010). У пациентов с СЮП риск развития колоректального рака составляет 17-22%, а аденокарциномы желудка 20-30% (Latchford A.R. et al., 2012).

Степень разработанности темы

Вопрос малоинвазивного, внутрипросветного удаления гамартомных полипов в тонкой кишке берет свое начало с появления баллонной энтероскопии в клинической практике (Yamamoto H. et al., 2003). В связи с редкой встречаемостью синдрома Пейтца-Егерса и синдрома ювенильного полипоза в популяции, работ, посвященных

применению БЭ, не много и, как правило, выборка пациентов в исследованиях не большая. Баллонная энтероскопия признана эффективным методом не только диагностики, но и малоинвазивного лечения (Li B.R. et al., 2020; Blanco-Velasco G. et al., 2018). Однако в настоящее время нет единого мнения о возрасте применения БЭ. Не сформулированы показания и противопоказания к применению данного метода в педиатрической практике. Также нет четкого понимания эффективности и безопасности энтероскопического удаления гамартомных полипов у детей. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что проблема малоинвазивного удаления гамартомных полипов тонкой кишки у пациентов с СПЕ и СЮП изучена не до конца. В связи с редкостью данных заболеваний, немногочисленные опубликованные исследования основаны на малых выборках пациентов (Li BR et al., 2020; Blanco-Velasco G et al., 2018; Belsha D et al., 2017). В литературе недостаточно данных об отдаленных результатах лечения.

Цель исследования: Оптимизация тактики хирургического лечения детей с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки.

Задачи исследования:

1. Определить безопасность и эффективность антеградной и ретроградной лечебно-диагностической баллонной энтероскопии у детей с гамартоматозными полипозами.
2. Определить показания и противопоказания к проведению антеградной и ретроградной баллонной энтероскопии глубоких отделов тонкой кишки у детей с гамартоматозными полипозами.
3. Установить чувствительность и специфичность эндоскопических методов диагностики и ультразвукового исследования органов брюшной полости при выявлении гамартомных полипов тонкой кишки у детей.
4. Разработать алгоритм лечения детей с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на репрезентативной выборке пациентов проведена оценка эффективности ультразвукового исследования органов брюшной

полости и эндоскопических методов диагностики при выявлении гамартмных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца-Егерса и синдромом ювенильного полипоза. Определена чувствительность и специфичность методов диагностики.

Проведена оценка эффективности и безопасности внутрипросветного удаления гамартмных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей. Сформулированы показания и противопоказания к применению баллонной энтероскопии в педиатрической практике при синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза. Впервые создан алгоритм хирургического лечения детей с гамартмными полипами тонкой кишки.

Теоретическая и практическая значимость

Лечебно-диагностическая баллонная энтероскопия сочетает в себе не только высокий диагностический потенциал, но и возможность проведения одномоментного радикального удаления гамартмных полипов в глубоких отделах тонкой кишки у детей. Внутрипросветное удаление не требует вскрытия брюшной полости и просвета кишки, что значительно уменьшает продолжительность стационарного лечения и послеоперационного периода.

Было установлено, что видеокапсульная энтероскопия является наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики гамартмных полипов тонкой кишки и позволяет выполнить осмотр всей тонкой кишки и точно определить локализацию патологического процесса.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не позволяет определить точное количество полипов в тонкой кишке и их локализацию, но при выявлении тонко-тонкокишечного инвагината в режиме цветового доплеровского картирования позволяет оценить интрамуральный кровоток и определить, является ли инвагинация ущемленной или носит транзиторный характер.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения эндоскопических исследований и отделения общей и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства Здравоохранения

Российской Федерации, детского хирургического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку эффективности внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза в ближайшем послеоперационном периоде. Отбор пациентов для диссертационного исследования и статистический анализ результатов лечения выполнялся с соблюдением принципов доказательной медицины.

Дизайн работы разработан на основе прямого когортного ретроспективного и проспективного исследования групп пациентов с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки при синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза. В работе использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Баллонная энтероскопия является чувствительным и специфичным методом диагностики гамартомных полипов в тонкой кишке у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза.
2. Баллонная энтероскопия является эффективным и безопасным методом малоинвазивного, внутрипросветного удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей.
3. Для определения распространённости и локализации гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки детям с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза необходимо проведение видеокапсульной энтероскопии.
4. Всем пациентам с диагнозом синдром Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза необходимо регулярное проведение ультразвукового исследования желудочно-кишечного тракта для выявления осложнений, вызванных гамартомными

полипами, и определения показаний к эндоскопическому или хирургическому лечению.

Степень достоверности полученных результатов исследования

Достоверность полученных данных диссертационного исследования определяется репрезентативностью когорты пациентов. Результаты исследования подтверждены клиническими, лабораторными и инструментальными данными, а также их статистическим анализом.

Сформулированные выводы, положения и рекомендации диссертационного исследования аргументированы и являются логическим результатом системного анализа.

Апробация работы

Материалы и результаты диссертационного исследования были представлены на V Научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Студеникинские чтения-2023» (г.Москва, 6 декабря 2023), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ОРФА-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (г.Москва, 15–16 ноября 2023), Международном образовательном эндоскопическом видео форуме «IEEF2023» (г.Москва, 3 – 4 ноября 2023).

Публикации по теме диссертационного исследования

По результатам диссертационного исследования было опубликовано 4 печатные работы: 3 статьи в рецензируемых изданиях, в том числе 2 статьи, входящие в перечень рекомендуемых ВАК изданий, рецензируемых по научной специальности «Детская хирургия» 3.1.11., и одно свидетельство о регистрации базы данных.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование выполнено автором лично на всех этапах, включая разработку дизайна работы, формирование базы данных, общение с пациентами и/или с их законными представителями, непосредственное участие в проведении эндоскопического лечения, а также выполнение статистической обработки и анализа результатов, написание и подготовка печатных работ, а также представление результатов исследования на научных конференциях и конгрессах.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование состоит из введения, 7 глав, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 109 страницах, содержит 61 иллюстрацию: 52 рисунка и 9 таблиц. Библиографический указатель содержит ссылки на 125 источника информации, из которых 25 отечественных и 100 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Диссертационное исследование было проведено на базе отделения эндоскопических исследований (заведующий отделением – д.м.н., Лохматов Максим Михайлович) федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Фисенко Андрей Петрович).

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР.

Работа была рассмотрена и одобрена локальным независимым этическим комитетом. Все пациенты и их законные представители были осведомлены о проводимом исследовании и подписали информированные согласия.

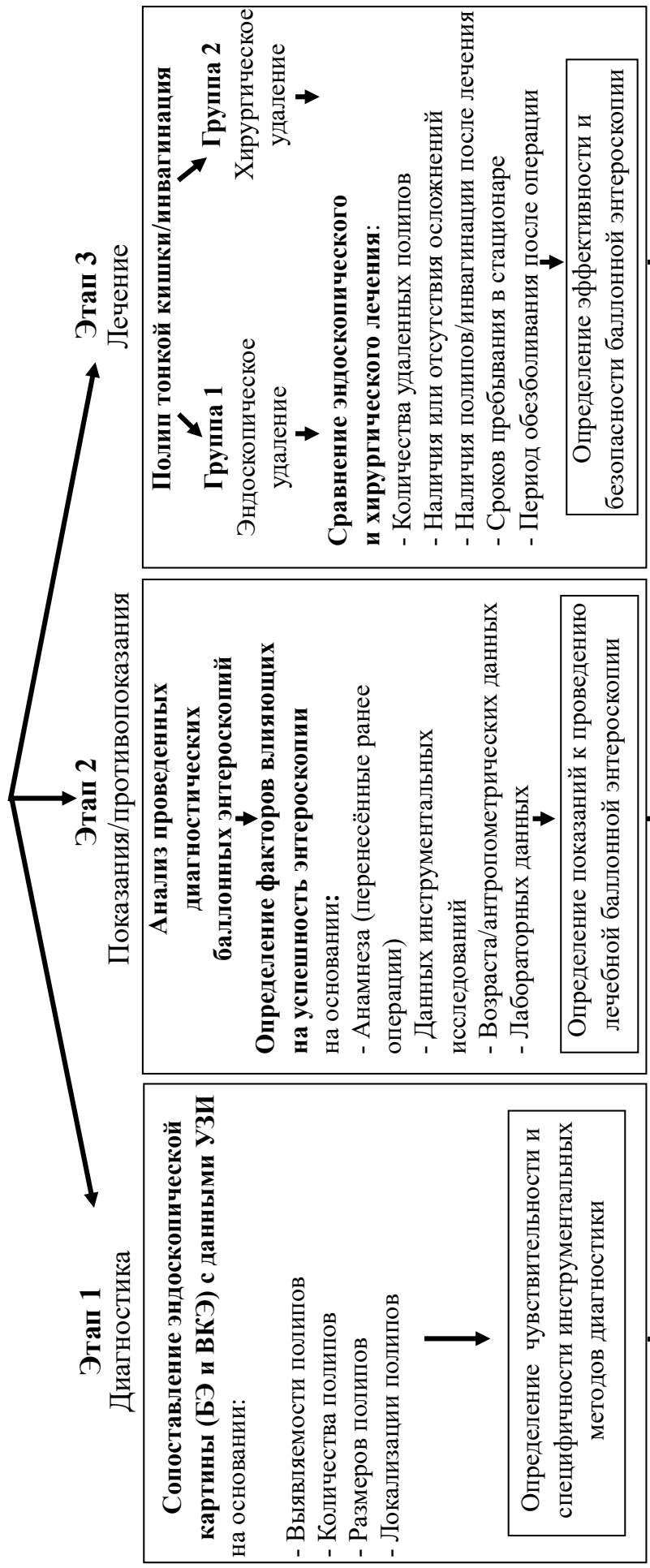
Проведено прямое когортное ретроспективное и проспективное исследование, в которое было включено 46 пациентов с диагнозом синдром Пейтца-Егерса ($n=37$ (80,4%)) и ювенильного полипоза ($n=9$ (19,6%)), которые в период с 2012 по 2024 год находились на плановом стационарном лечении 98 раз в отделении общей и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Рисунок 1).

Для достижения поставленной цели исследования и выполнения сформулированных задач, группы были сформированы на основе методов лечения согласно принципам рандомизации и статистического анализа данных. Так как каждый случай диагностики и лечения полипов глубоких отделов тонкой кишки рассматривается в рамках исследования как отдельный случай, за единицу измерения групп взято количество госпитализаций, а не пациенты

* Каждая госпитализация оценивается не как рецидив заболевания, а как образование нового полипа и каждый новый случай оценивается отдельно

**Ретроспективно- проспективное исследование
Дети с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза
(от 3,6 лет до 17 лет 11 мес.)**

Всего пациентов n=46
Всего случаев n=98



↓
Разработка алгоритма хирургического лечения пациентов с гамартмными полипами тонкой кишки при синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза

Рисунок 1. Дизайн исследования

Таким образом все случаи удаления полипов тонкой кишки были разделены на две группы: I – внутрипросветное удаление гамартомных полипов; II – хирургическое удаление полипов тонкой кишки.

Внутрипросветное удаление подразумевает использование антеградной и ретроградной баллонной энтероскопии. Данные методы имеют ряд технических особенностей, в связи с чем группа I была разделена на подгруппы: Ia – случаи, когда выполнена антеградная баллонная энтероскопия, Ib – случаи, когда выполнена ретроградная баллонная энтероскопия. Всего в первую группу вошло 84 случая: подгруппа Ia – 76, подгруппа Ib – 8. Исследование было разделено на три основных этапа.

При госпитализации всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Шестнадцати пациентам выполнена видеокапсульная энтероскопия. Первым этапом проведено сравнение результатов УЗИ органов брюшной полости, видеокапсульной энтероскопии с данными баллонной энтероскопии относительно количества полипов, их размера и локализации, и на основании полученных данных определена чувствительность и специфичность инструментальных методов диагностики гамартомных полипов тонкой кишки.

Вторым этапом был проведен анализ всех проведенных баллонных энтероскопий и оценка результатов внутрипросветной диагностики и лечения. Проанализировав анамнез пациентов, возраст и данные эндоскопического исследования определены факторы, влияющие на успешность баллонной энтероскопии у детей с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза. На основании полученных данных были определены показания и противопоказания к проведению баллонной энтероскопии у детей.

Третьим этапом выполнено сравнение результатов эндоскопического и хирургического лечения, таким образом определена эффективность и безопасность баллонной энтероскопии. Эффективность удаления полипов тонкой кишки оценивалась на 4-5 послеоперационные сутки при помощи УЗИ органов брюшной полости, общего состояния пациента, наличия или отсутствия жалоб после операции, а также по наличию/отсутствию осложнений.

В заключении исследования был разработан алгоритм лечения детей с гамартмными полипами глубоких отделов тонкой кишки при СПЕ и СЮП.

Интервалы между госпитализациями, включающими баллонную энтероскопию/хирургическое вмешательство, зависели от жалоб, данных УЗИ органов брюшной полости, данных видеокапсульной энтероскопии, данных предыдущих эндоскопических исследований.

Лабораторные показатели: клинический и биохимический анализ крови

Антропометрические показатели: проводилась оценка роста пациентов (см), веса (кг) и ИМТ (m/h^2 ; где: m – масса тела в кг; h – рос с метра).

Ультразвуковое исследование желудочно-кишечного тракта выполнялось при поступлении, а также через 4-5 дней после проведения баллонной энтероскопии (аппарат General Electric Voluson E8 (GE)).

Видеокапсульная энтероскопия выполнялась в 16 случаях в первой группе (видеокапсулы - Given Imaging PillCam SB3)

Баллонная энтероскопия (БЭ) была выполнена 84 раза (энтероскоп – Olympus SIF Q180; видеосистема - Olympus Evis Exera III; внешний тубус с баллоном на дистальном конце; блок-инсуффлятор для раздувания/сдувания баллона); подгруппа Ia – госпитализации, когда пациентам проводилась лечебно-диагностическая антеградная баллонная энтероскопия, подгруппа Ib – случаи, когда пациентам выполнялась лечебно-диагностическая ретроградная баллонная энтероскопия.

Алгоритм проведения баллонной энтероскопии

У пациентов с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза антеградная и ретроградная баллонная энтероскопия проводилась в условиях операционной под интубационным наркозом с искусственной вентиляцией легких.

Этап 1a - антеградная баллонная энтероскопия

Укладка пациента: в положении ребенка на спине, головной конец ротирован в сторону оператора на 30-45°.

Через эндоскопический загубник в ротовую полость заводится смазанный гелем «Aquasonic 100» (для уменьшения трения прибора и загубника) энтероскоп. Вначале производится детальный осмотр пищевода и желудка. После прибор заводится в

луковицу и проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки. Затем к дистальному отделу энтероскопа подводится внешний тубус и производится раздувание баллона для первичной фиксации в тонкой кишке.

Этап 1b – ретроградная баллонная энтероскопия

Укладка пациента: в положении на спине с согнутыми ногами в тазобедренном и коленном суставе под 30-35°.

Через анальное отверстие в толстую кишку вводится энтероскоп. Проводится последовательный осмотр всех отделов толстой кишки: прямая, сигмовидная, нисходящая ободочная, поперечно-ободочная, восходящая ободочная и слепая кишка. После осмотра купола слепой кишки энтероскоп через баугиневую заслонку проводится в терминальный отдел подвздошной кишки. К дистальному отделу энтероскопа продвигается внешний тубус и раздувается баллон для первичной фиксации в тонкой кишке.

Этап 2. После первичной фиксации баллона в тонкой кишке антеградно происходит продвижение энтероскопа. При достижении максимального расстояния и дальнейшей невозможности продвинуть энтероскоп в антеградном направлении, выполняется сдувание баллона и продвижение внешнего тубуса к дистальной части энтероскопа. После этого выполняется раздувание баллона и одновременное ретроградное «подтягивание» энтероскопа и внешнего тубуса. При выполнении этого шага происходит «созбаривание» петель тонкой кишки на внешнем тубусе. После этого вновь начинается проксимальное продвижение энтероскопа в просвете тонкой кишки. При достижении максимального расстояния описанный выше алгоритм повторяется. Таким образом, происходит постепенное продвижение эндоскопа путем антеградного и ретроградного продвижения прибора, посредством последовательного сдувания и раздувания баллона и созбаривания петель тонкой кишки на внешнем тубусе.

Алгоритм эндоскопического удаления гамартомных полипов

При выявлении полипа в просвете тонкой кишки в инструментальный канал энтероскопа вводится эндоскопическая игла. В основание полипа вводится раствор подкрашенной гиалуроновой кислоты (1/4 гиалуроновая кислота, 3/4 0,9% раствора

NaCl (стерильный физиологический раствор), 0,5 мл индигокармин) в объеме 1-2 мл с целью отслоения слизистой оболочки от подслизистого слоя. Данная процедура выполняется с целью снижения риска перфорации кишечной стенки и снижения риска кровотечения после полипэктомии. После введения раствора гиалуроновой кислоты накладывается эндоскопическая монополярная электропетля на основание головки полипа, после чего в режиме Cut 30 ватт выполняется полипэктомия. На ложе полипа накладывается эндоскопическая клипса с целью снижения риска перфорации кишечной стенки и снижения риска кровотечения после полипэктомии.

Выявленные полипы удаляются последовательно при экстубации просвета тонкой кишки. Удаленный полип захватывается эндоскопическим инструментом «трезубцем» или «корзинкой» и удаляется из просвета, после чего помещается в емкость с 10% раствором формалина.

Удаленный биологический материал направляется на морфологическое исследование для верификации образования.

По окончании манипуляции пациент, под контролем анестезиолога, переводится в палату отделения эндоскопических исследований до полного пробуждения. После, в положении лежа, ребенок переводится в профильное отделение для наблюдения в раннем и ближайшем послеоперационном периоде и для проведения консервативного лечения.

Послеоперационный период

В послеоперационном периоде всем пациентам в течение 1-2 суток после оперативного вмешательства был показан строгий постельный режим с постепенной активизацией для снижения риска осложнений в раннем послеоперационном периоде. Также обязательно в 1-2 сутки пациентам назначалось снижение энтеральной нагрузки.

- 1-2 сутки после операции – дробное питье комнатной температуры (вода, чай)
- Со 2-3 послеоперационных суток до момента выписки из стационара назначался стол 1А – протертая пища для минимизации травмирования послеоперационной раны, также из рациона исключались мучные продукты, для снижения газообразования в ЖКТ

Для минимизации послеоперационных осложнений, а также для улучшения процесса регенерации пациентам назначалась медикаментозная терапия в возрастных дозировках.

- Для снижения кислотности среды ЖКТ назначалась антисекреторная терапия ингибиторов протонной помпы препаратом Эзомепразол 2 р/с на 3-5 дней;
- Спазмолитическая терапия с целью снижения моторики гладкой мускулатуры тонкой кишки – препарат Дротаверин 3 р/с на 3-5 дней;
- Противовоспалительная/анальгетическая терапия препаратом Парацетамол 3 р/с на 3-5 дней
- Антибактериальная терапия для снижения бактериальных осложнений – препараты группы цефалоспоринового ряда – Цефазолин 3 р/с на 3-5 дней;
- Инфузионная терапия в возрастных дозировках с целью коррекции водно-электролитных нарушений.

На 4-5 послеоперационные сутки пациентам выполнялось УЗИ органов брюшной полости с целью контроля эффективности лечения: исключение тонко-тонкокишечных инвагинаций, полипов в просвете интактной кишки, определения свободной жидкости в брюшной полости.

Статистический анализ

Данные историй болезни накапливались на персональном компьютере в программе Microsoft Excel 2021 для перевода и систематизации данных, а также для их внесения в электронный формат, дальнейшей обработки и статистического анализа. Цифровая обработка и статистический анализ данных выполнялся с использованием компьютерного программного обеспечения: Microsoft Excel 2021 («Формула» и «Мастер диаграмм»), StatPlus 7.8 for Mac, SPSS Statistica v26 for Mac.

Математический и статистический анализ данных включал: расчет числовых характеристик выборки, построение факторных таблиц, дисперсионный анализ, графическое представление полученных результатов, расчет структурных и частотных характеристик качественных показателей.

Оценка значимости различий средних значений и медиан в исследуемых группах проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов

статистического анализа: Т-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, ANOVA test, критерий χ^2 Пирсона, критерий Фишера, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, построение ROC-кривых, однофакторная линейная регрессия, однофакторная логистическая регрессия.

Описательная статистика количественных показателей выполнена с указанием среднего (Mean), стандартного отклонения (SD) – для переменных, имеющих нормальное распределение или стандартную ошибку среднего (SE) или медианы (Me), 25-ого и 75-ого перцентиля (25%;75%) – для переменных, имеющих распределение отличное от нормального. Описательная статистика качественных показателей представлена в виде абсолютных значений (абс.) и процентных долей (%). Вероятность ошибки $p < 0,05$ расценивалась как значимая, $p < 0,01$ – очень значимая и $p < 0,001$ – максимально значимая.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов УЗИ органов брюшной полости при госпитализации установлено, что в подгруппе Ia в 48 случаях (63,15%) выявлена тонко-тонкокишечная инвагинация, в 2 случаях (2,63%) выявлено одновременно 2 инвагината в брюшной полости, в восьми случаях ($n=8$; 16,5%) в просвете инвагината выявлено полиповидное образование размерами от 12 x 7 мм до 23 x 17 мм. В четырех наблюдениях в просвете интактной тонкой кишки выявлены полиповидные образования размером от 26 x 18 мм до 34 x 27 мм. В подгруппе Ib в 5 (62,5%) случаях выявлена тонко-тонкокишечная инвагинация. В одном наблюдении (20%) в просвете инвагината выявлен полип размерами 33 x 18 мм, и в одном наблюдении (12,5%) в просвете интактной тонкой кишки выявлены полиповидные образования размером от 19 x 18 мм. В группе II в 10 случаях (71,4%) обнаружена тонко-тонкокишечная инвагинация, в двух случаях (14,2%) выявлено по два инвагината. В 5 наблюдениях (35,7%) данной группы в просвете инвагината выявлен полип (max 38 x 22 мм). В двух наблюдениях (14,2%) в просвете интактной тонкой кишки выявлены полиповидные образования размерами 21 x 15 мм и 24 x 17 мм. В 70 случаях (71,4%) из 98 наблюдений по данным УЗИ органов брюшной полости выявлены специфичные изменения, характерные для СПЕ и СЮП. На основании полученных данных была

построена ROC-кривая с порогом отсечения – наличие патологических образований в брюшной полости. Анализ проводился относительно результатов интраоперационной картины (баллонная энтероскопия/оперативное лечение). Площадь под кривой (AUC) составила 0,803 ($p < 0,05$). Для УЗИ органов брюшной полости прогнозируется специфичность 81% и чувствительность 78% при выявлении патологических изменений тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца-Еггерса и ювенильного полипоза.

Несмотря на то, что УЗИ органов брюшной полости является информативным методом диагностики, данное исследование не может определить точное количество полипов и их локализацию, однако в режиме цветового доплеровского картирования позволяет оценить интрамуральный кровоток в области инвагината и оценить, является ли инвагинация ущемленной или носит механический, транзиторный характер, что напрямую определяет тактику дальнейшего лечения. Во всех случаях ($n=63$) интрамуральный кровоток был сохранен.

В группе I с целью визуализации тонкой кишки в 16 случаях проведена видеокапсульная энтероскопия (подгруппа Ia – $n = 14$; подгруппа Ib – $n = 2$). Во всех случаях, при выполнении ВКЭ, были выявлены полипы в тонкой кишке ($n=16$; 100%). Всего было выявлено 156 полипов. Среди которых 80 мелких, 38 средних, 24 крупных и 12 гигантских. Среднее количество выявленных полипов составило $11,6 \pm 4,4$ штук. В подавляющем большинстве полипы всех размеров выявлялись в верхней трети тонкой кишки, эти различия статистически значимые ($p < 0,05$). На наш взгляд, наиболее важным диагностическим критерием ВКЭ при выявлении полипов тонкой кишки у пациентов с СПЕ и ЮП является способность выявлять небольшие образования (1-5 мм). Учитывая технические особенности данного эндоскопического метода, именно способность достоверно визуализировать небольшие патологические изменения позволяет достоверно оценить распространенность процесса при СПЕ и СЮП. Была построена ROC-кривая с порогом отсечения «выявление мелких полипов тонкой кишки». Определено, что ВКЭ обладает чувствительностью при выявлении полипов тонкой кишки 98% и специфичностью 85,7% ($AUC = 0,938$ ($p < 0,05$)).

Были проведены 84 лечебно-диагностические баллонные энтероскопии: 76 антеградные (90,4%) – подгруппа Ia и 8 ретроградные (9,6%) – подгруппа Ib. Средняя протяженность осмотренного участка тонкой кишки при антеградном исследовании составила $130,3 \pm 52,5$ см (max – 240 см; min – 40 см), а при ретроградном $51,4 \pm 27,3$ см (max – 100 см; min – 30 см). Данные различия статистически значимые ($p=0,0002$).

В девяти случаях ($n=9$; 10,7%) в процессе выполнения БЭ полипы на протяжении осмотренного участка не выявлены: в подгруппе Ia $n=6$ (7,14%) и в подгруппе Ib $n=3$ (3,56%). Всего было выявлено 345 полипов: в верхней трети тонкой кишки 317 (среднее $4,2 \pm 2,79$), в нижней трети 28 (среднее $3,28 \pm 3,49$). Была определена гипотеза с порогом отсечения – выявление крупных и гигантских полипов и построена ROC-кривая. Чувствительность БЭ при выявлении полипов тонкой кишки составила 91,1% и специфичность 80,9%.

Наиболее важным критерием эффективности БЭ является протяженность осмотренного участка тонкой кишки. С целью определения факторов, влияющих на данный показатель, была проведена однофакторная линейная регрессия с потенциальными предикторами (Таблица 1).

Таблица 1: Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов, влияющих на протяженность участка тонкой кишки при проведении баллонной энтероскопии

Предикторы:	R-квадрат	ШО [95% ДИ]	P=
Возраст	0,75951	8,8 [7,8; 9,9]	0,00782
Рост	0,80083	76,9 [68,5; 85,3]	0,00790
Вес	0,66693	2,06 [1,74; 2,38]	0,00016
ИМТ	0,78001	5,9 [5,22; 6,6]	0,00011
Клин. диагноз	0,32201	1,9 [1,77; 2,18]	0,06572
Операции в анамнезе	0,21430	130 [87,8; 172,1]	0,36614
Способ БЭ	0,70652	99,5 [85,5; 113,5]	0,01445
Время проведения БЭ	0,69652	143,4 [123,5; 163,2]	0,07921

Полученные результаты доказывают прямую зависимость протяженности осмотренного участка тонкой кишки от возраста пациента. Таким образом, чем

старше пациент, тем выше вероятность выполнить осмотр большего участка тонкой кишки. Также выявлено, что статистически значимыми факторами являются антропометрические показатели: рост, вес и ИМТ. Чем выше значения антропометрических показателей, тем выше вероятность осмотреть больший отрезок тонкой кишки. Также при проведении ретроградной БЭ протяженность осмотренного участка достоверно ниже, чем при антеградной.

Всего в ходе проведения баллонных энтероскопий внутриспросветно было удалено 135 полипов: 124 (91,8%) при антеградной БЭ и 11 (8,2%) при проведении ретроградной БЭ. Внутриспросветному удалению подлежали все полипы > 10 мм или с признаками механической травматизации. В подгруппах Ia и Ib практически 40% выявленных полипов были удалены. В подгруппе Ia осложнения наблюдались в 4/76 случаев (5,26%), в то время как в подгруппе Ib осложнения выявлены в 3/8 случаев (37,5%) (Таблица 2).

Таблица 2: Распределение осложнений в подгруппах Ia и Ib

	Подгруппа Ia (%)	Подгруппа Ib (%)	Достоверность, p=
Перфорация	3 (3,94%)	2 (25%)	$\chi^2 = 5,63; p=0,017$
Кровотечение	1 (1,31%)	1 (12,5%)	$\chi^2 = 3,85; p=0,05$
Всего	4 (5,26%)	3 (37,5%)	$\chi^2 = 9,68; p=0,001$

Таким образом, антеградная БЭ была безопасной в 94,74% случаев, в то же время ретроградная БЭ оказалась безопасной только в 62,5%.

В шести случаях (n=6) после внутриспросветного удаления полипов на контрольном УЗИ органов брюшной полости была выявлена инвагинация и потребовалось оперативное лечение: в подгруппе Ia в четырех (n=4; 5,26%); в подгруппе Ib в двух (n=2; 25%). Также, принимая во внимания осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства, антеградная БЭ была не эффективна в подгруппе Ia в 7/76 случаев (9,21%); в подгруппе Ib n = 4/8 (50%). Данные различия статистически значимые ($\chi^2 = 10,3; p=0,001$). Таким образом, лечебно-диагностическая антеградная БЭ была эффективной в 90,79% случаев, а ретроградная БЭ только в 50%. Для выявления возможных факторов, влияющих на развитие

осложнений была проведена однофакторная логистическая регрессия с предполагаемыми предикторами (Таблица 3).

Таблица 3: Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов, влияющих на развитие осложнений при проведении баллонной энтероскопии

Предикторы:	ШО [95% ДИ]	P =
Возраст	1,14 [0,92; 1,40]	0,21582
Рост	2,29 [0,06; 76,7]	0,64689
Вес	1,00 [0,96; 1,04]	0,78908
ИМТ	1,04 [0,87; 1,24]	0,62483
Длина осмотренного участка	1,01 [0,99; 1,03]	0,06193
Клинический диагноз	0,57 [0,06; 5,00]	0,61330
Операции в анамнезе	1,59 [0,29; 8,45]	0,58522
Способ БЭ	17,5 [3,54; 86,4]	0,00045
Время проведения БЭ	0,98 [0,96; 1,00]	0,06732
Анемия да/нет	2,35 [0,44; 12,4]	0,31755
Количество удаленных полипов	1,54 [0,69; 3,42]	0,28114

На основании проведенного анализа установлено, что способ выполнения БЭ может достоверно влиять на частоту развития осложнений ($p < 0,05$). При проведении ретроградной БЭ риск развития осложнений выше, чем при проведении антеградного исследования. Остальные предикторы не показали достоверную зависимость с риском развития осложнений. На основании полученных данных были определены показания, противопоказания и ограничения к проведению баллонной энтероскопии у детей.

Показание к лечебно-диагностической антеградной баллонной энтероскопии - установленный диагноз синдром Пейтца-Еггерса или ювенильного полипоза; к лечебной ретроградной баллонной энтероскопии - достоверно выявленные клинически значимые полипы терминального отдела подвздошной кишки.

Противопоказания: ущемленная тонко-тонкокишечная инвагинация и непроходимость тонкой кишки.

Ограничения:

1. Опыт применения БЭ у детей младшей возрастной группы (1-5 лет) единичный, рекомендовано применения БЭ у пациентов ≥ 6 лет.
2. Выявленные клинически значимые полипы в средней трети тонкой кишки при проведении видеокапсульного исследования.

3. Ретроградная БЭ является технически трудным исследованием, которое позволяет осмотреть достоверно меньшую протяженность тонкой кишки, а также достоверно повышает риск развития осложнений. Исходя из этого, нами считается оправданным проведение лечебной ретроградной БЭ при достоверно выявленных полипах в нижней трети тонкой кишки по данным видеокапсульной энтероскопии.

На основании данных инструментальных методов диагностики и результатов эндоскопического удаления гамартомных полипов был разработан алгоритм лечения пациентов с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки (Рисунок 2).



Рисунок 2: Алгоритм хирургического лечения детей с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки

Всем пациентам с установленным диагнозом СПЕ и СЮП рекомендовано проведение ВКЭ для определения локализации, размера и количества полипов. В случае выявления клинически значимых или механически поврежденных полипов в верхней или средней трети тонкой кишки рекомендовано выполнение лечебной

антеградной БЭ; в случае выявления клинически значимых или механически поврежденных полипов в нижней трети тонкой кишки возможно применение лечебной ретроградной БЭ.

При каждой госпитализации всем пациентам с диагнозом СПЕ и СЮП необходимо выполнение УЗИ исследования органов брюшной полости для выявления инвагинации или полипов. В случае отсутствия изменений по данным ультразвука в качестве метода диагностики рекомендовано проведение диагностической антеградной БЭ. При наличии инвагинации необходима оценка интрамурального кровотока, в случае его сохранения в качестве первого метода лечения рекомендовано проведение лечебной антеградной БЭ. Отсутствие интрамурального кровотока является показанием для экстренного хирургического вмешательства. На 4-5 сутки после БЭ необходимо проведение контрольного УЗИ, в случае выявления инвагината повторно, БЭ считается неэффективной, так как клинически значимый полип не был выявлен и удален и необходимо оперативное лечение.

Было проведено сравнение результатов эндоскопического удаления гамартомных полипов (подгруппа Ia и Ib) и хирургического удаления (группа II).

Продолжительность госпитализации в подгруппе Ia составила $10,6 \pm 4,8$ суток, в подгруппе Ib $11,7 \pm 4,9$, а в группе II $13,5 \pm 4,9$. Данные различия статистически значимые ($p=0,02$). Продолжительность послеоперационного периода в подгруппе Ia составила $5,8 \pm 2,7$ суток, в подгруппе Ib $6,2 \pm 4,4$, а в группе II $9,7 \pm 2$. Данные различия статистически значимые ($p=0,003$).

Баллонная энтероскопия, в отличие от хирургического вмешательства, не требует пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Время анестезиологического пособия в подгруппе Ia составило $114,4 \pm 38,2$ минуты, в подгруппе Ib $124,5 \pm 47,5$, а в группе II $200,7 \pm 38,5$. Данные различия статистически значимые ($p=0,008$). В ходе выполнения БЭ в подгруппе Ia среднее количество удаленных полипов составило $4,2 \pm 2,79$ (Me = 4), в подгруппе Ib $3,28 \pm 2,49$ (Me = 3), а в группе II $2,5 \pm 1,14$ (Me=2). Данные различия статистически значимые ($p=0,048$). В ходе оперативного вмешательства количество удаленных полипов достоверно меньше, чем при выполнении БЭ. Период послеоперационной аналгетической

терапии в подгруппе Ia составил $4,7 \pm 2,09$ суток, в подгруппе Ib $6,3 \pm 3,7$ суток, в группе II $9,5 \pm 1,7$ суток. Данные различия статистически значимые ($p=0,03$).

Таким образом, применение баллонной энтероскопии у детей, как метода удаления гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки, позволяет сократить срок госпитализации пациентов и снизить продолжительность послеоперационного периода. Внутрипросветное удаление гамартомных полипов – малоинвазивный метод, который требует меньше времени для удаления большего количества полипов, чем хирургическое вмешательство, и, следовательно, снижает время анестезиологического пособия.

ВЫВОДЫ

1. При удалении гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей лечебно-диагностическая антеградная баллонная энтероскопия безопасна в 94,7% и эффективна в 90,8% случаев, а ретроградная баллонная энтероскопия безопасна в 62,5% и эффективна в 50%.
2. Показанием к проведению лечебно-диагностической антеградной баллонной энтероскопии является установленный диагноз синдром Пейтца-Еггерса или ювенильного полипоза; показанием к проведению лечебной ретроградной баллонной энтероскопии являются достоверно выявленные клинически значимые полипы терминального отдела подвздошной кишки. Противопоказанием к проведению антеградной и ретроградной баллонной энтероскопии является ущемленная тонко-тонкокишечная инвагинация и непроходимость тонкой кишки.
3. Видеокапсульная энтероскопия чувствительна в 98% и специфична в 85,7% при выявлении гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки. Баллонная энтероскопия имеет чувствительность 91,1% и специфичность 80,9% и позволяет выполнить малоинвазивное внутрипросветное удаление гамартомных полипов.
4. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости обладает чувствительностью 78% и специфичностью 81% при выявлении

патологических изменений у детей с гамартоматозными полипозами и на основании цветового доплеровского картирования интрамурального кровотока позволяет оценить, является инвагинация ущемленной или носит транзиторный характер.

5. На основании полученных данных разработан алгоритм, позволяющий оптимизировать тактику лечения детей с гамартомными полипами глубоких отделов тонкой кишки при синдроме Пейтца-Егерса и ювенильного полипоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с подтвержденным морфологически и/или генетически диагнозом синдром Пейтца-Егерса или синдром ювенильного полипоза показано проведение видеокапсульной энтероскопии.
2. При каждой госпитализации необходимо проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости.
3. Всем детям в возрасте от 6 лет с подтвержденным диагнозом синдром Пейтца-Егерса или синдром ювенильного полипоза рекомендовано проведение лечебно-диагностической антеградной баллонной энтероскопии.
4. Рекомендовано рассматривать ретроградную баллонную энтероскопию только в качестве лечебной манипуляции при достоверно выявленных гамартомных полипах терминального отдела подвздошной кишки.
5. На 4-5 сутки после проведения баллонной энтероскопии необходимо проведение контрольного УЗИ органов брюшной полости. При повторном выявлении инвагината после эндоскопического лечения необходимо проведение хирургического вмешательства.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Королев Г.А., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Бекин А.С., Яцык С.П. Внутрипросветное удаление гамартомных полипов глубоких отделов**

- тонкой кишки у детей. Педиатрия. *Consilium Medicum*. 2023;4:258-261. DOI: 10.26442/26586630.2023.4.202604
2. Королев Г.А., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Бекин А.С., Яцык С.П. Тактика хирургического лечения детей с полипами тонкой кишки при синдроме Пейтца–Егерса и ювенильном полипозе. Педиатрия. *Consilium Medicum*. 2024;1:52-56. DOI: 10.26442/26586630.2024.1.202687
 3. Королев Г.А., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю., Тупыленко А.В., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Хазыкова Д.В. Бекин А.С. Диагностика гамартомных полипов глубоких отделов тонкой кишки у детей с синдромом Пейтца–Егерса и ювенильным полипозом. Российский педиатрический журнал. 2023; 26(4): 258–263. DOI: 0.46563/1560-9561-2023-26-4-258-263
 4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622718 Российская Федерация. «Электронный ресурс. Пополняемая база данных для изучения гамартомных полипов тонкой кишки у пациентов с синдромом Пейтца-Егерса и ювенильный полипозом»: № 2023622425: заявл. 27.07.2023: опубл. 09.08.2023 / Г. А. Королев, М. М. Лохматов, Е. Ю. Дьяконова, А.В. Тупыленко, В.И. Олдаковский, Т.Н. Будкина, А.С. Бекин.

Список сокращений

СПЕ – синдром Пейтца-Егерса

СЮП – синдром ювенильного полипоза

БЭ – баллонная энтероскопия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт