

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**Топоркова Ольга Сергеевна**

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

3.1.9 - Хирургия

**Диссертация на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук Чернышов С.В.

Москва 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| <b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ</b> .....   | 4  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....   | 6  |
| <b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ УДАЛЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ (обзор литературы)</b> .....                              | 16 |
| 1.1. Эпидемиология рака толстой кишки.....  | 16 |
| 1.2. Современные эндоскопические классификации эпителиальных образований толстой кишки.....   | 18 |
| 1.3. Методы малоинвазивного лечения эпителиальных образований толстой кишки.....  | 25 |
| <b>ГЛАВА 2. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ СРАВНЕНИЯ МЕТОДИК «ХОЛОДНОЙ» ПОЛИПЭКТОМИИ И ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОЭКСЦИЗИИ</b> ..... | 38 |
| <b>ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....  | 52 |
| 3.1. Характеристика пациентов. Дизайн исследования.....   | 52 |
| 3.2. Клинико-морфологическая характеристика эпителиальных образований.....  | 55 |
| 3.3. Методы исследования.....   | 58 |
| 3.4. Технические особенности эндоскопического удаления эпителиальных образований толстой кишки.....   | 64 |
| 3.4.1. Методика «холодной» петлевой эксцизии....  | 66 |
| 3.4.2. Методика электроэксцизии.....  | 70 |
| 3.5. План динамического наблюдения.....   | 75 |

|   |            |
|---|------------|
| 3.6. Статистическая обработка результатов исследования.....   | 75         |
| <b>ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ «ХОЛОДНОЙ» ЭКСЦИЗИИ И ЭЛЕКТРОЭКСЦИЗИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ.....</b>      | <b>77</b>  |
| 4.1. Непосредственные результаты выполнения эндоскопической эксцизии эпителиальных образований толстой кишки.....             | 77         |
| 4.2. Анализ интраоперационных осложнений при выполнении эндоскопической эксцизии эпителиальных образований толстой кишки..... | 80         |
| 4.3. Анализ послеоперационных осложнений после эндоскопической эксцизии эпителиальных образований толстой кишки.....          | 81         |
| 4.4. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов.....  | 90         |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>  | <b>97</b>  |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>  | <b>102</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>   | <b>104</b> |
| <b>ЛИТЕРАТУРА.....</b>  | <b>105</b> |

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

МНО – международное нормализованное отношение

НД – нет данных

ОБП – органы брюшной полости

ОШ – отношение шансов

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

УЗ – ультразвуковые

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

AUC – англ. area under curve – площадь под кривой

BBPS – англ. Boston Bowel Preparation Scale – Бостонская шкала подготовки кишки

C-EMR – англ. cold endoscopic mucosal resection – «холодная» эндоскопическая резекция слизистой оболочки

CF – англ. cold forceps – щипцовая биопсия

95%CI – англ. confidence interval - доверительный интервал

CP – англ. capillary pattern – капиллярный рисунок

CSP – англ. cold snare polypectomy – «холодная» полипэктомия

CIMP – англ. – CpG island methylator phenotype – фенотип метилирования CpG-островков

EMR – англ. endoscopic mucosal resection - эндоскопическая резекция слизистой оболочки

ESD – англ. endoscopic submucosal dissection - эндоскопическая диссекция в подслизистом слое

ESGE – англ. European Society of Gastrointestinal Endoscopy – Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии

H-EMR – англ. hot endoscopic mucosal resection – «горячая» эндоскопическая резекция слизистой оболочки

HSP – англ. hot snare polypectomy – «горячая» полипэктомия

LST – англ. laterally spreading tumor - латерально распространяющаяся опухоль

МАРК – англ. mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа

NBI – англ. narrow band imaging - технология эндоскопического осмотра в узком спектре света (OLYMPUS, Япония)

NCDB – англ. National Cancer Database – Национальная база данных рака

NICE – англ. NBI International Colorectal Endoscopic Classification - Международная классификация полипов толстой кишки, основанная на NBI-технологии

OR – англ. Odds ratio - отношение шансов

PP – англ. pit pattern – ямочный рисунок

ROC – англ. receiver operating characteristic

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире отмечается неуклонное прогрессирующее увеличение заболеваемости раком толстой кишки, что делает эту проблему весьма актуальной. В России в общей структуре онкологической заболеваемости рак толстой кишки составляет 11,7%. Более того, сохраняется тенденция к росту вновь выявленных случаев КРР [22,56].

Классическим путем канцерогенеза является злокачественная трансформация аденомы, так называемый механизм аденома-карцинома. До 85% случаев рака толстой кишки развиваются по этому пути [21,119]. При этом, малигнизация одиночных полипов, по данным различных авторов, составляет от 2% до 20%, а при наличии множественных - 40% [13,16,23]. Колоноскопия является «золотым» стандартом в диагностике образований толстой кишки [5,6,10,43,96]. В свою очередь, ее эффективность в выявлении эпителиальных образований толстой кишки, способствует выбору правильной тактики ведения пациентов в пользу динамического наблюдения либо оперативного вмешательства [7]. Развитие эндоскопии и непрерывное усовершенствование эндоскопического оборудования позволяет внедрять в практику малоинвазивные методы удаления полипов и аденом толстой кишки, позволяющие прервать последовательность аденома-карцинома, тем самым снизить показатели не только заболеваемости, но и смертности от колоректального рака [14,17].

Еще в начале 70-х годов прошлого века впервые упоминалось об эндоскопической полипэктомии (Tsuneoka K., Uchida T., Япония). В дальнейшем, в 1984 году Tada M. и соавт. была осуществлена эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR - endoscopic mucosal resection), позволяющая удалять как полиповидные, так и стелющиеся образования желудочно-кишечного тракта [106].

Большинство удаляемых эндоскопическим путем эпителиальных образований толстой кишки имеют размеры менее 10 мм и морфологически представляют собой тубулярные аденомы со слабой степенью дисплазии эпителия [47]. Золотым стандартом удаления полипов толстой кишки является полипэктомия с применением электрокоагуляции. Однако, данная методика сопряжена с риском развития ряда осложнений: кровотечение, перфорация, посткоагуляционный синдром [4]. В связи с этим, в последнее время уделяется внимание альтернативной методике удаления эпителиальных образований толстой кишки, получившей название «холодная» полипэктомия, заключающейся в удалении полипов эндоскопической петлей без электрического воздействия [2].

По данным ряда авторов, данная методика является эффективной и безопасной [110,117,124]. «Холодная» полипэктомия вследствие ее безопасности представляется целесообразной при удалении маленьких ( $\leq 5$  мм) полипов, а также сидячих образований размерами 6-9 мм (клинические рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) [41]. Однако, проанализировав результаты работ, посвященных изучению данной методики, остаются открытыми вопросы связи «холодной» эксцизии и электроэксцизии с риском развития интраоперационных и послеоперационных осложнений. Ряд авторов считает, что факторами риска возникновения интраоперационного кровотечения могут являться полиповидный характер эпителиальных образований (0-Is), размеры образований (6-9 мм), прием пациентами антиагрегантных препаратов (ОШ: 3,54; 95% ДИ 1,24–10,1,  $p=0,018$ ) [87,107]. Вместе с тем, недостаточно освещается вопрос о целесообразности выполнения лифтинга эпителиальных образований в ходе проведения эндоскопической полипэктомии методикой электроэксцизии во избежание развития осложнений. Более того, требуют уточнения данные

качества получаемого операционного препарата после удаления образований обеими методиками, а также частоты фрагментации эпителиальных образований. Таким образом, актуально проведение собственного проспективного рандомизированного сравнительного исследования, направленного на изучение результатов удаления эпителиальных образований толстой кишки методом «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 исследования**

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 Rx 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  $\leq 4$  мм, при котором возрастает риск получения фрагментации (ОШ: 2,43; 95% ДИ 1,26-4,69,  $p=0,007$ ).

### **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  $\leq 4$  мм в диаметре повышает риск получения Rх резекции (ОШ: 2,43; 95% ДИ 1,26-4,69,  $p=0,007$ ).

### **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.

### **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  $\leq 4$  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  $p=0,003$ .

### **Доклады и публикации**

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

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.

Основные положения работы доложены на отечественных и международных конференциях:

- 1) «Современные эндоскопические технологии в колопроктологии» (с «живой» трансляцией из операционных и «hands-on-training» на биомоделях), Москва, 2018г.
- 2) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Российский колопроктологический форум», г. Самара, 10-12 октября 2019г.

### **Апробация работы**

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 «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России 29.11.2018 г.

### **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.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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.

### **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.

Искренне благодарю директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, заведующего кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Юрия Анатольевича Шельгина за предоставленную возможность выполнить настоящее исследование. Хочу поблагодарить и выразить признательность научному руководителю, доктору медицинских наук Чернышову Станиславу Викторовичу за неоценимую методологическую помощь и поддержку при выполнении данного исследования и написании диссертационной работы. Отдельную благодарность выражаю руководителю отделения эндоскопической диагностики и хирургии профессору, доктору медицинских наук Веселову Виктору Владимировичу за неоценимую помощь во всех начинаниях и поддержку в проведении диссертационного исследования. Считаю своим долгом выразить признательность всему коллективу отделения эндоскопической диагностики и хирургии и сотрудникам всех подразделений ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России за активное содействие. Хотелось бы также от всей души поблагодарить руководителя отдела патоморфологии и иммуногистохимических исследований кандидата медицинских наук Майновскую Ольгу Александровну за непосредственную помощь в проведении диссертационного исследования.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ (обзор литературы)**

### **1.1. Эпидемиология рака толстой кишки.**

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак толстой кишки занимает одну из ведущих позиций в экономически развитых странах. Ежегодная заболеваемость во всем мире колоректальным раком (КРР) составляет более 1 млн человек, а погибает от КРР более половины пациентов [111]. В России, согласно статистическим данным, рак толстой кишки в общей структуре онкологической заболеваемости (оба пола) составляет 11,9%, уступая лишь раку кожи (12,6%, меланоме – 14,4%). За последние 10 лет прирост заболеваемости раком ободочной и прямой кишки составил 31,37% и 21,31%, соответственно. У мужчин рак толстой кишки занимает третье место (12,1%). У женщин опухоль этой локализации также находится на третьем месте (11,7%) в структуре общей заболеваемости.

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований с 2018 г. КРР занимает 2 место (13,5%) [12].

Средний возраст больных обоего пола с установленным диагнозом злокачественного новообразования ободочной кишки составляет 68,5 лет, прямой кишки – 66,6 лет. Однако, в последнее время отмечается тенденция роста заболеваемости колоректальным раком у лиц молодого возраста (моложе 50 лет). Согласно показателям Национальной базы данных рака (NCDB) с 1998 по 2007 гг. выявлено 64 068 (10,9%) случаев рака толстой кишки у лиц моложе 50 лет, из них большая часть (75,2%) случаев отмечена в диапазоне 40-49 лет, а средний возраст пациентов



составил 44 года. Учитывая имеющиеся данные, свидетельствующие о росте КРР у молодых людей, приоритетной задачей является выявление групп высокого риска для последующего скрининга [128].

Колоректальный рак является гетерогенным заболеванием, включающим в себя различные фенотипы опухолей. Разработка сложных молекулярных методов анализа генома позволила выявить несколько генетических нарушений, участвующих в патогенезе колоректального рака [9,89,114,115,120,121].

Согласно современным данным, в настоящее время известны три механизма канцерогенеза при колоректальном раке.

Классическим путем канцерогенеза является злокачественное перерождение аденомы, так называемый механизм аденома-карцинома (Morson В.С., 1974). В 1988 г. Vogelstein В и соавт. была подтверждена теория последовательности аденома-карцинома, согласно которой опухоль развивается по последовательному пути, включающему нормальную слизистую оболочку толстой кишки, аденому и карциному [119]. Прогрессирование от обычной аденомы к аденокарциноме связано с мутациями в генах сигнального пути MAP-киназы (MAPK, mitogen-activated proteinkinase), в частности KRAS [29,57,82,101,127]. Считается, что активация онкогена KRAS играет роль в прогрессировании размера и степени атипичности в последовательности аденома-карцинома [60]. До 85% случаев колоректального рака развиваются по этому пути. Индекс малигнизации одиночных полипов составляет 2-4%, множественных (более двух) - 20%, ворсинчатых образований - до 40% [23,13,16].

Не менее важным является зубчатый механизм канцерогенеза, то есть развитие рака из зубчатых аденом. Около 15-35% аденокарцином толстой кишки развиваются по этому пути [27,28,102]. Эти опухоли обычно связаны с мутациями BRAF или KRAS и характеризуются CIMP (CpG island methylator phenotype tumors). Стартовой точкой этого механизма является мутация гена BRAF, в результате чего нарушается

процесс пролиферации, дифференцировки и апоптоза эпителиоцитов и возникает зубчатое образование толстой кишки [1,27,79,127]. Реже, начальной точкой канцерогенеза является мутация гена KRAS с последующим формированием хромосомной нестабильности [18,62]. Встречаемость фокусов тяжелой дисплазии или фокусов внутрислизистого рака в зубчатых аденомах составляет 4-37% [40,92].

Также существует концепция образования злокачественных опухолей в толстой кишке "de novo", согласно которой рак развивается из визуально неизменной слизистой оболочки толстой кишки [19,50,99,104]. Shimoda Т. и соавт. сообщали, что 90% ранних колоректальных раков с полиповидной формой роста содержат аденоматозные структуры, в то время как неполиповидные типы не содержат таковых, несмотря на их значительно меньшие размеры по сравнению с полиповидными (средний диаметр 8,7 мм и 16,8 мм, соответственно) [99].

Таким образом, основную роль в развитии спорадического колоректального рака играет последовательность аденома-карцинома, то есть практически все опухоли проходят стадию полипа, аденомы. При этом, для определения оптимальной тактики удаления необходимо классифицировать идентифицированные образования.

## **1.2. Современные эндоскопические классификации эпителиальных образований толстой кишки.**

Парижская классификация широко применяется для макроскопического описания поверхностных эпителиальных образований толстой кишки, выявляемых при проведении стандартной колоноскопии. Согласно ей выделяют полиповидные неоплазии (0-I), неполиповидные неоплазии (0-II) и изъязвленный тип (0-III), практически не встречающийся в толстой кишке. Отдельно стоит рассмотреть латерально распространяющиеся опухоли (LST - Laterally

Spreading Tumors), представляющие собой образования более 10 мм в диаметре, характеризующиеся в большей степени ростом вдоль стенки кишки, нежели в просвет кишки [60].

Для оценки микрорельефа поверхности (PP - pit pattern) используется предложенная Kudo S. и соавт. классификация, согласно которой выделяют 7 типов ямочного рисунка. Она основана на характеристике ямок эпителия с использованием хромоскопии и увеличительной эндоскопии (Рис. 1А, Б, В, Г, Д, Е, Ж) [60,67,68].

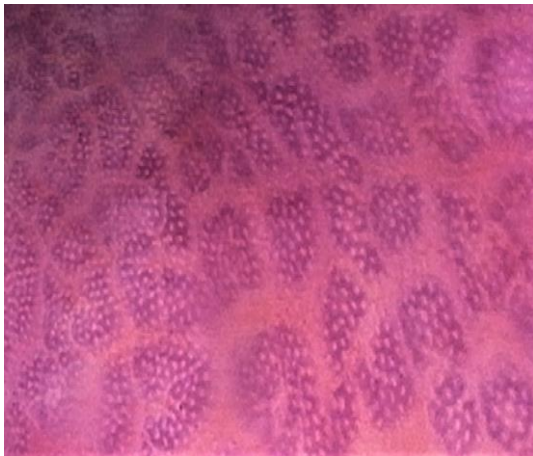


Рисунок 1А. I тип: округлый ямочный рисунок – нормальная слизистая оболочка.



Рисунок 1Б. II тип: мелко- и крупнозвездчатая форма ямок – гиперпластический полип, зубчатые образования.

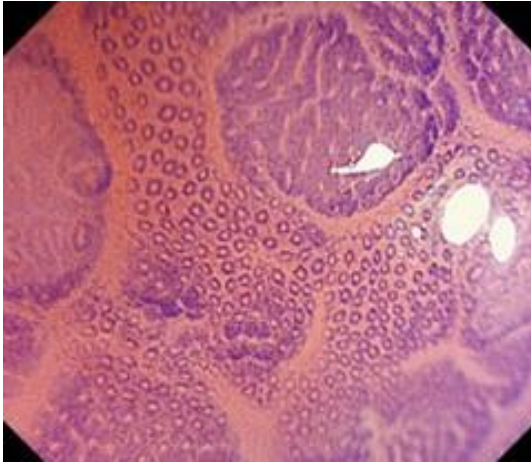


Рисунок 1В. IIIs тип: мелкий округлый ямочный рисунок – дисплазия высокой степени (72%) и рак (28%).

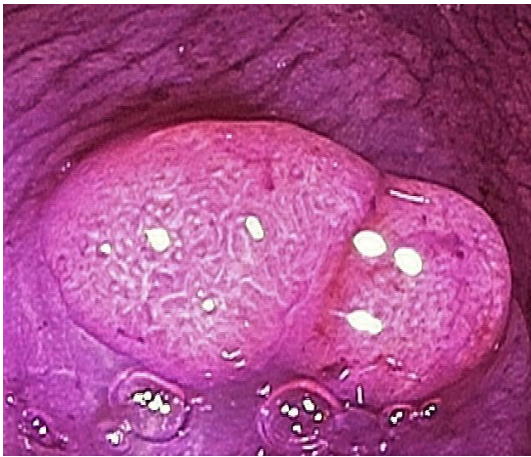


Рисунок 1Г. IIIЛ тип: овальный – аденома.

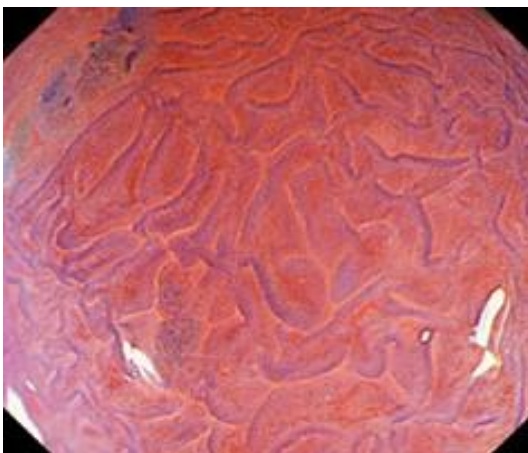


Рисунок 1Д. IV тип: извилистый мозговидный – аденома.

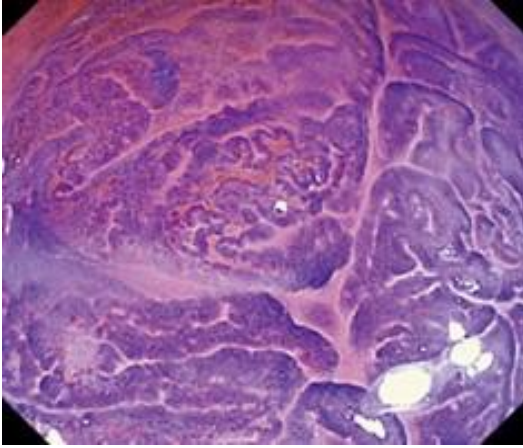


Рисунок 1Е. Vi тип: нерегулярный ямочный рисунок – дисплазия высокой степени, аденокарцинома, ограниченная слизистой оболочкой и поверхностными отделами подслизистого слоя.

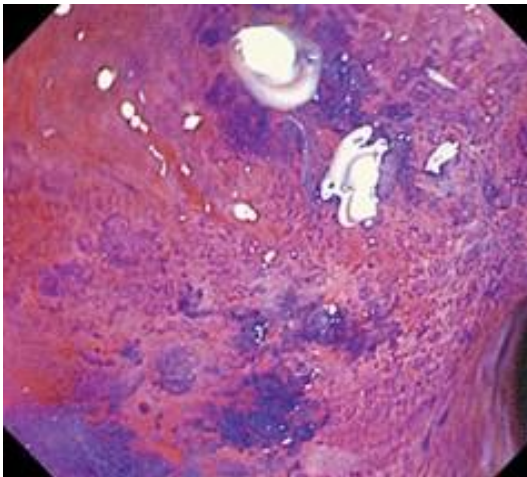


Рисунок 1Ж. Vn тип: разрушенный ямочный рисунок – аденокарцинома с глубокой подслизистой инвазией.

Для зубчатых образований Kimura T. выделил дополнительное описание ямочного рисунка - II-O тип ("open") [66].

Sano Y. с соавт. согласно строению капиллярной сети слизистой оболочки разработали классификацию поверхностных эпителиальных образований толстой кишки, используя узкоспектральные режимы (NBI для эндоскопов фирмы Olympus и i-Scan для эндоскопов фирмы Pentax) в сочетании с увеличением. Согласно этой классификации выделяют три типа капиллярного рисунка (CP - capillary pattern) (Рис. 2А, Б, В, Г, Д, Е, Ж, З) [56,93,95,118].

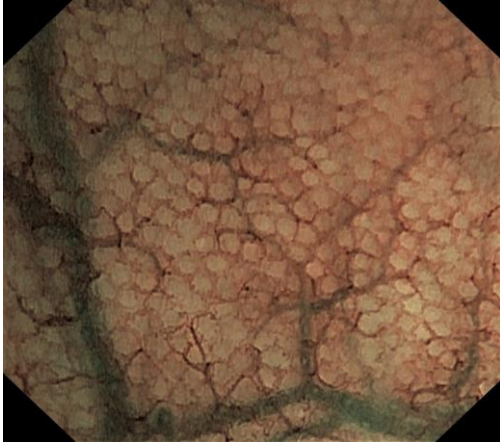


Рисунок 2А. Неизменная слизистая оболочка, I тип по Sano Y.

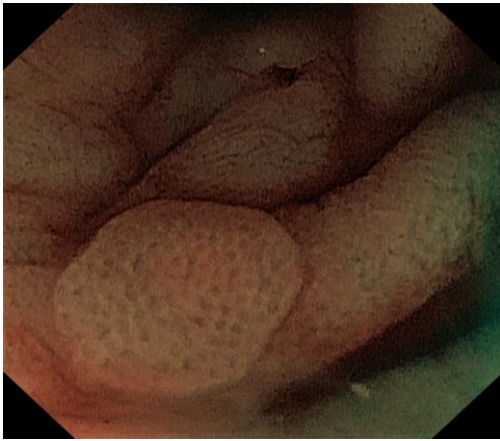


Рисунок 2Б. Гиперпластический полип, I тип по Sano Y.

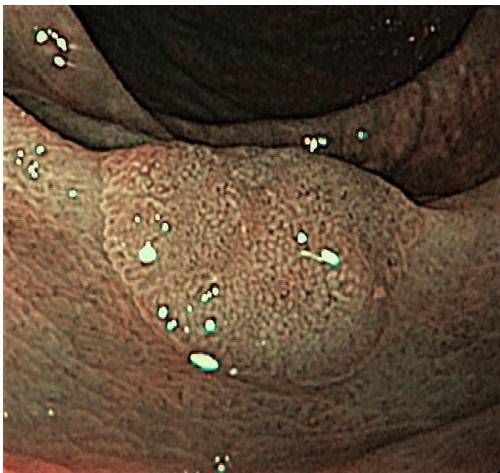


Рисунок 2В. Аденома, II тип по Sano Y. Четко различимые капиллярные сосуды, окружающие ямки эпителия.



Рисунок 2Г. Другой вариант опухоли. Аденома, II тип по Sano Y. Четко различимые капиллярные сосуды, окружающие ямки эпителия.

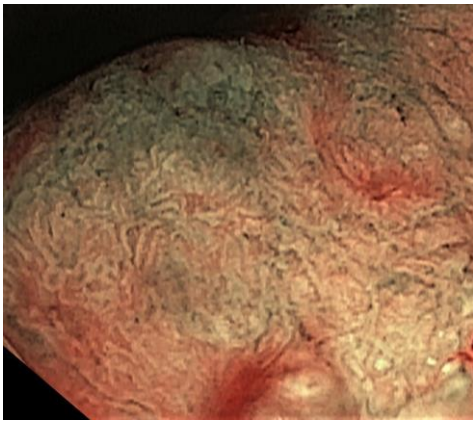


Рисунок 2Д. Внутрислизистый рак. Поверхностная инвазия в подслизистый слой (<1000 мкм), IIIa тип по Sano Y. Неоднородность, высокая плотность сосудов.

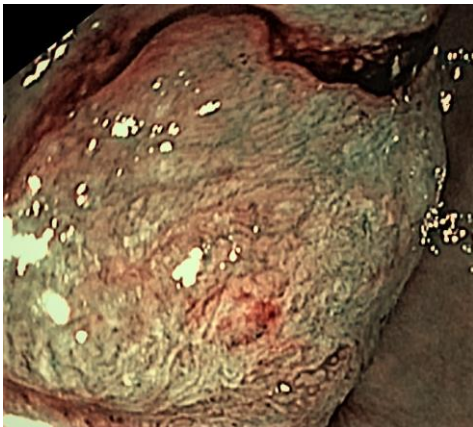


Рисунок 2Е. Другой вариант опухоли. Внутрислизистый рак. Поверхностная инвазия в подслизистый слой (<1000 мкм), IIIa тип по Sano Y. Неоднородность, высокая плотность сосудов.

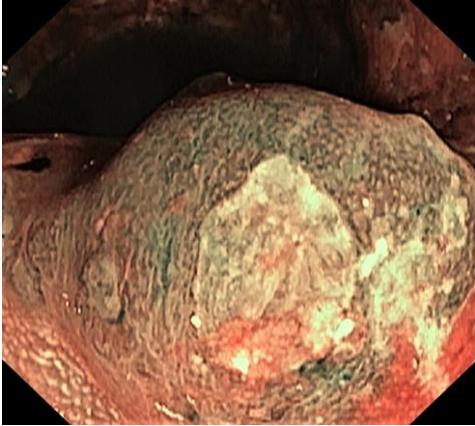


Рисунок 2Ж. Инвазивный рак. Глубокая инвазия ( $> 1000$  мкм), Шб тип по Sano Y. Отсутствие капиллярного рисунка.

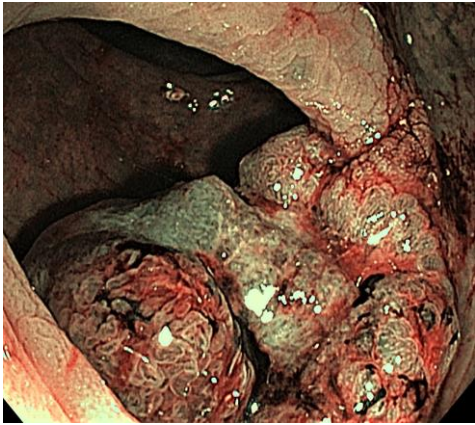


Рисунок 2З. Другой вариант опухоли. Инвазивный рак. Глубокая инвазия ( $> 1000$  мкм), Шб тип по Sano Y. Отсутствие капиллярного рисунка.

В 2011 году с целью упрощения использования и объединения существующих классификаций группой экспертов из Японии, США и Европы была разработана NICE классификация (NBI International Colorectal Endoscopic), которая может применяться как при обычной колоноскопии, так и при увеличительной [49,78,108].

Эндоскопическая диагностика и хирургия позволяют с высокой точностью диагностировать новообразования желудочно-кишечного тракта и успешно удалять их, а развитие малоинвазивных



эндоскопических методик меняет тактику лечения как доброкачественных, так и злокачественных новообразований.

### **1.3. Методики малоинвазивного лечения эпителиальных образований толстой кишки.**

Первые сообщения об эндоскопической полипэктомии появились в Японии в начале 70-х годов прошлого века.

В 1984 году Tada M. и соавт. была разработана эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR - endoscopic mucosal resection), позволяющая удалять как полиповидные, так и стелющиеся образования желудочно-кишечного тракта [106]. Данная методика подразделяется на два способа удаления неоплазий: удаление единым блоком и фрагментарная резекция опухоли.

В конце 90-х годов появились сообщения о применении сравнительно новой методики удаления неоплазий желудочно-кишечного тракта - эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ESD - endoscopic submucosal dissection), позволяющей удалять эпителиальные образования желудочно-кишечного тракта единым блоком вне зависимости от их размеров [59].

Большинство подлежащих эндоскопическому удалению полипов представляют собой эпителиальные образования диаметром от 5 до 10 мм, имеющих морфологическое строение тубулярных аденом с низкой степенью дисплазии (Low grade dysplasia) [47]. Как правило, колоректальные полипы удаляются методом одномоментной петлевой электроэксцизии. При этом удаление даже небольших новообразований сопряжено с риском развития ряда осложнений, таких как, кровотечение и перфорация [4,88].

Частота развития постполипэктомических кровотечений составляет 0,3-6,0%, однако, при удалении полипов размерами  $\geq 30$  мм достигает 24% [38]. В зависимости от времени возникновения, выделяют

острые и отсроченные кровотечения. Частота развития острых кровотечений колеблется от 1,5 до 2,8% [33,64,125]. К факторам риска острых кровотечений относят: большие размеры полипа (более 20 мм в диаметре), полипы на ножке, стелющиеся полипы, возраст пациента старше 65 лет, применение режима резания, смешанного режима электроэксцизии, некачественную подготовку кишки к полипэктомии, прием антикоагулянтных препаратов [64, 122]. Частота отсроченных кровотечений составляет 2% [103]. Механизм развития таких осложнений связан с разрушением посткоагуляционного струпа [83]. Помимо использования электрокоагуляции, фактором риска является наличие у пациентов артериальной гипертензии [103,123].

Перфорация толстой кишки происходят несколько реже, чем кровотечение. Во время удаления новообразований размерами менее 20 мм, это осложнение встречается в 0,3-0,5% случаев, при удалении полипов более 20 мм – в 1,3% [33,124]. Важно подчеркнуть, что частота перфораций толстой кишки при удалении образований методом подслизистой диссекции достигает 10%. Факторами риска развития данного осложнения являются: размер образования, полипы на широких основаниях, локализация полипов в проксимальных отделах толстой кишки, продолжительная электрокоагуляция, сопутствующая дивертикулярная болезнь, возраст пациента старше 80 лет, а также недостаточный опыт оперирующего эндоскописта [86,113,34].

Постполипэктомический синдром – совокупность симптомов, связанных с воздействием электрического тока на стенку кишки. При воздействии электрического тока возникает трансмуральный ожог, распространяющийся на слизистую, мышечную и серозную оболочки. Возникает локализованная трансмуральная воспалительная реакция при отсутствии явных признаков перфорации [4]. Частота развития постполипэктомического синдрома составляет от 0,5% до 1,2%. Как правило, симптомы манифестируют на 1-5 день после удаления

образования и проявляются лихорадкой, локализованной болью в животе, лейкоцитозом в крови. При проведении рентгенографии ОБП свободный воздух в брюшной полости отсутствует [39,46]. Факторами риска развития посткоагуляционного синдрома являются удаление полипов больших размеров (более 2 см в диаметре), длительная электрокоагуляция [42].

Проанализировав результаты 28 работ, посвященных эндоскопической резекции слизистой оболочки толстой кишки, Такака S. и соавт. пришли к выводу, что средняя частота кровотечений составляет 4,5%, перфораций – 0,7%. При этом, практически половина полипов удалялись единым блоком – 42,6%. Рецидивные опухоли после удаления новообразований единым блоком и фрагментами были зарегистрированы в 4% и 17%, соответственно [109].

По результатам метаанализа, включившего результаты 25 исследований (5221 случай) резекции слизистой оболочки толстой кишки (EMR), частота удаления опухолей единым блоком составила – 62,8% (95% ДИ 51,50-73,52), а R0 резекции - 58,6% (95% ДИ 47,14-69,71) [84].

Вместе с тем, развитие кровотечения, особенно в отсроченном периоде зависит от опыта оперирующего эндоскописта и в 1% случаев существует риск развития отсроченного кровотечения, именно из-за термического повреждения сосудов подслизистого слоя [53,97]. Поэтому значительное внимание уделяется развитию методик, направленных на снижение рисков возможных осложнений, связанных с электрическим воздействием. Одной из таких разработок является методика «холодной» петлевой эксцизии.

Суть методики заключается в удалении эпителиальных образований эндоскопической петлей без применения электрокоагуляции [2]. Методические особенности выполнения «холодной» полипэктомии заключаются в следующем:

- идентифицированное эпителиальное образование выводится в удобное для оператора положение;
- проведенная через инструментальный канал эндоскопа петля в раскрытом положении накидывается на полип с захватом 1-2 мм окружающей слизистой оболочки;
- в небольшом количестве производится инсуффляция воздуха или CO<sub>2</sub>;
- петля приоткрывается для освобождения избытка захваченных тканей в области основания полипа с целью предотвращения повреждения глубоких слоев стенки кишки;
- петля затягивается с пересечением слизистой оболочки и отсечением полипа.

На месте вмешательства образуется скальпированная раневая поверхность, дно которой представлено подслизистым слоем [7].

Для удаления образований используются как специальные петли, предназначенные для «холодной» эксцизии - гексагональные монофиламентные петли с уменьшенным диаметром проволоки, так и обычные диатермические петли с большим диаметром плетеной проволоки (Рис. 3А, Б).

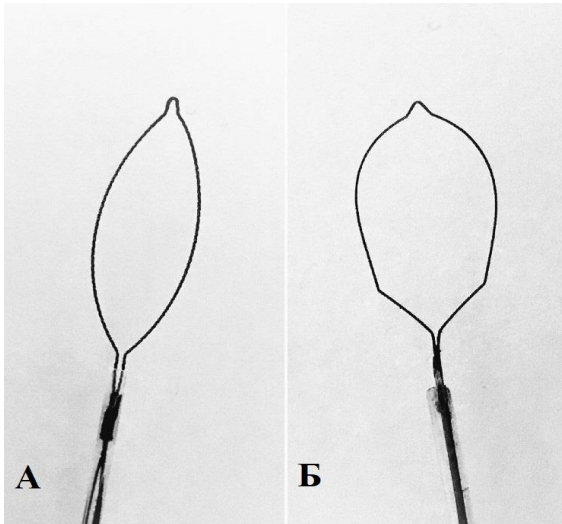


Рисунок 3А, Б. Петли в открытом состоянии (А – стандартная петля для электроэксцизии, Б – специальная гексагональная петля для «холодной» полипэктомии).

Таким образом, несмотря на то, что электроэксцизия является стандартной методикой удаления полипов толстой кишки, существуют альтернативные технологии, такие как «холодная» полипэктомия, которая позволяет технически проще удалять эпителиальные образования.

В 1980-х годах были опубликованы первые поисковые исследования об удалении полипов без использования электрокоагуляции [126]. В работе Таррего G. с соавт., основанной на опыте удаления 288 полипов толстой кишки размерами  $\leq 5$  мм методом «холодной» эксцизии, отмечалось, что ни в одном случае не наблюдалось отсроченного кровотечения [110]. Авторы также убедились в том, что небольшое кровотечение, возникающее в момент удаления новообразования, не превышало такового при щипцовой биопсии слизистой оболочки и спонтанно останавливалось спустя несколько минут.

В 2012 г. были опубликованы результаты мультицентрового исследования, включившего 823 пациента (1015 полипов), перенесших «холодную» полипэктомию образований менее 10 мм в диаметре,

согласно которым интраоперационные кровотечения были отмечены в 1,8% случаев и все они были остановлены эндоскопически непосредственно во время вмешательства. Отсроченных кровотечений и других осложнений зафиксировано не было. Полипы размерами менее 5 мм в диаметре удалялись биопсийными щипцами, а 5-9 мм – петлей [87].

В проспективном рандомизированном исследовании, посвященном сравнению «холодной» и стандартной полипэктомии при удалении 205 эпителиальных образований менее 8 мм в диаметре, не было отмечено ни кровотечений, ни перфораций. Однако, при оценке болевого синдрома, оказалось, что последний существенно чаще встречался после удаления полипов с применением электрокоагуляции – 20% против 2,5% ( $p=0,02$ ). Также авторы отметили сокращение времени операции в группе «холодной» полипэктомии (с 25 до 18 минут) [54].

В ряде исследований оценивается радикальность удаления новообразований путем щипцовой биопсии и путем «холодной» полипэктомии. Так, в 2015 году Kim J.S. и соавт. провели исследование, целью которого было оценить радикальность удаления полипов обеими способами. В исследовании были проанализированы результаты удаления 145 аденоматозных полипов менее 7 мм в диаметре [63]. Для оценки радикальности применяемых методик выполнялась эндоскопическая резекция слизистой оболочки с зоной удаленного образования. По результатам исследования, авторы отметили, что полнота резекции была значительно выше в группе «холодной» петлевой эксцизии по сравнению с щипцовой биопсией - 96,6% и 82,6%, соответственно ( $p=0,01$ ). Вместе с тем, не было выявлено существенных различий в R0 резекции при удалении полипов до 4 мм в диаметре – 100% и 96,9% ( $p=1,0$ ), а при размерах 5-7 мм - показатели R0 резекции достоверно различались - 93,8% и 70,3%,  $p=0,01$  (Табл. 1).

Таблица 1.

Результаты патоморфологического исследования операционных  
препаратов после эксцизии по данным Kim J.S. [63]

| Параметр                          | «Холодная»<br>эксцизия<br>n=59 | Щипцовая<br>биопсия<br>n=69 | p    |
|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------|
| R0 резекция                       | 57/59 (96,6%)                  | 57/69 (82,6%)               | 0,01 |
| R0 резекция при<br>полипах ≤ 4 мм | 27/27 (100%)                   | 31/32 (96,9%)               | 1,0  |
| R0 резекция при<br>полипах 5-7 мм | 30/32 (93%)                    | 26/37 (70,3%)               | 0,01 |

Учитывая полученные показатели, авторы пришли к выводу, что «холодная» петлевая эксцизия обеспечивает более полное удаление полипов размерами 5-7 мм в диаметре по сравнению с щипцовой биопсией, а полипы размерами менее 4 мм в диаметре могут быть полностью удалены с помощью щипцовой биопсии [63]. Jung Y.S. и соавт. в своем исследовании получили схожие данные радикальности удаления (90%) биопсийными щипцами полипов диаметром до 4 мм [58]. Агейкина Н.В. и соавт. в своей работе отметили, что для радикального удаления образований размерами 5 мм методикой щипцовой биопсии, требовалось 2-3 закрытия браншей биопсийных щипцов, несмотря на расстояние в 7 мм между раскрытыми браншами [3].

В 2016 году Raad D. и соавт. провели систематический обзор и метаанализ 5 рандомизированных исследований, включивший 668 пациентов (721 полип), целью которого было сравнить радикальность удаления полипов размерами менее 7 мм, используя стандартную биопсию, расширенную биопсию и «холодную» полипэктомия, а также сравнить время, необходимое для каждой из методик [85]. Основываясь

на данных гистологического заключения, неполное удаление образований было ниже при использовании метода расширенной биопсии или «холодной» петлевой эксцизии, чем при обычной биопсии (ОШ: 0,40; 95% ДИ 0,26-0,62,  $p < 0,0001$ ). Общее время в среднем было короче при петлевой эксцизии/расширенной биопсии по сравнению с «холодной» биопсией (ОШ: 2,66; 95% ДИ 5,14 - 0,18,  $p = 0,04$ ) [85].

В 2018 году японскими исследователями были опубликованы данные метаанализа, включившего 8 рандомизированных исследований (1665 пациентов, 3195 полипов), посвященного сравнению показателей эффективности и безопасности удаления образований размерами до 1 см путем «холодной» и традиционной полипэктомии с использованием электрокоагуляции. Результаты метаанализа показали меньшую частоту развития отсроченных кровотечений при «холодной» полипэктомии в сравнении с традиционной – 0% и 0,4%, соответственно ( $p = 0,06$ ), а также значительное снижение времени выполнения операции (средняя разница составила 7,13 минут, 95% ДИ 5,32-8,94,  $p < 0,001$ ). Авторы не выявили значимых различий в радикальности удаления образований путем стандартной и «холодной» полипэктомии – 95% и 94% ( $p = 0,3$ ), так и в частоте извлечения удаленных полипов – 97% и 97% ( $p = 0,6$ ) [98].

Недостатком «холодной» эксцизии является трудность извлечения удаленного образования для последующего морфологического исследования [31,35,73,94]. Согласно рекомендациям Американского общества по скринингу колоректального рака, показателем качественной полипэктомии является 95% извлеченных удаленных новообразований [90].

Deenadayalu V.P. и соавт. в своей работе сравнили эффективность двух способов извлечения удаленных полипов. Первый способ заключался в проведении «холодной» эксцизии образования с последующей его вакуумэкстракцией в предварительно установленную ловушку. Вторая методика заключалась в захватывании полипа петлей,



введении его в инструментальный канал эндоскопа с последующим его пересечением и извлечением. Показатели извлечения образований составили 100% (197 из 197 полипов) и 98% (199 из 203 полипов) соответственно ( $p=0,04$ ) [35]. Еще одно исследование продемонстрировало похожие показатели частоты извлечения полипов: 96% как удаленных «холодной» (101), так и стандартной (104) полипэктомией [54]. В своей работе Chang K.L. и соавт. [71] отметили более низкие показатели (93,2%) частоты извлечения эпителиальных образований, средний размер которых составил 3,8 мм, по сравнению с предыдущими исследованиями [54,81]. Однако, эти данные были лучше результатов другого крупного исследования, основанного на удалении 785 полипов размерами 2-6 мм в диаметре посредством «холодной» эксцизии. Неудача извлечения полипов была связана с меньшим диаметром (<5 мм) удаляемых образований и был извлечен только 81% операционных препаратов [69].

До настоящего времени в литературе обсуждается вопрос является ли прием пациентами антиагрегантов и антикоагулянтов противопоказанием к эндоскопической полипэктомии. Преимуществом «холодной» петлевой эксцизии является полное удаление образования за счет захвата окружающей слизистой оболочки, а также меньшего повреждения сосудов подслизистого слоя в отличие от щипцовой биопсии, что позволяет добиться лучшей радикальности, при этом снизив риск возникновения кровотечений. Авторы отмечают, что это делает «холодную» полипэктомию методом выбора у пациентов, принимающих антиагреганты и антикоагулянты [53]. В исследовании, включающем 70 пациентов (159 полипов) и основанном на сравнении рисков возникновения кровотечения после выполнения «холодной» и традиционной полипэктомии у пациентов, получающих антикоагулянты непрямого действия (варфарин), авторы выявили достоверно меньшую частоту как непосредственного - 5,7% против 23% ( $p=0,04$ ), так и

отсроченного кровотечения - 0% против 14% ( $p=0,02$ ) в группе «холодной» полипэктомии (Табл. 2).

Таблица 2.

Частота кровотечения после «холодной» эксцизии и электроэксцизии у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (Horiuchi A., 2014)

| Параметр                    | «Холодная»<br>эксцизия<br>(n=35) | Электроэксцизия<br>(n=35) | p    |
|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------|------|
| Острое<br>кровотечение      | 2/35 (5,7%)                      | 8/35 (23%)                | 0,04 |
| Отсроченное<br>кровотечение | 0                                | 5/35 (14%)                | 0,02 |

Это позволило им сделать вывод, что удаление полипов до 1,0 см в диаметре с использованием «холодной» петли является предпочтительным у пациентов, получающих антикоагулянты непрямого действия [53].

При сравнении технических аспектов «холодной» полипэктомии, неоднозначным оказалось мнение специалистов по поводу использования специальной монофиламентной петли с меньшим диаметром проволоки (0,3 мм) и обычной плетеной петли (диаметр проволоки 0,47 мм), используемой для электрокоагуляции. Ряд авторов отмечает преимущества использования специальной петли в отношении безопасности удаления образований [36] и радикальности резекции [52].

С началом внедрения в практику «холодной» эксцизии, появились результаты исследований, направленных на оценку возможности его использования для фрагментарного удаления образований диаметром более 1,0 см. В одной из публикаций проведена оценка безопасности фрагментарного удаления «холодной» петель, без предварительной

подслизистой инъекции, 171 образования, 43 из которых имели диаметр от 10 мм до 20 мм: только в одном случае был отмечен постполипэктомический синдром и было показано, что «холодная» фрагментарная эксцизия также является безопасной [25]. В ретроспективном исследовании, включающем 15 пациентов (15 полипов размерами 10-45 мм в диаметре) и оценивающим безопасность фрагментарной «холодной» полипэктомии после предварительной подслизистой инъекции, осложнения были зарегистрированы в четырех случаях: в трех – отсроченное кровотечение, которое не требовало повторного вмешательства и у одного пациента был зарегистрирован постполипэктомический синдром, потребовавший повторной госпитализации в связи с подозрением на перфорацию толстой кишки, что не подтвердилось в процессе обследования [32].

Piraka С. и соавт. в своем исследовании оценили радикальность и безопасность «холодной» фрагментарной полипэктомии после предварительной подслизистой инъекции при удалении 94 полипов размерами  $\geq 10$  мм [83]. В одном случае было зафиксировано интраоперационное кровотечение, потребовавшее его остановки путем клипирования сосуда. Других осложнений отмечено не было. В 72 случаях была оценена радикальность удаления образований при последующем наблюдении пациентов: в 9,7% случаев была выявлена остаточная ткань полипа, морфологически представленная аденомой [83]. В свою очередь, Агапов М.Ю. и соавт. выявили, что независимым фактором риска R1 резекции являются образования, морфологически представленные зубчатыми аденомами [2].

В работе Muniraj Т. и соавт., оценивающей эффективность и безопасность удаления «холодной» петель 30 полипов на широких основаниях диаметром более 1,0 см, не было зафиксировано ни одного осложнения [75]. Полипы удалялись фрагментарно после предварительной подслизистой инъекции физиологического раствора с

индигокармином. Частота полного, гистологически подтвержденного удаления образований, составила 80%. Резидуальные образования (20%) были удалены при помощи биопсийных щипцов спустя 6 месяцев [75].

Tutticci N.J. и соавт. провели исследование, включившее 99 пациентов (163 зубчатых образования, средний размер – 17,5 мм), целью которого было оценить эффективность и безопасность удаления зубчатых образований  $\geq 1,0$  см в диаметре методом «холодной» мукозэктомии. Большинство новообразований (97,5%) находилось в проксимальных отделах толстой кишки. В одном случае было зарегистрировано кровотечение во время удаления, успешно остановленное методикой клипирования. Болевой синдром, потребовавший повторной госпитализации и обследования, наблюдался в 1 случае. Отсроченных кровотечений ни в одном случае не отмечалось. В 82% случаев была проведена контрольная колоноскопия спустя 5 месяцев после удаления образований. Остаточная ткань, морфологически представленная зубчатой аденомой, была обнаружена в 1 случае (0,6%) и удалена «холодной» петлей [116].

Thoguluva S.N. и соавт. в 2019 г. были опубликованы данные систематического обзора и сводного анализа 8 исследований с общим количеством полипов - 522 с целью оценки безопасности и эффективности методики «холодной» эксцизии в удалении эпителиальных образований толстой кишки более 1,0 см в диаметре. Средний размер полипов составил 17,5 мм. Авторы получили превосходные результаты – показатели интраоперационных и отсроченных кровотечений составили 0,7% (95 % ДИ 0%-1,4%) и 0,5 % (95% ДИ 1%-1,2%), соответственно, с частотой абдоминального болевого синдрома равной 1,2%. Авторы отметили более высокие показатели частоты интраоперационного кровотечения и болевого синдрома при удалении полипов размерами более 2,0 см – 1,3% и 1,2%, соответственно. Перфораций зарегистрировано не было ни в одном из

исследований. Показатель радикальности удаления составил 99,3%. При анализе отдаленных результатов в отношении частоты рецидивирования опухоли, были получены следующие данные: для аденом – 11,1%, для зубчатых образований – 1,0%. Контрольная колоноскопия проводилась в периоде от 154 до 258 дней [112].

До настоящего времени не существует однозначного мнения о влиянии предварительной подслизистой инъекции на безопасность и эффективность удаления эпителиальных образований толстой кишки [74]. Ряд авторов отмечает, что осуществление лифтинга образований при методике электроэксцизии уменьшает термическое повреждение мышечной оболочки, что обеспечивает безопасность удаления крупных новообразований [55,77,100]. Однако, результаты проведенного Kim H.S. и соавт. рандомизированного исследования не показали значимых различий в радикальности удаления образований методом электроэксцизии с предварительной подслизистой инъекцией и без таковой (168/181, 92,8% и 152/172, 88,4%, соответственно;  $p = 0,2$ ) [65]. Что касается «холодной» эксцизии, введение физиологического раствора в подслизистый слой образований, по мнению Ивановой Е.В. и соавт. может даже усложнять полноценный захват образования и его последующее удаление [11].

Несмотря на значительное количество исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности методики «холодной» полипэктомии, а также сравнения полученных результатов с эндоскопической электроэксцизией, остаются открытыми ряд вопросов, касающихся частоты извлечения операционных препаратов, радикальности удаления образований, частоты развития интра- и послеоперационных осложнений при удалении образований обеими методиками, в связи с чем, было бы актуально и уместно провести собственный метаанализ и систематизацию имеющихся публикаций.

## **ГЛАВА 2. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ СРАВНЕНИЯ МЕТОДИК «ХОЛОДНОЙ» ПОЛИПЭКТОМИИ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОЭКСЦИИ.**

Нами проведен метаанализ рандомизированных сравнительных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности удаления эпителиальных образований толстой кишки методиками «холодной» полипэктомии и петлевой электроэксзии.

Метаанализ выполнен в соответствии с рекомендациями the preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses check list (PRISMA) [70]. 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» эксзии и электроэксзии. 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 статей, исследования, посвященные только методике «холодной» полипэктомии – 3 статьи, клинические рекомендации - 2 публикации, дополнение к одной из статей (1), исследования, посвященные отдаленным результатам полипэктомий – 1 статья, исследование у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию – 1 публикация. Таким образом, в анализ включено 5 клинических проспективных рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности методик «холодной» полипэктомии и электроэксцизии (Рис. 4).



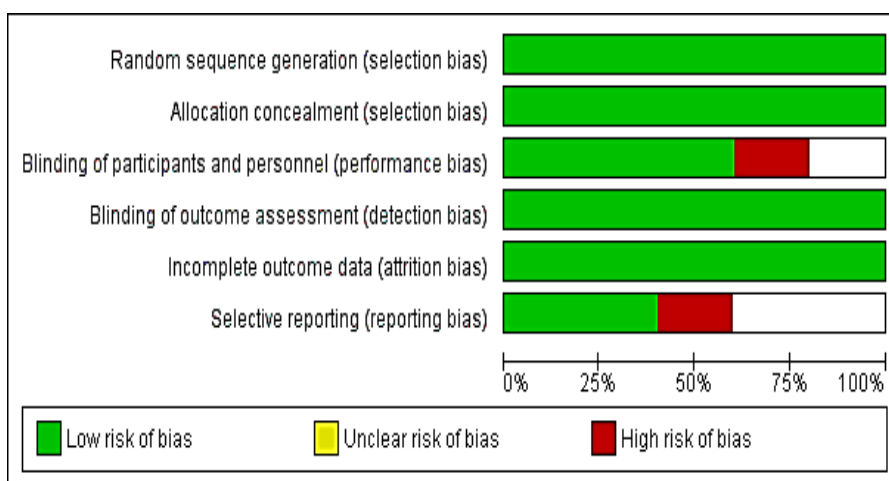
Рисунок 4. Диаграмма поиска литературных источников.



Качество включенных в метаанализ исследований оценивалось в соответствии со стандартизированным списком риска системной ошибки (Cochrane risk of bias checklist) [51]. При оценке качества включенных в метаанализ исследований были выявлены недостатки в виде неполного изложения полученных результатов, которые могли быть причиной смещения результатов. Результаты оценки качества исследований отображены на рисунке 5А,Б.

|   | Zhang et al | Suzuki et al | Parastefanou et al | Kawamura et al | Gomez et al |  |
|---|-------------|--------------|--------------------|----------------|-------------|--|
| Random sequence generation (selection bias)               | +           | +            | +                  | +              | +           |  |
| Allocation concealment (selection bias)                   | +           | +            | +                  | +              | +           |  |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | +           | ⊖            | +                  | +              |             |  |
| Blinding of outcome assessment (detection bias)           | +           | +            | +                  | +              | +           |  |
| Incomplete outcome data (attrition bias)                  | +           | +            | +                  | +              | +           |  |
| Selective reporting (reporting bias)                      | +           |              |                    | +              | ⊖           |  |

А



Б

Рисунок 5А,Б. Оценка риска смещения в исследованиях, сравнивающих «холодную» и стандартную полипэктомии в соответствии с Cochrane risk of bias checklist.

Отобранные исследования были проведены в США, Японии, Греции, Китае [45,61,80,105,130] и были опубликованы с 2015 по 2018 гг. (Табл. 3,4). Стоит отметить, что в исследовании Gomez V. и соавт.

оценивались результаты удаления образований толстой кишки тремя методиками: «холодной» эксцизией, с использованием электрокоагуляции и «холодной» эксцизией биопсийными щипцами. Для анализа были извлечены результаты удаления полипов методиками «холодной» и стандартной полипэктомии. В итоге, в метаанализ было включено 1163 пациента с общим количеством полипов – 1594.

Таблица 3. Характеристика исследований, оценивающих эффективность методик удаления эпителиальных образований толстой кишки

| Автор              | Год  | Страна | Тип Исследования | Рандомизация                 | Ослепление          | Метод удаления | Первичная конечная точка | Пациенты (n) | Женщины (n %) | Мужчины (n%) | Средний возраст пациентов ( mean / $\pm$ SD ) | Средний возраст (CSP) | Средний возраст (HSP) |
|--------------------|------|--------|------------------|------------------------------|---------------------|----------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------|---|-----------------------|-----------------------|
| V. Gomez et al.    | 2015 | США    | одноцентровое    | интерфейс                    | НД                  | CSP, HSP, CF   | неполная резекция        | 60           | 26 (43)       | 34 (57)      | 60  | НД                    | НД                    |
| T. Kawamura et al. | 2017 | Япония | мультицентровое  | блоковая                     | пациенты            | CSP, HSP       | полнота резекции         | 538          | НД            | НД           | НД  | НД                    | НД                    |
| V. Papastergiou    | 2017 | Греция | двухцентровое    | блоковая                     | пациенты, морфологи | C-EMR, H-EMR   | полнота резекции         | 155          | 64 (41,3)     | 91 (58,7)    | 63,6 $\pm$ 10,6                               | НД                    | НД                    |
| S. Suzuki          | 2017 | Япония | одноцентровое    | блоковая, стратифицированная | открытое            | CSP, HSP       | ширина и глубина дефекта | 52           | 39 (75)       | 13 (25)      | НД  | 66,9 $\pm$ 7,7        | 66,5 $\pm$ 9,8        |
| Q. Zhang           | 2018 | Китай  | одноцентровое    | конверты                     | морфологи           | CSP, EMR       | неполная резекция        | 358          | 161 (45)      | 197 (55)     | 64,9 $\pm$ 8,7                                | 64,5 $\pm$ 7,7        | 65,8 $\pm$ 9,4        |

Таблица 4. 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 | CSP Средний размер полипов, mean±SD | HSP 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                                  | 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                        | 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                           | SnareMaster(Olympus),Acusnare (Cook Medical),Captivator-II snare ( Boston Scientific) 10-15 мм, Exacto 9 mm( US Endoscopy) | 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                           | Captivator II , 10 мм, Boston Scientific   | Captivator II , 10 мм, Boston Scientific   |
| Q. Zhang et al.        | 525                          | 267                        | 258                        | 6-9                | 7,6±1,4                | 7,4±1,4                             | 7,7±1,5                             | НД                        | 4,7±3,4                      | 5,5±2,7                      | SnareMaster 10mm, Olympus Medical  | SnareMaster 10mm, Olympus Medical  |

## Результаты метаанализа и систематического обзора.

### Размер полипов.

Средний размер полипов со стандартным отклонением отображен в двух исследованиях [105,130]. При метаанализе данных в группе электроэксцизии размер удаляемых полипов превышал таковые показатели в группе «холодной» полипэктомии (95% ДИ 0,51-0,03,  $p=0,03$ ) (Рис. 6).

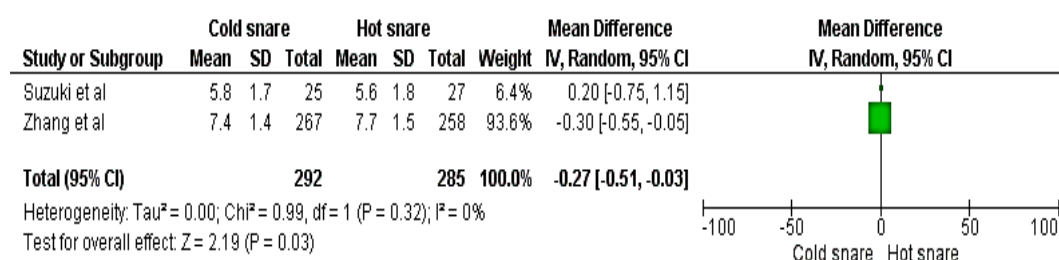


Рисунок 6. Средний размер полипов.

### Частота удаления эпителиальных образований единым блоком.

В трех из пяти исследований отражены данные выполнения en-bloc резекции [61,105,130]. При анализе данных в обеих группах статистически значимых различий получено не было (ОШ: 0,85; 95% ДИ 0,14-4,99,  $p=0,85$ ) (Рис. 7).

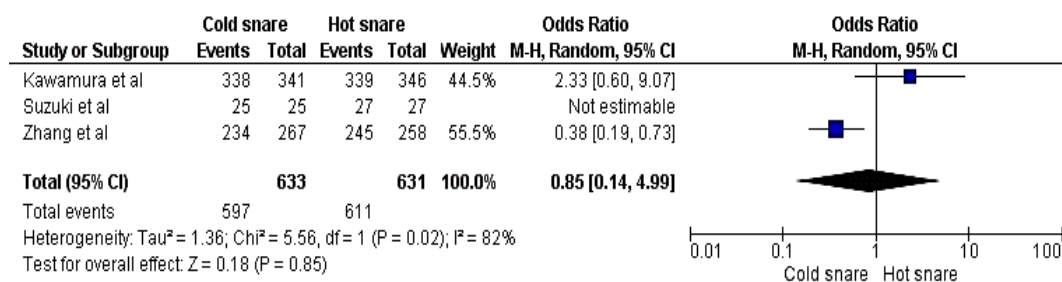


Рисунок 7. Частота удаления образований единым блоком.

### Частота R0 и R1 резекции.

В результатах двух из пяти исследований приведены данные R1 резекции [45,130]. В этих исследованиях отражено общее количество операционных препаратов, в связи с чем, нами были математически вычислены показатели R0 резекции. Таким образом, в метаанализ вошли данные пяти исследований. Статистически значимых различий в частоте R0 резекции в группах «холодной» и стандартной полипэктомии выявлено не было (ОШ: 0,47; 95% ДИ 0,19-1,19,  $p=0,11$ ) (Рис. 8).

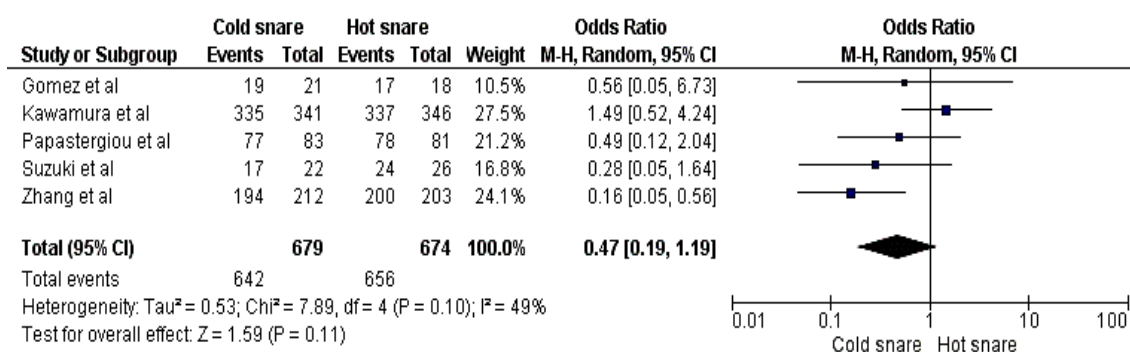


Рисунок 8. Частота R0 резекции.

В четырех исследованиях показатель R0 резекции оценивался по результатам гистологического исследования путем взятия биопсий из краев и дна раневого дефекта [45,61,80,130]. Suzuki S. и соавт. полноту удаления образования оценивали, как отсутствие патологической ткани в зоне резекции при визуальном осмотре раневой поверхности в белом свете и в узкоспектральных режимах [105]. Papastergiou V. и соавт. при удалении полипов обеими методиками производили инъекцию физиологического раствора в сочетании с метиленовым синим в подслизистый слой образований. Kawamura T. и соавт. в своей работе в 152 из 346 случаев использовали лифтинг удаляемых образований только в группе петлевой электроэксцизии.

### Частота извлечения полипов после удаления.

При анализе данных, частота извлечения удаленных полипов в группе «холодной» полипэктомии была ниже, чем в группе электроэксцизии, без статистически значимых различий (ОШ: 0,53; 95% ДИ 0,21-1,36,  $p=0,19$ ) (Рис. 9).

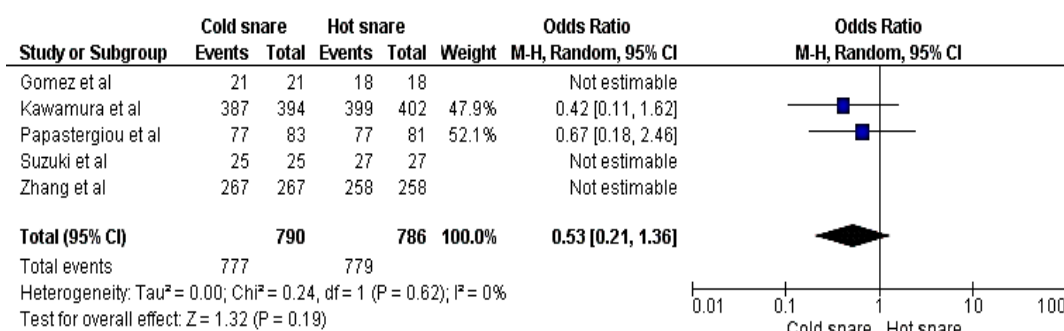


Рисунок 9. Частота извлечения полипов

### Частота интраоперационных кровотечений.

Частота интраоперационных кровотечений приведена в трех из пяти исследований [61,80,130]. Kawamura Т. и соавт. интраоперационное кровотечение определяли как кровотечение, продолжающееся более 30 секунд, в то время как в двух других исследованиях интраоперационным считалось кровотечение, требующее проведения эндоскопического гемостаза, без указания его продолжительности. Шанс развития интраоперационного кровотечения статистически значимо выше при удалении полипов с применением электрокоагуляции, чем при «холодной» эксцизии (ОШ: 2,09; 95% ДИ 1,17-3,73,  $p=0,01$ ) (Рис. 10).

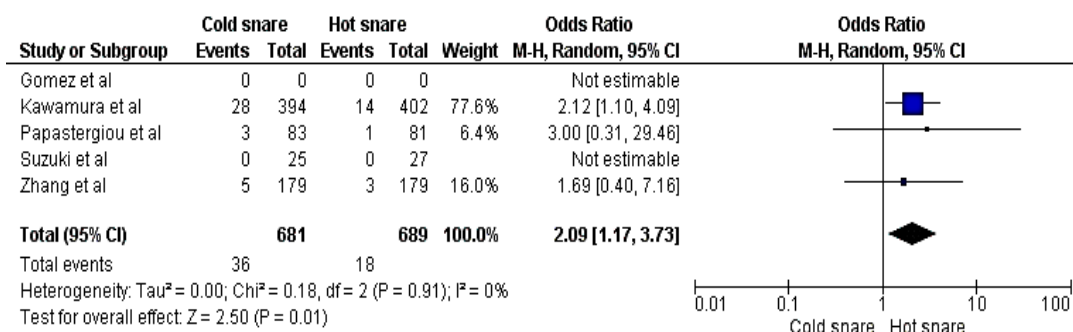


Рисунок 10. Частота интраоперационных кровотечений.

Других осложнений после полипэктомии, таких как, отсроченное кровотечение и перфорация ни в одном из вошедших в анализ исследований зарегистрировано не было.

Как показал метаанализ данных, в ряде исследований при выполнении «холодной» полипэктомии сообщается о возникновении интраоперационного кровотечения с последующим эндоскопическим гемостазом путем клипирования [24,87,107]. Авторы отмечают, что предикторами возникновения интраоперационного кровотечения являются эпителиальные образования размерами 6-9 мм, а также прием пациентами антиагрегантов [87,107]. Аоки Т. и соавт. считают, что независимым фактором риска развития интраоперационного кровотечения служат полипы, возвышающиеся над окружающей слизистой оболочкой, макроскопически представленные 0-Is типом по Парижской классификации (ОШ: 3,54; 95% ДИ 1,24–10,1, p=0,018). Причиной этому может быть наличие крупных сосудов, кровоснабжающих полиповидные образования, что может спровоцировать развитие интраоперационного кровотечения, требующего проведение эндоскопического гемостаза [24].

Ряд авторов считает, что лифтинг образований в ходе выполнения электроэксцизии ослабляет повреждающее влияние электрического тока на глубокие слои кишечной стенки, тем самым обеспечивая безопасность удаления [55,77,100]. С другой стороны, при



использовании методики «холодной» эксцизии предварительная подслизистая инъекция обеспечивает сдавление и оттеснение сосудов подслизистого слоя, тем самым предотвращая развитие кровотечения [72]. По мнению Muniraj T., положительным моментом выполнения лифтинга образований перед их удалением методикой «холодной» эксцизии является обеспечение более отчетливой идентификации границ образований, что позволяет достичь радикальности их удаления [75]. Иванова Е.В. и соавт. напротив, в своем исследовании при выполнении «холодной» эксцизии отметили отрицательные стороны подслизистой инъекции, заключающиеся в излишнем растяжении слизистой оболочки и сложности позиционирования петли над образованием [11]. В двух из пяти исследований при удалении полипов производилась подслизистая инъекция с целью лифтинга образований, что могло спровоцировать высокую гетерогенность результатов.

Также следует отметить наличие в исследованиях вариабельности оценки показателей R0 резекции. Одни авторы ориентировались на морфологическую структуру биопсийных фрагментов краев раневого дефекта, другие – только на визуальную оценку зоны резекции. По мнению Аоки Т. и соавт. прицельный осмотр латеральных краев раневого дефекта с применением узкоспектрального режима в сочетании с увеличением может быть достаточным для адекватной оценки R0 резекции [24]. С прогрессивным развитием в эндоскопии уточняющих визуализирующих технологий все большее распространение получает стратегия «диагностировал, удалил и оставил», применимая к полипам маленьких размеров [48]. Однако, данная политика увеличивает риск неполной резекции образований, приводя тем самым к ошибочной интерпретации результатов лечения и определения оптимального интервала последующего контрольного обследования [98].

Результаты проведенного метаанализа продемонстрировали, 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.

Кроме того, эндоскопическое удаление эпителиальных образований играет большую роль в прерывании последовательности аденома-карцинома, тем самым снижая показатели заболеваемости и смертности от колоректального рака [44,76,129]. Таким образом, не только успешно выполненная полипэктомия, но и извлечение удаляемых эпителиальных образований с последующей их гистологической оценкой являются важными факторами, влияющими на показатели интервального рака [26,91].

Современное состояние означенной проблемы требует продолжения исследований, направленных на изучение пределов возможностей «холодной» эксцизии для ее эффективного и безопасного применения у пациентов с эпителиальными образованиями толстой кишки разного макроскопического типа. Малоизученными остаются вопросы методического усовершенствования «холодной» полипэктомии в виде необходимости предварительной подслизистой инъекции с целью лифтинга образования, облегчающего его удаление, и повышающего безопасность удаления эпителиальных образований, расположенных в ободочной кишке [75]. Остаются спорными вопросы изучения частоты

извлечения операционных препаратов и их качества с определением границ резекции, изучения факторов риска фрагментации новообразований после «холодной» эксцизии и электроэксцизии, что требует проведения сравнительного анализа.

В связи с этим, изучение возможностей «холодной» полипэктомии в сравнении с электроэксцизией является актуальным и требует проведения собственного проспективного рандомизированного сравнительного исследования, направленного на поиск оптимального, безопасного и радикального метода удаления эпителиальных образований толстой кишки.

## **ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1 Характеристика пациентов. Дизайн исследования.**

В диссертационное исследование включены результаты лечения 160 пациентов, проходивших диагностику и лечение в ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с сентября 2019 по сентябрь 2020 года, которым было выполнено эндоскопическое удаление одного или нескольких эпителиальных образований толстой кишки методиками «холодной» петлевой эксцизии или электроэксцизии.

Исследование проведено на базе отделения эндоскопической диагностики и хирургии.

Дизайн исследования: проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России и зарегистрировано в международной базе исследований на сайте ClinicalTrials.gov (A prospective randomized controlled trial of cold snare polypectomy vs. conventional polypectomy for non-pedunculated colorectal adenomas (Clinical trial), NCT03859479).

Рандомизация в группы проводилась с помощью генератора случайных чисел на сайте [www.castlots.org](http://www.castlots.org). Анализ результатов осуществлялся «per protocol». Всем пациентам, в зависимости от группы, было выполнено удаление эпителиальных образований методикой «холодной» эксцизии или электроэксцизии, без отклонений от протокола исследования.

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).

Критерии включения в исследование:

- Возраст пациентов  $\geq 18$  лет;
- Пациенты с эпителиальными образованиями толстой кишки (аденомы, зубчатые аденомы) размерами до 10 мм, на широких основаниях;

- Подписанное информированное согласие.

Критерии невключения в исследование:

- Нарушения свертывающей системы крови;
- Наличие семейного аденоматоза толстой кишки;
- Воспалительные заболевания кишечника;
- Эндоскопические признаки малигнизации новообразования;
- Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

В исследование включено 160 больных (87 женщин и 73 мужчин) в возрасте от 26 до 88 лет.

От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проведение оперативного лечения, а также все пациенты были осведомлены о возможных осложнениях, способах их устранения и альтернативных методах лечения.

В зависимости от методики эндоскопического удаления полипов, больные были рандомизированы в две группы. В основную группу включено 80 пациентов (38 - 47,5% мужчин и 42 - 52,5% женщин), у которых было удалено 132 эпителиальных образования методикой «холодной» петлевой эксцизии. В контрольную группу вошло 80

пациентов (35 - 43,8% мужчин и 45 - 56,2% женщин), у них было удалено 129 образований методикой одномоментной петлевой электроэксцизии. По этому параметру группы были сопоставимы,  $p=0,7$ . (Табл. 5).

Таблица 5.

Распределение пациентов в группах по полу

| <b>Пол</b> | <b>«Холодная»<br/>эксцизия<br/>(n=80)</b> | <b>Электроэксцизия<br/>(n=80)</b> | <b>p</b> |
|------------|---|-----------------------------------|----------|
| Мужчины    | 38  | 35                                | 0,7      |
| Женщины    | 42  | 45                                | 0,7      |

В основной группе медиана (Me, min-max) возраста больных составила 62,1 года (56 – 70 лет), в контрольной группе – 63 года (56 – 70 лет), без статистически значимых различий между группами,  $p = 0,9$ .

У большинства 141 (88,1%) больных, вошедших в исследование, имелись сопутствующие заболевания, однако все они находились в стадии компенсации. В основной группе сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 67 (83,7%) больных, в контрольной группе – у 74 (92,5%) больных,  $p=0,08$ . Наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма), реже имелись болезни других систем. Следует отметить, что у 14 (17,5%) пациентов основной группы в анамнезе были операции на толстой кишке по поводу рака ободочной 7/8 (8,75%) и прямой кишок 7/8 (8,75%). В контрольной группе перенесенные операции на толстой кишке были у 13 (16,2%) пациентов, из них у 5 (6,2%) пациентов в анамнезе были операции по поводу рака прямой кишки, у 7 (8,8%) - рака ободочной кишки и у 1 (1,2%) пациента - по поводу рака обеих локализаций.

### **3.2. Клинико-морфологическая характеристика эпителиальных образований.**

При проведении эндоскопического исследования идентифицированные эпителиальные образования, соответствующие критериям включения, оценивались по следующим параметрам:

1. Локализация образования согласно сегментам толстой кишки.

В обеих группах обнаруженные эпителиальные образования преобладали в правых отделах толстой кишки. Так, в основной группе, где выполнялась «холодная» полипэктомия, 78/132 (59,1%) образований локализовались в правых отделах толстой кишки, в группе, где полипы удалялись методикой петлевой электроэксцизии - 79/129 (61,2%) полипов также находились в правых отделах толстой кишки (Табл. 6).

Локализация полипов в отделах толстой кишки

| Локализация полипов        | «Холодная» эксцизия (n=132) | Электроэксцизия (n=129) | p   |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----|
| Слепая кишка               | 13 (9,8%)                   | 8 (6,2%)                | 0,4 |
| Восходящая кишка           | 31 (23,5%)                  | 35 (27,1%)              | 0,6 |
| Поперечная ободочная кишка | 34 (25,8%)                  | 36 (27,9%)              | 0,8 |
| Нисходящая кишка           | 12 (9,1%)                   | 10 (7,8%)               | 0,9 |
| Сигмовидная кишка          | 35 (26,5%)                  | 27 (20,9%)              | 0,4 |
| Прямая кишка               | 7 (5,3%)                    | 13 (10,1%)              | 0,2 |

2. Размер образования (измерялся при помощи биопсийных щипцов с диаметром раскрытых браншей 8 мм).

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

3. Тип образования по Парижской классификации эпителиальных неоплазий [42].

В группе «холодной» эксцизии полиповидный тип образований на широком основании (0-Is) встречался в 91 случае из 132 (68,9%), неполиповидный тип, плоскоприподнятый (0-IIa) – в 41 случае из 132



(31,1 %). В группе электроэксцизии – 0-Is тип образований отмечался в 86 случаях из 129 (66,7%), 0-IIa тип – в 43 случаях из 129 (33,3%).

4. Тип образования по классификации NICE (при осмотре в белом свете и в узком спектре света) [86].

В обеих группах - «холодная» полипэктомия – 118/132 (89,4%), электроэксцизия – 101/129 (78,3%) чаще встречались эпителиальные образования, соответствующие 2 типу по классификации NICE, то есть представляли собой аденомы с различной степенью дисплазии ( $p=0,4$ ).

5. Ямочный рисунок оценивался по классификациям Kudo S. и Kimura T. [48,50].

В группе «холодной» эксцизии наиболее часто ямочный рисунок соответствовал III и IIIs типам по классификации Kudo S. - 74/132 (56,1%) и 44/132 (33,3%), соответственно. В 13 случаях (9,8%) ямки эпителия соответствовали II-0 типу по Kimura T. и в 1 случае (0,8%) – ямочный рисунок четко не прослеживался, были визуализированы капилляры в виде изогнутых, волнистых линий.

В группе электроэксцизии III и IIIs типы ямочного рисунка по классификации Kudo S. встречались чаще – 78/129 (60,5%) и 22/129 (17,1%), соответственно. Ямки эпителия, соответствующие II-0 типу по Kimura T. и капилляры в виде изогнутых линий отмечались в 19 (14,7%) и 9 (6,9%), соответственно. В 1 (0,8%) случае ямочный рисунок соответствовал IV типу по классификации Kudo S.

6. Капиллярный рисунок оценивался по классификации Sano Y. при осмотре в узком спектре света (режимы i-Scan, NBI) [96].

Согласно этой классификации четкий, сетчатый рисунок, характерный для II типа по Sano Y. в группе «холодной» эксцизии отмечался в подавляющем большинстве случаев – 118/132 (89%), равно, как и в контрольной группе – 100/129 (77,5%) случаев. Слабо

различимый капиллярный рисунок (I тип по Sano Y.) наблюдался в 14 (10,6%) и 29 (22,5%) случаях, соответственно (Табл. 7).

Таблица 7

Распределение эпителиальных образований в зависимости от типа классификации

| Эндоскопическая классификация    |                  | «Холодная» эксцизия<br>(n=132) | Электроэксцизия<br>(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                           | III <sub>s</sub> | 44 (33,3%)                     | 22 (17,1%)                 | 0,003 |
|                                  | III <sub>L</sub> | 74 (56,1%)                     | 78 (60,5%)                 | 0,5   |
|                                  | IV               | -                              | 1 (0,8%)                   | 0,3   |
| Kimura T                         | 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  |

После проведения эндоскопической полипэктомии все извлеченные эпителиальные образования были подвергнуты плановому патоморфологическому исследованию.

### 3.3. Методы исследования.

Все больные (n=160) находились на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава

России. Программа предоперационного осмотра и обследования состояла из сбора анамнеза, физикального исследования, пальцевого исследования прямой кишки, также пациентам выполнялась ректоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Лабораторные исследования включали: клинический анализа крови, определение группы крови, резус-принадлежности, коагулограмму. Всем больным в послеоперационном периоде ежедневно двукратно измерялась температура тела.

**Физикальное исследование** включало клинический осмотр, перкуссию, пальпацию и аускультацию живота. Пальцевое исследование прямой кишки проводили без седации, в положении пациента на спине с разведенными ногами.

**Ректоскопия** выполнялась всем пациентам. Исследование проводили без обезболивания в положении на боку, использовали ректоскоп компании Karl Storz (Германия) с диаметром тубуса 18 мм и длиной 20 см.

**Эндоскопические исследования** проводили в отделении эндоскопической диагностики и хирургии (руководитель отделения – доктор медицинских наук, профессор Веселов В.В.).

На догоспитальном этапе с целью выявления патологических изменений верхних отделов ЖКТ всем пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия. Исследование проводили с использованием видеоэндоскопической системы EVIS EXERA II (Olympus, Япония) при помощи гастроскопов фирмы Olympus GIF-Q150 и Olympus GIF-Q180 (Япония).

Всем больным (n=160) на дооперационном этапе была выполнена диагностическая колоноскопия с использованием видеоэндоскопических систем EVIS EXERA III («Olympus», Япония),

оборудованных обычными колоноскопами (CF-H180AL), педиатрическими колоноскопами PCF-H180A и колоноскопами экспертного класса (CF-HQ190L). Также использовались видеоэндоскопические системы Pentax – EPK-i7000, оснащенные обычными колоноскопами (EC-38i10L), педиатрическими колоноскопами (EC-34i10L, EC-3490TLi) и колоноскопами с оптическим увеличением (EC-3890LZi). При необходимости, для отмывания слизистой оболочки использовали водяную помпу Olympus AFU-100 или водяную помпу EIP 2, встроенную в электрохирургический блок ERBE 300D.

Подготовка к исследованию заключалась в соблюдении двухдневной белковой диеты с последующим приемом как полнообъемных, так и малообъемных препаратов на основе полиэтиленгликоля или сульфатсодержащих растворов по одноэтапной (вечерний прием препарата) или двухэтапной (вечерний и утренний приемы препарата) схемам. В качестве альтернативного средства для подготовки толстой кишки использовался препарат «Колокит», представляющий собой солевое осмотическое слабительное средство в таблетированной форме (32 таблетки) с возможностью приема по схеме «вечер-утро» либо «день-вечер» [8]. Качество подготовки толстой кишки оценивалось по Бостонской шкале - Boston Bowel Preparation Scale/BBPS, 2009г. [30].

Бостонская шкала подготовки кишечника (BBPS) [30] - это шкала оценки чистоты кишечника после аспирации остаточного кишечного содержимого и отмывания слизистой оболочки (при необходимости). Основывается на суммировании показателей трех сегментов толстой кишки.

Каждому из трех сегментов толстой кишки (правый, включающий слепую кишку и восходящую ободочную кишку; поперечный,

включающий поперечно-ободочную кишку с прилегающими изгибами; и левый - нисходящую ободочную кишку, сигмовидную и прямую кишку) дается оценка от 0 до 3 баллов, определяемая следующим образом:

0 - неподготовленный сегмент толстой кишки со слизистой оболочкой, невидимой из-за неотмываемых каловых масс.

1 - видна часть слизистой оболочки сегмента толстой кишки, но другие участки сегмента толстой кишки плохо видны вследствие наличия остаточных каловых масс, пены и/или непрозрачной жидкости.

2 - слизистая оболочка хорошо визуализируется, несмотря на наличие незначительного количества остаточного кишечного содержимого и/или непрозрачной жидкости.

3 - слизистая оболочка хорошо видна, нет остаточного кишечного содержимого или непрозрачной жидкости.

Затем полученные баллы суммируются для общего балла от 0 до 9, где 9 - идеально чистая толстая кишка без какой-либо остаточной жидкости, а 0 - неподготовленная толстая кишка. В случае прерывания исследования из-за неадекватной подготовки, всем невизуализированным проксимальным сегментам присваивается оценка 0.

При идентификации эпителиального образования, соответствующего критериям включения, оценивалась его локализация, размер, тип по Парижской классификации [60], по классификации NICE [108], ямочный и капиллярный рисунки согласно классификациям Kudo S. [68] и Sano Y. [118], соответственно.

**Рентгенологические исследования** проводили в отделе рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»

Минздрава России (руководитель отдела – д.м.н. Зароднюк И.В.). С целью выявления сопутствующих заболеваний выполняли рентгенографию грудной клетки в прямой проекции на аппарате Arelem DX-90.

**Лабораторные исследования** выполняли в отделе изучения микробиологических и иммунологических исследований (руководитель отдела – к.м.н. Каменева А.В.). Включали определение группы крови и резус-принадлежности с помощью цоликлонов. Общий анализ крови определяли при помощи гематологических анализаторов МЕК – 7222К (NIHON KONDEN), MicroCC-20Plus (США), гемокоагулограмму выполняли на коагулометрах Sysmex CS-2000i, Sysmex CA-500 (Япония).

**Патоморфологическое исследование** удаленных препаратов (n=243) проводили в отделе патоморфологии и иммуногистохимических исследований ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель – к.м.н. Майновская О.А.).

Для морфологического исследования удаленные полипы фиксировали основанием на пенопластовой пластине при помощи игл (для лучшей ориентации при гистологической обработке), определяли размер и целостность полипа, состояние его поверхности, консистенцию (Рис. 11А, Б, В, Г).

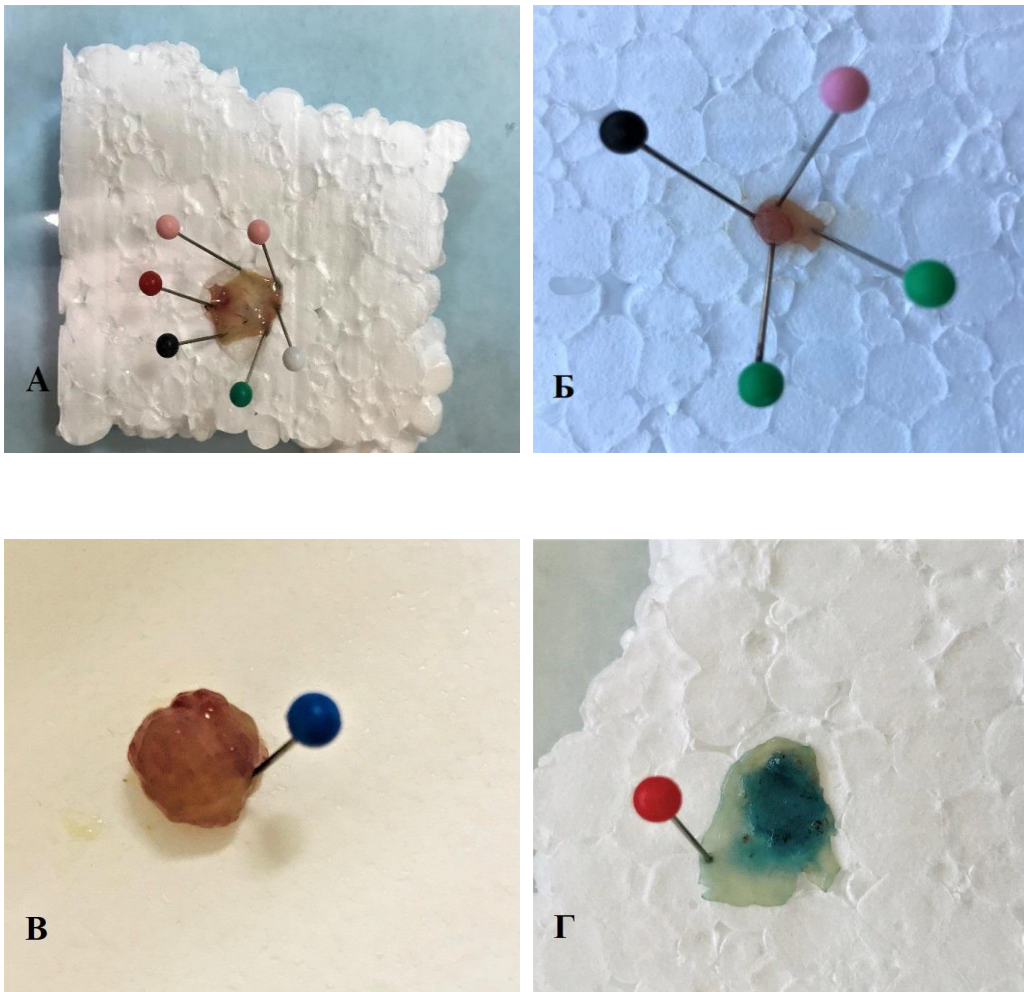


Рисунок 11А, Б, В, Г. Удаленные макропрепараты, расплавленные на пенопластовой пластине.

Затем препарат фиксировали в соответствующем объеме (1:20) 10% нейтрального формалина. Все удаленные полипы исследовались тотально (en-bloc или все фрагменты в случае фрагментации препарата).

Гистологическую обработку материала проводили по стандартной методике в гистопроцессоре LeicaASP6025, после чего заливали в парапласт (Paraplastmedium фирмы Leica) и изготавливали срезы толщиной 2 мкм. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

При микроскопическом исследовании определяли гистологическую структуру полипа, наличие и степень дисплазии

эпителия в соответствии с критериями классификации ВОЗ для опухолей ЖКТ (2018). Малигнизацию аденомы диагностировали при наличии инвазии атипичных опухолевых структур в подслизистый слой.

Оценку радикальности удаления проводили в соответствии с рекомендациями ESGE (2015). Критерием радикальности удаления полипа являлось отсутствие аденоматозных структур по краю резекции слизистой при доброкачественных образованиях; в случаях малигнизации – отсутствие опухолевых структур по глубокому и периферическому краям резекции, расстояние от которых до опухолевых структур должно составлять не менее 1 мм (R0).

В случаях фрагментации полипа или его выраженной деформации при выполнении электроэксцизии, морфологическая оценка радикальности удаления не проводилась (Rx).

### **3.4. Технические особенности эндоскопического удаления эпителиальных образований толстой кишки.**

Перед проведением полипэктомии от всех больных было получено информированное согласие. Пациенты в обеих группах были предупреждены о возможности развития интра-, и послеоперационных осложнений (кровотечение, перфорация, постполипэктомический синдром), при невозможности их устранения эндоскопическими методами - конверсии операции в трансабдоминальное вмешательство. Окончательная тактика лечения определялась после получения результатов морфологического исследования удаленного препарата.

Подготовка кишечника осуществлялась в стационаре растворами на основе полиэтиленгликоля или сульфатсодержащими препаратами по одноэтапной (накануне операции) или двухэтапной (накануне и в день



операции) схемам. В обеих группах чаще соблюдалась двухэтапная схема подготовки кишки (Табл. 8).

Таблица 8

## Подготовка толстой кишки к эндоскопической полипэктомии

| <b>Схема подготовки</b> | <b>«Холодная»<br/>эксцизия<br/>n=80</b> | <b>Электроэксцизия<br/>n=80</b> | <b>р</b> |
|-------------------------|---|---------------------------------|----------|
| Одноэтапная             | 25 (31%)                                | 31 (38%)                        | 0,4      |
| Двухэтапная             | 55 (69%)                                | 49 (62%)                        | 0,4      |

У большей части больных в группах «холодной» эксцизии – 72 (90%) и электроэксцизии – 75 (93,7%) полипэктомия проходила без обезболивания. У остальных пациентов «холодная» полипэктомия – 8 (10%) и электроэксцизия - 5 (6,3%) – в условиях внутривенной анестезии со спонтанным дыханием.

Показанием к выполнению эндоскопической полипэктомии служило наличие доброкачественного эпителиального образования толстой кишки на широком основании размерами  $\leq 10$  мм. Положение пациента на столе (на боку или на спине) во время эндоскопического удаления выбиралось в соответствии с наиболее удобным для оператора выводением полипа в поле зрения.

Для проведения полипэктомии использовались видеоэндоскопические системы EVIS EXERA III («Olympus», Япония) с обычными колоноскопами (CF-H180AL) и педиатрическими колоноскопами (PCF-H180AL). Также использовались видеоэндоскопические системы Pentax – EPK-i7000 с колоноскопами того же производителя (EC-38i10L, EC-3890LZi, EC-34i10L, EC-3490TLi). При выполнении «холодной» эксцизии использовались полифиламентные петли (MTW, Boston Scientific, Endoflex). При

удалении образований методикой электроэксцизии использовались электрохирургические блоки ERBE VIO-300D, Olympus ESG-100, Olympus PSD-60 с применением режимов резания и коагуляции. Применялись диатермические полифиламентные петли фирм Boston Scientific, Endoflex с диаметром раскрытия 11-15 мм.

Всем больным в первый день после операции назначали постельный режим, холод на область операции, а также разрешали питье. Со второго дня пациентов переводили на общий режим с соблюдением белковой диеты в течение последующих 4 дней с дальнейшим переводом на общий стол.

#### **3.4.1. Методика «холодной» петлевой эксцизии.**

«Холодной» петлевой эксцизией было удалено 132 эпителиальных образования 80 больным. После выведения в поле зрения обнаруженного эпителиального образования в максимально удобной позиции и осмотра образования в белом свете (рис. 12) и в узкоспектральном режиме NBI, i-Scan (рис. 13),



Рисунок 12. Полип на широком основании, 0-Is тип по Парижской классификации. При осмотре в белом свете видны ямки эпителия III тип по Kudo S.

Больная К., 61 год, и/б № 3879/19.

петля в раскрытом положении накидывалась на него с захватом 1-2 мм окружающей слизистой оболочки (рис. 14), далее производилась десуффляция воздуха во избежание избыточного захвата тканей, и петля закрывалась с пересечением полипа без применения электрокоагуляции (рис. 15).



Рисунок 13. Осмотр эпителиального образования в узком спектре света. Тип 2 по NICE, ямочный рисунок тип III по Kudo S, капиллярный рисунок 2 тип по Y.Sano (аденома). Больная К., 61 год, и/б № 3879/19.



Рисунок 14. 1-й этап «холодной» эксцизии. Захват полипа эндоскопической петлей.

Больная К., 61 год, и/б № 3879/19.



Рисунок 15. 2-й этап «холодной» эксцизии. Пересечение полипа без применения электрокоагуляции.

Больная К., 61 год, и/б № 3879/19.

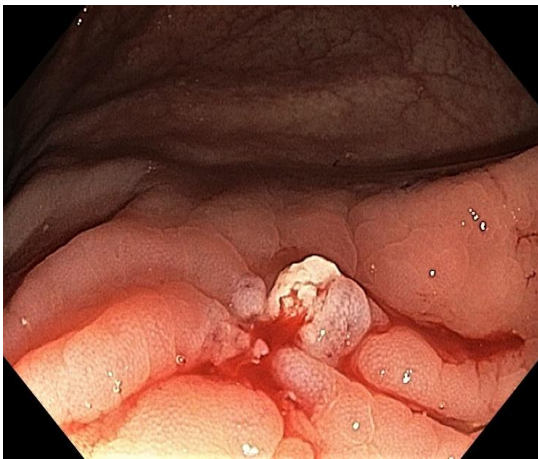


Рисунок 16. Отмывание и осмотр краев раневого дефекта в белом свете после удаления образования «холодной» петлей.



Рисунок 17. Осмотр краев и дна раневого дефекта в узком спектре света после удаления образования «холодной» петлей.

Больная К., 61 год, и/б № 3879/19.

При удалении неполипозидных образований выполнялась предварительная подслизистая инъекция в основание образования раствора гелофузина с 0,4% индигокармином в количестве 5-15 мл. Использовались эндоскопические инъекторы фирмы Olympus с диаметром иглы 25G, а также фирмы MTW с диаметром канюли 0,5 мм.

После удаления полипа методикой «холодной» эксцизии производилось отмывание раневой поверхности и прицельно осматривались дно и края раневого дефекта в белом свете (рис. 16, рис. 18А, Б.) и в узком спектре света в совокупности с электронным увеличением, оценивались на предмет кровотечения и других осложнений (рис. 17, рис. 19А, Б.).

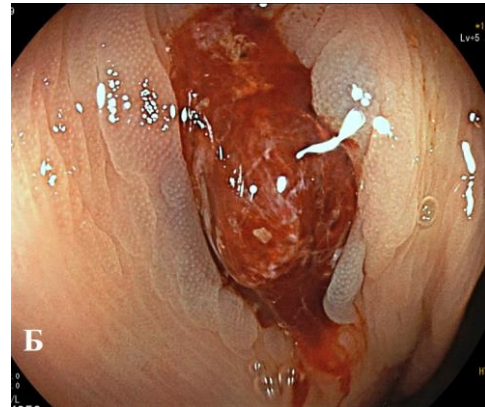
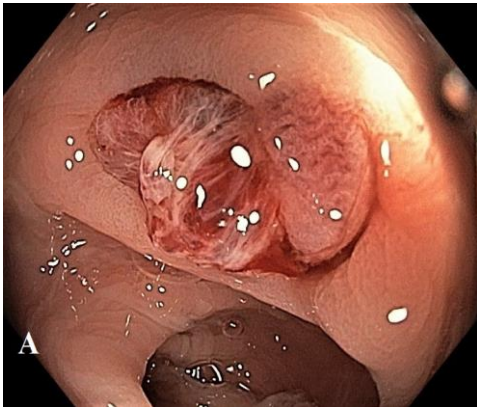


Рисунок 18А, Б. Раневые дефекты после удаления полипов «холодной» петлей.

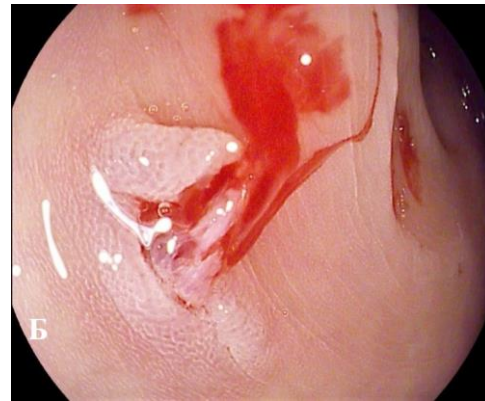
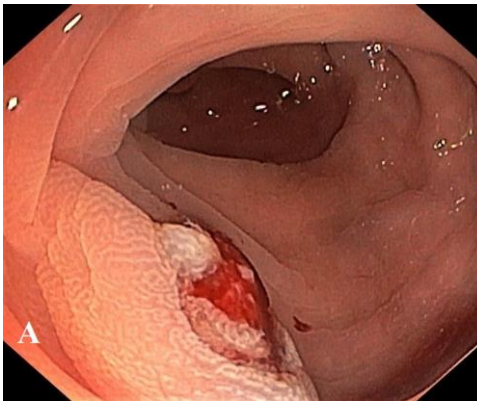


Рисунок 19А, Б. Осмотр краев и дна раневого дефекта с использованием электронного увеличения после выполнения «холодной» эксцизии.

При визуализации остаточной ткани производилось ее удаление биопсийными щипцами либо эндоскопической петлей. При образовании обширных дефектов слизистой оболочки или развитии интраоперационного кровотечения производилось клипирование эндоклипсами фирм Olympus, Boston Scientific, Endostars или орошение гемостатическим раствором «Гемоблок». Особенностью «холодной» эксцизии является развитие диффузного кровотечения, которое, как правило, спонтанно останавливается. Известно, что время свертывания крови по Сухареву составляет от 30-120 секунд (начало образования фибрина) до 3-5 минут (окончание процесса). Длительность кровотечения по Дукке в норме не превышает 3 минут [15]. Учитывая это, гемостаз в группе «холодной» эксцизии осуществлялся при кровотечении, продолжающемся более 3-х минут. В каждом случае при помощи секундомера фиксировалось время спонтанной остановки кровотечения, а также время удаления образования от момента выведения инструмента в просвет толстой кишки до извлечения удаленного полипа. Все резецированные образования извлекались при помощи аспирации через канал эндоскопа в предварительно установленную марлевую ловушку, при больших размерах препарата производился его захват петлей с последующим извлечением. После извлечения, каждое образование фиксировалось на специальной пенопластовой пластине и незамедлительно транспортировалось в отделение патоморфологии.

#### **3.4.2. Методика электроэксцизии.**

Методикой электроэксцизии было удалено 129 эпителиальных образований 80 больным. Вначале образование выводилось в удобное положение с осмотром полипа в белом свете (рис. 20) и в узком спектре

света (NBI, i-Scan) (рис. 21), затем петля открывалась над ним (рис. 22), производилась частичная десуффляция воздуха для облегчения захвата, петля накидывалась на образование (рис. 23), перед полным ее закрытием производилась инсуффляция воздуха для предотвращения излишнего захвата тканей. Затем захваченный фрагмент приподнимался и несколько отводился от стенки кишки (рис. 24) и петля постепенно закрывалась с одновременной подачей тока (рис. 25). В случае неполипозного характера образований, а также при их локализации в правых отделах толстой кишки выполнялась подслизистая инъекция раствора гелофузина с 0,4% индигокармином в количестве 5-15 мл в зависимости от размера образования, а также степени лифтинга. При электроэксцизии использовались комбинированные режимы резания и коагуляции (PulseCut Fast, PulseCut Slow), коагуляция (SoftCoag) для электрохирургических блоков Olympus ESG-100. При применении электрохирургического блока ERBE VIO-300D – режимы ENDO CUT Q и SOFT COAG.

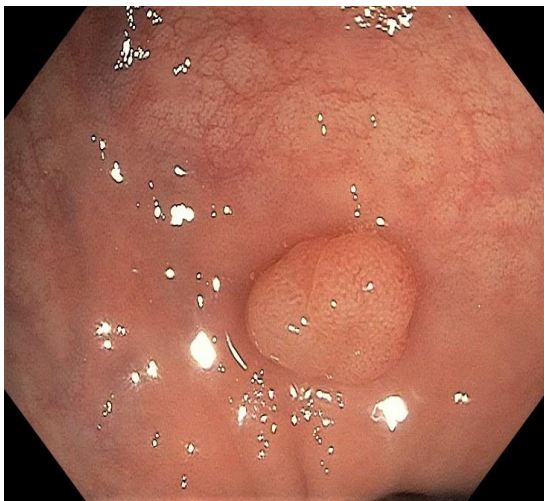


Рисунок 20. Идентификация полипа. Полип на широком основании, 0-Is тип по Парижской классификации. При осмотре в белом свете видны ямки эпителия III+IIIs тип по Kudo S.  
Пациент В, 60 лет, № и/б 5195/19

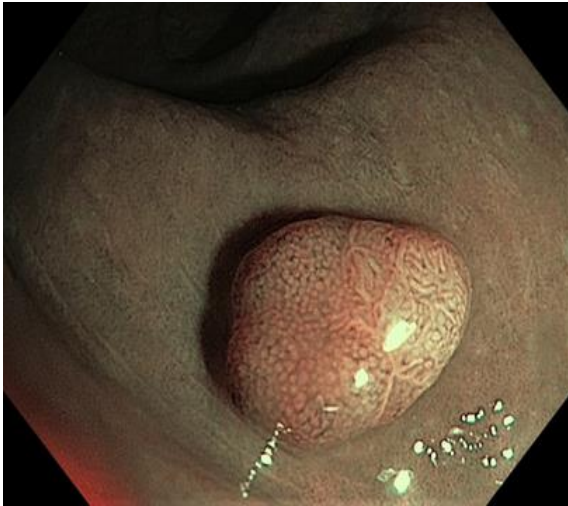


Рисунок 21. Осмотр выявленного полипа в режиме NBI. Тип 2 по NICE, ямочный рисунок тип III+IIIs по Kudo S., капиллярный рисунок 2 тип по Sano Y. (аденома). Пациент В, 60 лет, № и/б 5195/19

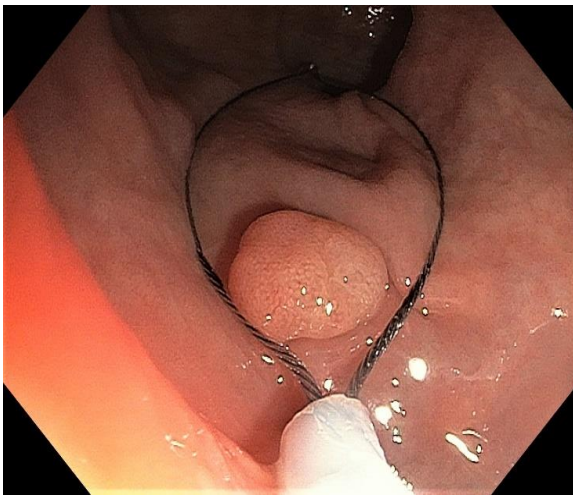


Рисунок 22. 1-й этап эндоскопической электроэксцизии. Расположение эндоскопической петли в открытом состоянии над полипом. Пациент В, 60 лет, № и/б 5195/19



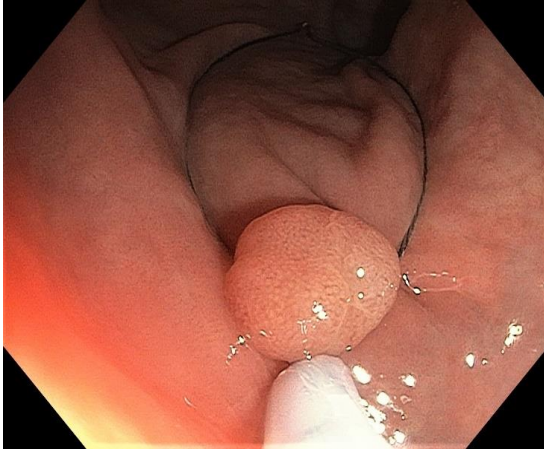


Рисунок 23. 2-й этап эндоскопической электроэксцизии. Подтягивание петли для захвата полипа.  
Пациент В, 60 лет, № и/б 5195/19

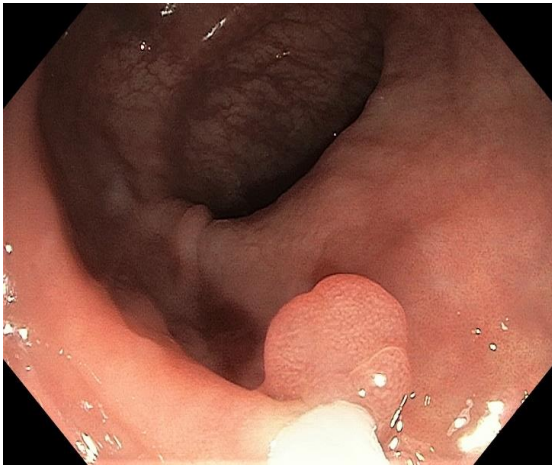


Рисунок 24. 3-й этап эндоскопической электроэксцизии. Закрытие эндоскопической петли.  
Пациент В, 60 лет, № и/б 5195/19

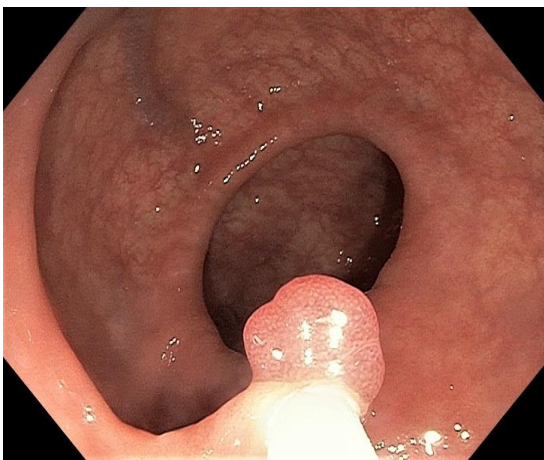


Рисунок 25. 4-й этап эндоскопической электроэксцизии. Пересечение полипа с одновременной коагуляцией.  
Пациент В, 60 лет, № и/б 5195/19

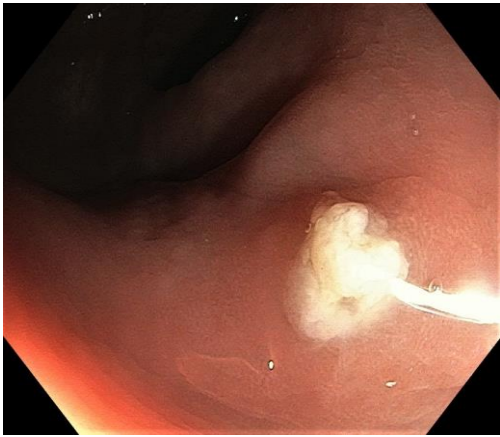


Рисунок 26. Осмотр образовавшегося струпа и окружающей слизистой оболочки в белом свете после удаления полипа эндоскопической электроэксцизией.

Пациент В, 60 лет, № и/б 5195/19

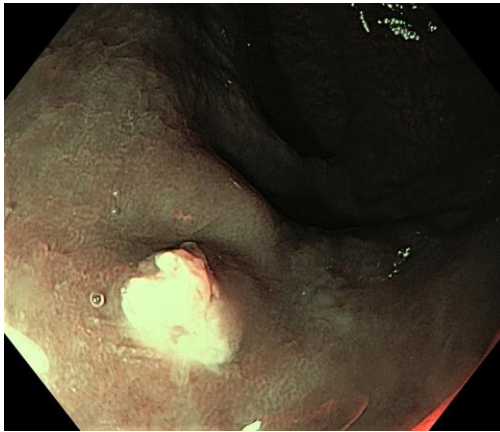


Рисунок 27. Осмотр окружающей слизистой оболочки в узком спектре света (режим NBI) после удаления полипа эндоскопической электроэксцизией.

Пациент В, 60 лет, № и/б 5195/19

После удаления образования прицельно осматривались края раневого дефекта в белом свете (рис. 26) и с применением режимов i-Scan или NBI (рис. 27), в случае обнаружения остаточной ткани производилось дополнительное удаление при помощи петли или шарового электрода. При развитии интраоперационного кровотечения, видимые сосуды коагулировали при помощи коаграспера или клипировали эндоскопическими клипсами (Olympus, Boston Scientific, Endostars). При образовании обширного дефекта слизистой оболочки производилось сведение его краев эндоскопическими клипсами с

указанием количества использованных клипс. В каждом случае при помощи секундомера фиксировалось время удаления образования от момента выведения инструмента в просвет толстой кишки до извлечения удаленного полипа. Все удаленные образования извлекались для последующего морфологического исследования аспирацией через канал эндоскопа в предварительно установленную марлевую ловушку, при больших размерах препарата производился его захват петлей с последующим извлечением. Операционные препараты фиксировались на специальной пенопластовой пластине с последующей транспортировкой в отдел патоморфологии и иммуногистохимических исследований.

### **3.5. План динамического наблюдения.**

После выписки из стационара всем больным были даны рекомендации по питанию и режиму в течение 14 дней после операции, а также на протяжении 30 дней после операции с пациентами поддерживалась телефонная связь на предмет развития послеоперационных осложнений. Всем больным было рекомендовано проведение контрольной колоноскопии через 6 и 12 месяцев в поликлинике ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

### **3.6. Статистическая обработка результатов исследования.**

Данные о пациентах были внесены в электронную таблицу Excel программного обеспечения Microsoft Office для Windows. Для анализа полученных данных использовалась программа Statistica 13 TIBCO, США. Оценка нормальности распределения осуществлялась с помощью теста Shapiro-Wilk. Количественные данные представлялись в виде

среднего и стандартного отклонения с последующим сравнением при помощи t-теста с поправкой Стьюдента для малых выборок. Медиана, верхний и нижний квартили использовались при негауссовом распределении. Для сравнения медиан применяли тест Манна-Уитни. Оценка различий между качественными переменными проводилась при помощи точного двустороннего теста Фишера или  $\chi^2$  теста с поправкой Йетса.

При проведении метаанализа использовалось построение древовидных графиков (forest plot), которые отражали отношение шансов и 95% доверительный интервал. При отсутствии пересечения доверительным интервалом значения 1, влияние данного фактора на исследуемый параметр считалось доказанным.

Для оценки факторов риска рассчитывались отношения шансов (ОШ) (odds ratio, OR). Простая линейная регрессия и простая логистическая регрессия применялись с целью выявления возможных факторов риска проведенного лечения. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Определение точек отсечки (Cut-off point) осуществляли с помощью ROC-анализа с построением ROC - кривой (Receiver Operating Characteristic).

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ «ХОЛОДНОЙ» ЭКСЦИЗИИ И ЭЛЕКТРОЭКСЦИЗИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

### 4.1. Непосредственные результаты выполнения эксцизии эпителиальных образований толстой кишки.

В соответствии с протоколом диссертационного исследования 160 больным была проведена эндоскопическая полипэктомия эпителиальных образований толстой кишки. В основной группе, включающей 80/160 больных (50%), было произведено удаление 132 эпителиальных образования методикой «холодной» эксцизии. В контрольную группу также рандомизировано 80/160 больных (50%), которым была выполнена электроэксцизия 129 эпителиальных образований.

Средний размер ( $M \pm SD$ ) полипов в группе «холодной» эксцизии составил  $6 \pm 3$  мм, в группе электроэксцизии -  $8 \pm 2$  мм, различия между группами статистически незначимы,  $p=0,08$ . По количеству удаленных образований группы были сопоставимы: 132 - в основной группе и 129 - в контрольной группе,  $p=0,9$ . При подготовке пациентов к операции чаще соблюдалась двухэтапная - 55/80 (69%), нежели одноэтапная - 25/80 (31%) схема подготовки толстой кишки, как в группе «холодной» полипэктомии, так и в группе электроэксцизии - 49/80 (62%) и 31/80 (38%),  $p=0,4$ . В обеих группах в подавляющем большинстве случаев (72/80 (90%) в основной группе и 75/80 (93,7%) в контрольной) операции проводились без анестезиологического пособия. Лишь у 8 (10%) пациентов в основной группе и у 5 (6,3%) - в контрольной группе удаление было произведено в условиях внутривенной анестезии по медицинским показаниям либо по желанию пациента,  $p=0,6$ .

Время операции в обеих группах фиксировалось от момента введения эндоскопического инструмента (петли, инъектора) в эндоскоп до извлечения удаленного полипа или нескольких фрагментов полипа. 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).

Подслизистая инъекция в основания удаляемых образований раствора гелофузина с 0,4% индигокармином использовалась по усмотрению оперирующего эндоскописта в целях профилактики перфорации стенки кишки при неполипозном характере образований, а также при локализации в правых отделах толстой кишки ввиду наличия тонкой кишечной стенки. Количество вводимого раствора варьировалось от 5 до 15 мл в зависимости от размера удаляемого образования, до достижения адекватного лифтинга. В контрольной 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,  $p=0,001$ .

Профилактика кровотечения осуществлялась в обеих группах и рассчитывалась на количество полипэктомий – 132 в группе «холодной» эксцизии и 129 – в группе электроэксцизии. В каждом случае оператором субъективно принималось решение о необходимости проведения профилактического гемостаза и способе его выполнения. При клипировании раневого дефекта или видимого сосуда учитывалось количество использованных эндоскопических клипс. Эндоскопические манипуляции, такие как клипирование краев раневого дефекта, применялись в обеих группах. Более того, в контрольной группе в

профилактических целях также использовалась коагуляция образовавшегося раневого дефекта. Оказалось, что достоверно чаще профилактика кровотечения осуществлялась в группе удаления эпителиальных образований методикой электроэксцизии, чем при выполнении «холодной» эксцизии: 28/129 (21,7%) и 5/132 (3,8%), соответственно,  $p=0,0001$ . Также, профилактика кровотечения, посредством сведения краев раневого дефекта эндоскопическими клипсами, статистически значимо чаще применялась в контрольной группе: 26/129 (20,1%) и 5/132 (3,8%), соответственно,  $p=0,001$ . Следует отметить, что с целью клипирования раневых дефектов в группе электроэксцизии было затрачено большее количество эндоскопических клипс в сравнении с «холодной» эксцизией,  $p=0,001$  (Табл. 9).

Таблица 9

| Профилактика кровотечения при эндоскопической эксцизии |                                       |                                |       |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|-------|
| Параметр   | «Холодная»<br>эксцизия<br><br>(n=132) | Электроэксцизия<br><br>(n=129) | p     |
| Клипирование   | 5/132 (3,8%)                          | 26/129 (20,1%)                 | 0,001 |
| Количество<br>клипс                                    | 5/132 (3,8%)                          | 33/129 (25,6%)                 | 0,001 |
| Коагуляция   | -                                     | 2/129 (1,6%)                   | 0,5   |

#### **4.2. Анализ интраоперационных осложнений при выполнении эндоскопической полипэктомии эпителиальных образований толстой кишки.**

Интраоперационные осложнения в обеих группах были представлены кровотечением, потребовавшим его эндоскопической остановки. Частота интраоперационных осложнений, а также способы их купирования рассчитывались на количество удаленных эпителиальных образований. Необходимо отметить, что удаление эпителиальных образований методикой «холодной» эксцизии сопровождалось капиллярным кровотечением, спонтанно останавливающимся и не требующим проведения эндоскопического гемостаза. Так, при удалении образований методикой «холодной» эксцизии кровотечение, которое потребовало гемостатических мероприятий развилось только после удаления 2/132 образований (1,5%) у 2/80 больных (2,5%), в то время как при использовании электрокоагуляции кровотечение наблюдалось у 4/80 пациентов (5%) при удалении 4/129 эпителиальных образований (3,1%). Статистически значимых различий между группами получено не было ( $p=0,4$ ).

В обеих группах развившиеся интраоперационные кровотечения были остановлены эндоскопически несколькими способами. В 2/132 (1,5%) случаях после «холодной» полипэктомии орошения раневой поверхности гемостатическим раствором «Гемоблок» было достаточным для его контроля. Клипирование (2,3%) и коагуляция (0,8%) кровоточащего сосуда выполнялись только при эндоскопической электроэксцизии (Табл. 10). Следует отметить, что согласно протоколу диссертационного исследования остановка кровотечения при помощи коагуляции использовалась только в группе удаления полипов электроэксцизией во избежание получения ложных показателей.



Методы остановки интраоперационного кровотечения при  
эндоскопической полипэктомии

| Метод остановки кровотечения                  | «Холодная» эксцизия (n=132) | Электро-эксцизия (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

#### 4.3. Анализ послеоперационных осложнений после эндоскопической полипэктомии эпителиальных образований толстой кишки.

В представленном исследовании оценивались послеоперационные осложнения у пациентов после эндоскопического удаления эпителиальных образований, развившиеся в сроки до 30 дней. Постполипэктомическое кровотечение и перфорация рассчитывались на количество удаленных образований. Тяжесть осложнений оценивали в соответствии с классификацией Clavien-Dindo (Табл.11) [10,24].

**Классификация послеоперационных осложнений в соответствии  
с классификацией Clavien-Dindo**

| <b>Степень</b>      | <b>Определение</b>  |
|---------------------|---|
| <b>Степень I</b>    | Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств. Допустимыми терапевтическими режимами являются: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры. Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную. |
| <b>Степень II</b>   | Требуется применение препаратов помимо перечисленных для I степени осложнений. Включены также гемотрансфузии и полное парентеральное питание.   |
| <b>Степень III</b>  | Необходимы хирургические, эндоскопические или радиологические вмешательства.  |
| <b>Степень IIIa</b> | Вмешательства без общей анестезии.  |
| <b>Степень IIIb</b> | Вмешательства под общей анестезией.   |
| <b>Степень IV</b>   | Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивного лечения в реанимационном отделении.   |
| <b>Степень IVa</b>  | Дисфункция одного органа (включая необходимость диализа).   |
| <b>Степень IVb</b>  | Полиорганная недостаточность  |
| <b>Степень V</b>    | Смерть больного   |
| <b>Индекс "d"</b>   | Если больной страдает от осложнения на момент выписки, то индекс "d" (disability - нарушение функции) добавляется к соответствующей степени осложнения. Этот символ указывает на необходимость наблюдения для полной оценки осложнения.   |

\* кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, но исключая преходящие нарушения мозгового кровообращения.

Следует отметить, что ни в одном случае не было 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. 12).

Таблица 12

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

Наиболее частое осложнение – постполипэктомический синдром возникло у 9/80 (11,3%) пациентов после удаления 9/129 (7%) полипов и

проявлялось болью в животе в проекции удаленного эпителиального образования, гипертермией до субфебрильных цифр. Данное осложнение встречалось у пациентов, которым удаление полипов выполнялось только методикой электроэксцизии и во всех случаях было купировано консервативными мероприятиями - назначением анальгетиков, пероральным приемом антибактериальных препаратов (I).

Вторым по частоте послеоперационным осложнением полипэктомии с использованием электрокоагуляции было кровотечение, развившееся после удаления 2/129 (1,5%) образований у 2/80 (2,5%) больных. В одном наблюдении – развившееся на 2-е сутки после операции и успешно остановленное эндоскопически при помощи орошения раневой поверхности гемостатическим раствором «Гемоблок» (IIIa).

У другого пациента, после полипэктомии в прямой кишке, кровотечение развилось на 1-е сутки после операции и было остановлено прошиванием кровоточащего сосуда хирургом в условиях операционной под внутривенной анестезией (IIIb). Течение послеоперационного периода у пациентов после остановки кровотечения протекало без особенностей. Первый стул отмечен на 3-й день, без признаков крови. Пациенты были выписаны из стационара на 6-е сутки.

Наиболее грозным осложнением в группе электроэксцизии была перфорация стенки кишки с развитием локального перитонита, которая произошла после удаления 1/129 (0,8%) эпителиального образования у пациента.

**Клинический пример.** Больная К. 68 лет, а.к. 16099-18, находилась на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с 13.03.2019 по 25.03.2019, и/б 2218/19.

Из анамнеза известно, что у больной с 2018 года периодически появлялись боли в левых отделах живота, вздутие живота, в связи с чем больная обратилась к проктологу по месту жительства, где ей было рекомендовано обследование с проведением колоноскопии. Пациентка обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

При диагностической колоноскопии были выявлены полиповидное образование средней трети восходящей ободочной кишки размерами 0,9 см в диаметре, розового цвета, мягко-эластичной консистенции, на широком основании, 0-Is по Парижской классификации, при осмотре в белом свете и в узком спектре света 2 тип по NICE, ямочный рисунок регулярный, III тип по Kudo S., капиллярный рисунок II тип по Sano Y., полиповидное образование средней трети поперечной ободочной кишки размерами 0,5 см в диаметре, розового цвета, мягко-эластичной консистенции, на широком основании, 0-Is по Парижской классификации, при осмотре в белом свете и в узком спектре света 2 тип по NICE, ямочный рисунок регулярный, IIIs тип по Kudo S., капиллярный рисунок II тип по Sano Y., дивертикулы нисходящей и сигмовидной кишки с размером устьев 0,4-0,6 см в диаметре, с чистым дном, без признаков воспаления. Была рекомендована эндоскопическая полипэктомия в условиях стационара.

При госпитализации пациентка жалоб не предъявляла.

Из сопутствующих заболеваний у больной имелись артериальная гипертензия 2 стадии, 2 степени, риск ССО 4, хроническая сердечная недостаточность 2А стадии, функциональный класс 2, язвенная болезнь 12-ти перстной кишки, вне обострения, дивертикулярная болезнь ободочной кишки, без признаков дивертикулита, нетоксический узловой зоб.

При поступлении состояние удовлетворительное, по органам и системам без особенностей.

При ЭГДС от 2019 г. – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастрит. Метаплазия желудка. Дуоденогастральный рефлюкс.

Рентгенограмма органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

В плановом порядке, пациентке было выполнено эндоскопическое удаление полиповидных образований восходящей и поперечной ободочной кишки методикой одномоментной петлевой электроэксцизии. Лифтинг образований перед их удалением не осуществлялся. При осмотре краев и дна раневых дефектов остаточной аденоматозной ткани обнаружено не было, признаков кровотечения, симптома «мишени» (наличие дополнительной кольцевидной структуры в дне раны) также не отмечалось.

В послеоперационном периоде у больной на 1-е и 2-е сутки отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр – 37,0 С и 37,2 С, соответственно. В лабораторных анализах - увеличение количества лейкоцитов с  $12,41 \times 10^9/\text{л}$  на 1-е сутки до  $14,28 \times 10^9/\text{л}$  на 2-е сутки.

При пальпации живота на 2-е сутки после полипэктомии отмечалась болезненность в правой мезогастральной области, ригидность мышц передней брюшной стенки, сомнительный симптом Щёткина-Блумберга.

На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости под правым куполом диафрагмы определяется свободный газ полосой до 1,0 см, пневматизация одной из петель подвздошной кишки,

расположенной в правых отделах, с шириной просвета до 3,5 см (рис. 28).



Рисунок 28. Обзорная рентгенограмма ОБП. Свободный газ под правым куполом диафрагмы.

Больная К, 68 лет, № и/б 2218/19.

На КТ органов брюшной полости - в брюшной полости по краю печени, поддиафрагмально определяется небольшое количество свободного газа.

По данным физикального и инструментального исследований у пациентки диагностирована перфорация толстой кишки после эндоскопической полипэктомии. В экстренном порядке в условиях операционной под комбинированной анестезией больной было выполнено лапароскопически ассистированное ушивание перфоративного отверстия стенки восходящей ободочной кишки размерами 0,5 см в диаметре, санация и дренирование брюшной полости. Интраоперационно диагностирована зона коагуляционного некроза размерами 8 мм. В средней трети восходящей ободочной кишки

в зоне перфоративного отверстия размерами 0,5 см определялись наложения фибрина на висцеральной и париетальной брюшине.

При контрольном УЗИ органов брюшной полости - УЗ-признаки адекватного дренирования брюшной полости.

Гистологическое исследование операционного препарата №19/3-1224 – при микроскопическом исследовании выявлена тубулярная аденома со слабой дисплазией эпителия. Частичная деформация термовоздействием. Границы резекции оценить не представляется возможным (Rx).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная была выписана на 11-е сутки после операции.

Представленный клинический пример демонстрирует, что при удалении даже небольших полиповидных образований с использованием коагуляции существует риск перфорации кишечной стенки. Более того, в представленном случае на усмотрение эндоскописта не осуществлялся лифтинг удаляемого полиповидного образования, расположенного в проксимальных отделах толстой кишки, что также могло привести к выраженному термическому повреждению стенки кишки с развитием отсроченной перфорации.

Важно отметить, что после «холодной» эксцизии послеоперационных осложнений зарегистрировано не было, что отражает безопасность данного метода. Напротив, применение коагуляции при полипэктомии увеличивает риск развития в послеоперационном периоде как болевого синдрома, так и послеоперационного кровотечения, и перфорации.

С целью выявления факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений после проведения эндоскопической полипэктомии методикой электроэксцизии, нами был проведен



унивариантный анализ (Рис. 29). По результатам проведенного анализа нами было выявлено, что статистически значимым фактором риска развития послеоперационных осложнений является отсутствие выполнения лифтинга перед удалением образования (ОШ: 15,3, 95% ДИ 1,9-125,6,  $p=0,01$ ).

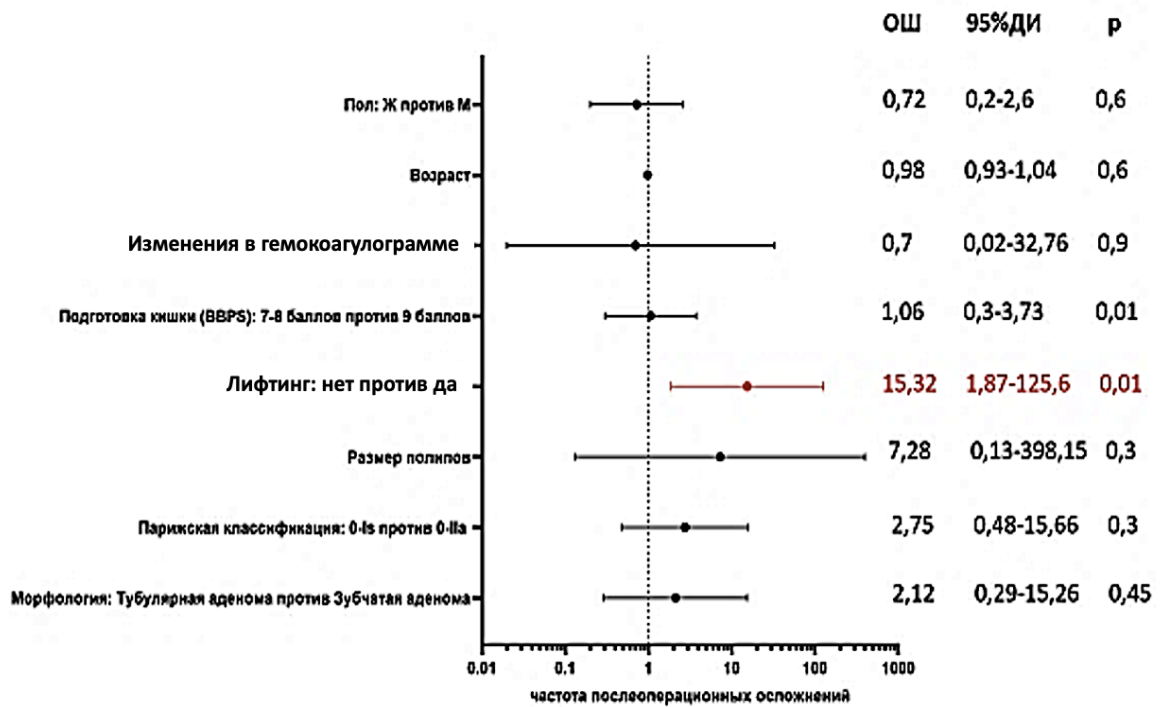


Рисунок 29. Древоподобный график унивариантного анализа факторов риска послеоперационных осложнений.

Пол, возраст пациентов, изменения показателей гемокоагулограммы, качество подготовки кишки к операции, размер эпителиальных образований, их тип по Парижской классификации (0-Is/0-IIa) и морфологическая структура статистически значимо не влияли на частоту развития послеоперационных осложнений после эндоскопической электроэксцизии.

#### **4.4. Результаты патоморфологического исследования операционных препаратов после эндоскопической эксцизии полипов.**

Следует отметить, что патоморфологическое исследование было проведено у всех пациентов, у которых были извлечены операционные препараты.

В группе «холодной» эксцизии после вмешательства было извлечено 126/132 (95,5%) операционных препарата, в группе электроэксцизии успешно извлечено 117/129 (90,7%) образований, статистически значимых различий нет,  $p=0,2$ . У остальных больных операционные препараты не были извлечены из-за маленького размера образований, фрагментарного их удаления, а также наличия большого количества остаточного кишечного содержимого в просвете толстой кишки.

При макроскопической оценке удаленных операционных препаратов отмечено, что частота en-bloc резекции после удаления методикой «холодной» эксцизии составила 107/126 (84,9%), а после электроэксцизии – 108/117 (92,3%). Таким образом, частота фрагментации у пациентов после «холодной» полипэктомии составила 15,1%, а после электроэксцизии – 7,7%, различия статистически незначимы,  $p=0,07$  (Табл. 13).

Таблица 13

Данные макроскопического исследования извлеченных  
операционных препаратов после эндоскопической  
эксцизии полипов

| Параметр                  | «Холодная»<br>эксцизия<br>(n=126) | Электро-<br>эксцизия<br>(n=117) | p    |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------|
| en-bloc                   | 107 (84,9%)                       | 108 (92,3%)                     | 0,07 |
| Фрагментарное<br>удаление | 19 (15,1%)                        | 9 (7,7%)                        | 0,07 |

При микроскопическом исследовании операционных препаратов в обеих группах преобладали тубулярные аденомы: в группе «холодной» полипэктомии - 110/126 (87,3%), в группе электроэксцизии – 85/117 (72,6%),  $p=0,005$ . (Табл. 16).

Так, в 108/126 (85,7%) случаев в группе «холодной» эксцизии, а в 77/117 (65,8%) случаев в группе электроэксцизии аденомы имели слабую дисплазию эпителия, различия статистически значимы,  $p=0,001$ .

Тубулярные аденомы с умеренной дисплазией эпителия были диагностированы в 2/126 (1,6%) случаев в основной группе и в 7/117 (6%) случаев – в контрольной группе.

В группе, где выполнялась электроэксцизия полипов, при патоморфологическом исследовании удаленных препаратов, 1/117 (0,9%) эпителиальных образований было представлено тубулярной аденомой со слабой и очаговой умеренной дисплазией эпителия (Табл. 14).

Также следует отметить, что помимо тубулярных аденом, операционные препараты в 10/126 (7,9%) случаев в группе «холодной» полипэктомии и в 24/117 (20,5%) – в группе электроэксцизии были охарактеризованы, как зубчатые аденомы.

У 2/117 (1,6%) пациентов в группе электроэксцизии удаленные образования при патоморфологическом исследовании были признаны аденокарциномами, развившимися на фоне тубуло-ворсинчатой/тубулярной аденомы. Важно отметить, что в одном случае границы резекции были оценены, как R1, в другом случае оценить границы резекции не представлялось возможным. Пациентам было предложено радикальное хирургическое вмешательство в объеме резекции толстой кишки, однако в обоих случаях пациенты отказались от оперативного лечения в пользу программы динамического наблюдения.

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,  $p=0,8$ .

Таблица 14

## Гистологическое строение новообразований

| <b>Морфологическая структура полипов</b>                                   | <b>«Холодная» эксцизия (n=126)</b> | <b>Электроэксцизия (n=117)</b> | <b>p</b> |
|--|------------------------------------|--------------------------------|----------|
| 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      |

Важно отметить, что в 33/126 (26,2%) случаях при удалении образований без использования электрокоагуляции, и в 38/117 (32,5%) случаях при стандартной методике удаления, оценить границы резекции не представлялось возможным (Rx). Для определения факторов риска Rx

резекции нами был проведен унивариантный анализ. Единственным фактором риска получения Rх резекции явился размер удаляемого эпителиального образования  $\leq 0,4$  мм (ОШ: 2,4, 95% ДИ 1,3-4,7,  $p=0,007$ ) (Рис. 30)

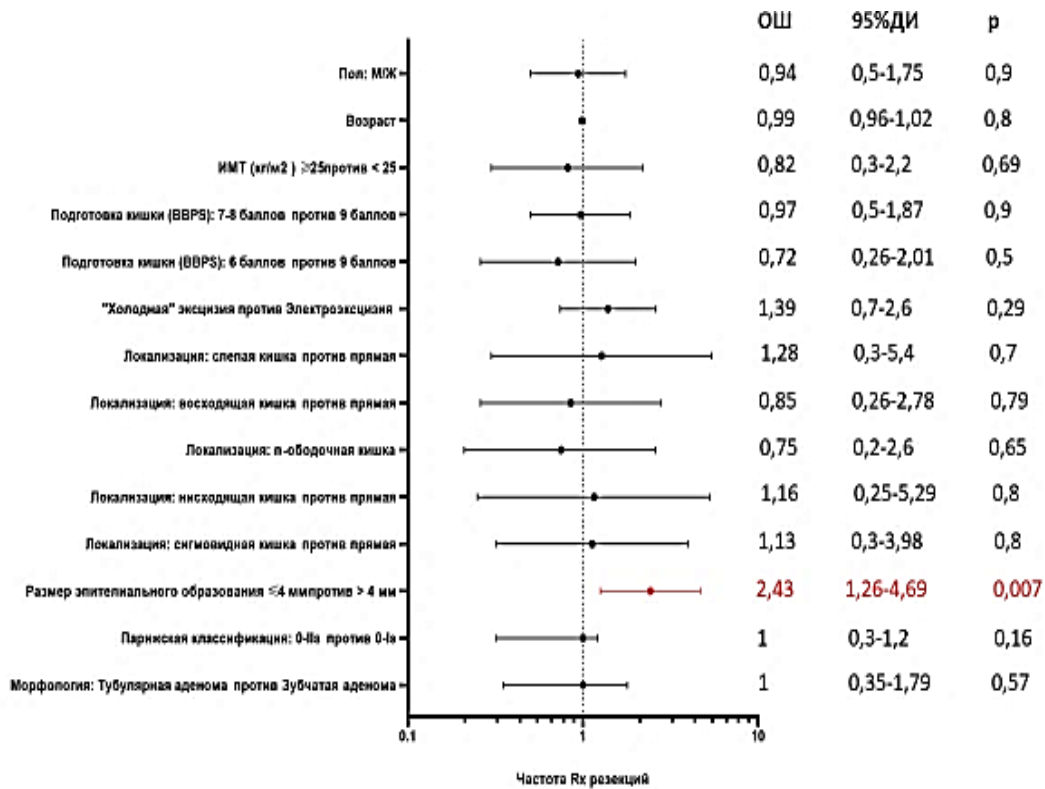


Рисунок 30. Древоподобный график унивариантного анализа факторов риска R1 и Rх резекции после полипэктомии.

Пол, возраст и ИМТ пациентов статистически значимо не влияли на частоту Rх резекции,  $p=0,5$ .

Также статистически значимого влияния не оказали, как выбор способа удаления эпителиальных образований («холодная» эксцизия или электроэксцизия), так и качество подготовки кишки к операции, локализация полипов согласно сегментам толстой кишки. Более того, такие характеристики эпителиальных образований, как тип по Парижской классификации (0-Ia/0-IIa) и морфологическая структура также не являлись фактором риска получения Rх резекции.

Для определения порога отсечения размера эпителиальных образований толстой кишки и его зависимости для Rх резекции 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. 31). При построении ROC-кривой была выявлена точка отсечения размера полипов равная 0,4.

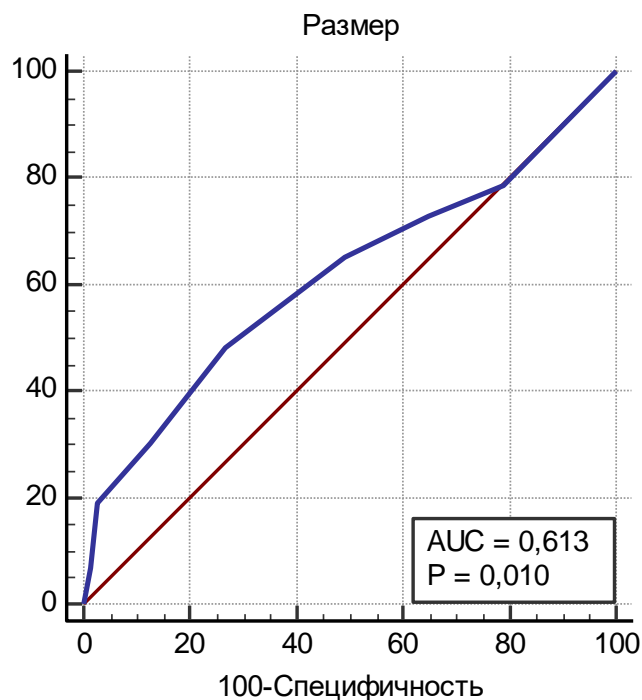


Рисунок 31. ROC-кривая зависимости между размером эпителиальных образований и частотой Rх резекции. Площадь под кривой 0,61. Точка отсечения 0,4.

В соответствии с полученными данными, при эндоскопической полипэктомии эпителиальных образований размерами  $\leq 4$  мм, шанс получения Rх резекции 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 ( $\leq 4$  мм) появляются сложности с адекватным «накидыванием» эндоскопической петли.

Таким образом, при анализе результатов, выявлено, что фактором риска развития послеоперационных осложнений после эндоскопической полипэктомии методикой электроэксцизии является отсутствие выполнения лифтинга удаляемого эпителиального образования ( $p=0,01$ ). При анализе качества послеоперационных препаратов после эндоскопической полипэктомии методиками «холодной» эксцизии и электроэксцизии нами было установлено, что единственным значимым фактором риска получения Rх резекции, является размер эпителиального образования  $\leq 4$  мм ( $p=0,007$ ).



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В последнее время, развитие и усовершенствование видеоэндоскопических технологий, направленных на улучшение как диагностических, так и оперативных вмешательств, позволяет вовремя выявлять эпителиальные образования толстой кишки и, при необходимости, удалять их, тем самым приводя к уменьшению заболеваемости КРР и смертности от данного заболевания. На протяжении нескольких лет и по сегодняшний день, золотым стандартом эндоскопического удаления эпителиальных образований толстой кишки является методика электроэксцизии. Однако, данный способ несет в себе риск развития ряда послеоперационных осложнений (кровотечение, перфорация, посткоагуляционный синдром) [4,42]. В связи с этим, большой интерес уделяется внедрению в практику альтернативного способа удаления эпителиальных образований толстой кишки – методике «холодной» эксцизии. По результатам ряда проведенных исследований, данная методика представляется эффективной и безопасной при удалении полипов размерами менее 1,0 см в диаметре [11,53,54,63,87,110]. Несмотря на имеющиеся исследования, остаются открытыми вопросы, касающиеся радикальности удаления образований методикой «холодной» эксцизии, частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений после эндоскопической полипэктомии стандартной методикой и «холодной» эксцизией, в связи с чем, нами был проведен систематический обзор литературы и метаанализ данных, касающихся сравнения обеих методик удаления полипов толстой кишки.

В анализ вошли 5 клинических проспективных рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности методик «холодной» полипэктомии и

электроэксцизии [45,61,80,105,130]. По результатам проведенного метаанализа нами было установлено, что частота развития интраоперационного кровотечения статистически значимо чаще отмечалась при удалении образований методикой электроэксцизии,  $p=0,01$ . В показателях R0 резекции, частоте извлечения операционных препаратов, а также их одномоментного удаления статистически значимых различий получено не было. Важно отметить, что в вошедших в метаанализ исследованиях, имела место вариабельность оценки показателей R0 резекции, что могло вызвать смещение в результатах. Одни авторы исследовали морфологическую структуру биопсийных фрагментов краев раневого дефекта, другие - визуально оценивали зону резекции. Учитывая это, а также отсутствие данных о целесообразности проведения лифтинга образований в ходе эндоскопической полипэктомии и необходимость анализа частоты послеоперационных осложнений после удаления полипов обеими методиками, на базе 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.

В период с сентября 2019 года по сентябрь 2020 года в исследование было включено 160 больных (87 женщин и 73 мужчин), которые были рандомизированы в две группы: 80 пациентам была выполнена полипэктомия методикой «холодной» эксцизии, 80 – методикой электроэксцизии. Критериями включения в исследование были пациенты старше 18 лет с эпителиальными образованиями толстой кишки размерами  $\leq 10$  мм, на широких основаниях.

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту пациентов, количеству имеющихся у них сопутствующих заболеваний.

Всем 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) [30]. При подготовке пациентов к операции в обеих группах чаще соблюдалась двухэтапная схема подготовки. Вне зависимости от методики удаления, большинство операций было произведено без анестезиологического пособия.

Среднее время удаления образований методикой электроэксцизии значительно превышало таковое при «холодной» полипэктомии ( $p=0,0001$ ). Статистически значимых различий по количеству удаленных эпителиальных образований, их локализации по сегментам толстой кишки отмечено не было. Средний размер ( $M\pm SD$ ) полипов в группе «холодной» эксцизии составил  $6\pm 3$  мм, в группе электроэксцизии -  $8\pm 2$  мм,  $p=0,08$ . По эндоскопическим классификациям полипов, а также их гистологической структуре обе группы были также сопоставимы.

Анализируя частоту и характер интраоперационных осложнений в ходе эндоскопической полипэктомии, установлено, что в обеих группах отмечались интраоперационные кровотечения, без статистически значимой разницы в их частоте,  $p=0,4$ . В группе «холодной» эксцизии кровотечение во время вмешательства развилось у двух больных при удалении 2/132 эпителиальных образований (1,5%), в группе электроэксцизии – у четырех больных при удалении 4/129 полипов (3,1%).

По результатам проведенного нами диссертационного исследования послеоперационные осложнения были зарегистрированы только в группе электроэксцизии у 12/80 пациентов, после удаления 12/129 (9,3%) полипов. У 9/80 больных отмечено самое частое

осложнение - постполипэктомический синдром, у 2/80 пациентов развилось кровотечение и в 1/80 случае произошла перфорация стенки кишки в зоне удаленного полипа, потребовавшая хирургического вмешательства.

С целью выявления статистически значимых факторов риска развития послеоперационных осложнений после эндоскопического удаления эпителиальных образований методикой электроэксцизии в представленной работе был проведен унивариантный анализ. Оказалось, что отсутствие выполнения лифтинга эпителиальных образований в ходе полипэктомии коррелирует с развитием послеоперационных осложнений (ОШ: 15,3, 95% ДИ 1,9-125,6,  $p=0,01$ ). Напротив, такие факторы, как пол, возраст пациентов, МНО, качество подготовки кишки к операции, размеры полипов, их тип по Парижской классификации (0-Is/0-IIa) и морфологическая структура не оказывают статистически значимого влияния на частоту развития послеоперационных осложнений после эндоскопической полипэктомии методикой петлевой электроэксцизии.

Все извлеченные после удаления препараты подвергались патоморфологическому исследованию. Так, в группе «холодной» эксцизии было извлечено 126/132 (95,5%) операционных препаратов, в группе электроэксцизии - 117/129 (90,7%) образований. Невозможность извлечения операционных препаратов была ассоциирована с маленьким размером, фрагментацией образований и наличием остаточного кишечного содержимого в просвете кишки. Патоморфологическое исследование операционных препаратов показало, что в обеих группах большее количество препаратов были оценены, как R0, без статистически значимых различий,  $p=0,8$ .

В остальных случаях операционные препараты были признаны R1 и Rx резекциями. С целью определения факторов риска получения Rx

резекции был проведен унивариантный анализ. Единственным значимым фактором риска получения R1, R<sub>x</sub> резекции являлся размер удаляемого эпителиального образования  $\leq 0,4$  мм (ОШ: 2,4, 95% ДИ 1,3-4,7,  $p=0,007$ ). Такие факторы, как пол, возраст, ИМТ пациентов, качество подготовки пациентов к операции, выбранная методика удаления полипов и их локализация не влияли на частоту получения R<sub>x</sub> резекции. Также статистически значимого влияния не оказали тип образований по Парижской классификации (0-Is/0-IIa) и их морфологическая структура.

На основании проведенного ROC-анализа с построением соответствующей кривой (Receiver Operating Characteristic) для определения точки отсечения размера полипов, выявлено, что при удалении эпителиальных образований размерами  $\leq 4$  мм, шанс получения R<sub>x</sub> резекции в 2,43 раза выше, чем при удалении образований размерами  $> 4$  мм (ОШ: 2,43; 95% ДИ 1,26-4,69,  $p=0,007$ ).

Подводя итоги проведенной диссертационной работы, следует отметить, что удаление эпителиальных образований толстой кишки размерами до 10 мм в диаметре методикой «холодной» эксцизии позволяет упростить данную процедуру, а также значительно сократить время оперативного вмешательства. «Холодная» полипэктомия – безопасная процедура и несет за собой меньший риск возникновения интраоперационных и послеоперационных осложнений в сравнении со стандартной методикой. Выполнение лифтинга в ходе эндоскопической электроэксцизии позволяет сократить число послеоперационных осложнений путем снижения повреждения стенки кишки электрическим током. На основании анализа результатов патоморфологического исследования операционных препаратов, установлено, что «холодная» полипэктомия и электроэксцизия эффективные и сопоставимые методы для получения R0 резекции при удалении полипов до 10 мм.

## 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  $\leq 4$  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  $\leq 4$  мм необходимо скрупулезно осматривать края раневого дефекта для снижения риска получения R1 и R<sub>x</sub> резекции.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов, М.Ю. Зубчатые аденомы толстой кишки: клинико-морфологическая характеристика и клиническое значение. / М.Ю.Агапов, М.Н.Сакаева, Л.В.Рагулина // Врач. – 2013. – №11. – с. 55-58.
2. Агапов, М.Ю. Эффективность и безопасность холодной петлевой полипэктомии при полипах толстой кишки  $\leq 8$  мм. / М.Ю.Агапов, К.Д.Халин, А.С.Барсуков и соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. - № 4 (128). – с. 56-60.
3. Агейкина, Н.В. Эффективность методов «холодного» удаления небольших (менее 10 мм) доброкачественных эпителиальных образований толстой кишки во время диагностической колоноскопии в амбулаторных условиях. / Н.В.Агейкина, Е.Д.Фёдоров. // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – № 5. – с. 32-38.
4. Адлер, Дуглас Г. Колоноскопия: иллюстрированное руководство / под ред. Дугласа Г. Адлера; пер. с англ. И.С.Козловой; под ред. В.В.Веселова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2016. – с. 224.
5. Бунцева, О.А. Современная эндоскопическая диагностика предраковых изменений и раннего рака желудка и толстой кишки с применением компьютерных систем поддержки принятия решений. Обзор литературы / О.А.Бунцева, З.В.Галкова, Р.В.Плахов, К.Ю.Эрендженова, Е.Д.Федоров, В.В.Мизгулин, Р.М.Кадушников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 10. – с. 88-96.
6. Веселов, В.В. Зубчатые аденомы толстой кишки, эндоскопическая диагностика и лечение / В.В.Веселов, О.А.Майновская, Е.С.Меркулова, Вл.В.Веселов // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции "Современные

- возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей". – Санкт-Петербург. – 2015. – с. 239-240.
7. Веселов, Вл.В. Эндоскопическая диагностика плоских эпителиальных новообразований толстой кишки: Диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.17 / Веселов Вл.В. – М., 2018. – с. 72-73.
  8. 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.
  9. Животовский, Л.А. Микросателлитная изменчивость в популяциях человека и методы ее изучения. // Вестник ВОГиС. – 2006. - Т. 10. - № 1. - с. 74-96.
  10. Завьялов, Д.В. Алгоритм первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки / Д.В.Завьялов, С.В.Кашин, Т.В.Крюкова, Е.В.Мельникова, Е.В.Реутова // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. - № 2 (том 6). - с. 23-28.
  11. Иванова, Е.В. Возможности холодной петлевой полипэктомии при амбулаторной колоноскопии, / Е.В.Иванова, А.В.Горковцов // Вестник терапевта: сетевое издание. – 2020. - № 2 (47).
  12. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019.
  13. Капуллер, Л.Л. Морфологические критерии гиперплазии, дисплазии и начального рака. Л.Л.Капуллер // Архив патологии. - 1985. - № 11. - с. 1420.
  14. Карасев, И.А. Комплексная эндоскопическая диагностика ранних форм рака толстой кишки. Дисс. канд. мед. наук: 14.01.12 / Карасев Иван Александрович – М. - 2016. – с. 152.

15. Кузнецова, О.Ю. Общий клинический анализ крови. / О.Ю.Кузнецова, Е.Е.Воронкова. // Учебно-методическое пособие. Под ред. Ф.Н. Гильмияровой, Самара. – 2007. – с. 33-34.
16. Никифоров, П.А. Клинико-эндоскопическая диагностика рака толстой кишки. П.А.Никифоров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. - №3. — с. 19-20.
17. Никишаев, В.И. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака / В.И.Никишаев, А.Р.Патий, И.Н.Тумак, И.А.Коляда // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2012. - vol.16. - № 1. – с. 35-55.
18. Парыгина, М.Н. Зубчатые образования толстой кишки: особенности мофологии и молекулярный паттерн / М.Н.Парыгина, К.Г.Забудская // Молодой ученый. - 2018. - №1. – с. 40-45.
19. Пожарисский К.М. Спорные и неясные вопросы морфогенеза рака толстой кишки. / К.М.Пожарисский // Архив патологии. - 1978. - Т. 40, № 5. — с. 76-84.
20. Тазалов, В.А. Классификация хирургических осложнений / В.А.Тазалов // Новый хирургический журнал. – 2004. – Т. 2 (4). – с. 27- 39.
21. Фёдоров, В.Д. Диффузный полипоз толстой кишки. / В.Д.Федоров, М.А.Никитин //М.: Медицина. - 1985. – с. 190.
22. Фёдоров, В.Э. Эпидемиологические аспекты колоректального рака (обзор). / В.Э.Фёдоров, К.А.Поделякин. // Медицинский альманах. – 2017. - №4(49). – с. 145-148.
23. Шелыгин, Ю.А. Справочник по колопроктологии под ред. Ю.А.Шелыгина, Л.А.Благодарного. - М. Издательство "Литтерра", 2014. – с. 363.
24. Aoki, T. Analysis of predictive factors for R0 resection and immediate bleeding of cold snare polypectomy in colonoscopy. / S.Yoshida, H.Abe,

- S.Ono, A.Nakada, Y.Ota, A.Narita, T.Yoshikawa, H.Kinoshita, Y.Tsuji, A.Yamada et al. // PLoS ONE. - 2019. – № 14(3). – p. 1-11.
25. Barros, A.R. Safety and efficacy of cold snare resection of non-polypoid colorectal lesions (0-IIa and 0-IIb). / A.R.Barros, M.J.Monteverde, F.R.Barros et al. // Acta Gastroenterologica Latinoamericana. – 2014. – v. 44. – p. 27-32.
26. Belderbos, T.D. Risk of post-colonoscopy colorectal cancer due to incomplete adenoma resection: a nationwide, population-based cohort study. / T.D.Belderbos, H.J.Pullens, M.Leenders et al. // United European Gastroenterol J. – 2017. – vol. 5(3). – p. 440–447.
27. Bettington, M. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. / M.Bettington, N.Walker, A.Clouston et al. // Histopathology. – 2013. – vol. 62(3). – p. 367–386.
28. Bettington, M.L. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. / M.L.Bettington, N.I.Walker, C.Rosty // Mod Pathol. – 2015. – vol. 28(3). – p. 414-427.
29. Bongers, G. A role for the epidermal growth factor receptor signaling in development of intestinal serrated polyps in mice and humans. / G.Bongers, L.R.Muniz, M.E.Pacer et al. // Gastroenterology. – 2012. – vol. 143(3). – p. 730–740.
30. Calderwood, A.H. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. / A.H.Calderwood, B.C.Jacobson // Gastrointest Endosc. – 2010. – vol. 72(4). – p. 686-692.
31. Chey, W.D. The channel occlusion technique: a novel method of retrieving polyps following snare resection. / W.D.Chey. // Am J Gastroenterol. – 2000. – v. 95. - p. 1608–1609.
32. Choksi, N. Cold snare piecemeal resection of colonic and duodenal polyps  $\geq$  1 cm. / N.Choksi, B.J.Elmunzer, R.W.Stidham et al. // Endosc. Int. Open. – 2015. - v. 3. – p. 508-513.

33. Consolo, P. Efficacy, risk factors and complications of endoscopic polypectomy: ten year experience at a single center. / P.Consolo, C.Luigiano, G.Strangio et al. // World J Gastroenterol. - 2008. – vol. 14. – p. 2364-2369.
34. Day, L.W. Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. / L.W.Day, A.Kwon, J.M.Inadomi et al. // Gastrointest. Endosc. – 2011. - v. 74. - p. 885 – 896.
35. Deenadayalu, V.P. Colon polyp retrieval after cold snaring. / V.P.Deenadayalu, D.K.Rex // Gastrointest. Endoscopy. – 2005. – v. 62. – p. 253-256.
36. Din, S. Cold snare polypectomy: Does snare type influence outcomes? / S.Din, A.J.Ball, S.A.Riley. // Digestive Endoscopy. – 2015. – v. 27. – p. 603–608.
37. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in cohort of 6336 patients and results of a survey. / D.Dindo, N.Demartines, P.A.Clavien // Ann Surg. - 2004. - № 240(2). – p .205-213.
38. Dobrowolski, S. Blood supply of colorectal polyps correlates with risk of bleeding after colonoscopic polypectomy. / S.Dobrowolski, M.Dobosz, A.Babicki et al. // Gastrointest. Endosc. – 2006. – vol. 63. – p. 1004-1009.
39. Dominitz, J.A. Complications of colonoscopy. / J.A.Dominitz, G.M.Eisen, T.H.Baron, J.L.Goldstein, W.K.Hirota, B.C.Jacobson et al. // Gastrointest Endosc. – 2003. – v. 57(4). – p. 441-445.
40. Fenoglio-Preiser, C.M. Colorectal polyps: pathologic diagnosis and clinical significance. / C.M.Fenoglio-Preiser, R.V.Hutter // Cancer J Clin. - 1985. - Vol. 35. - p. 322-344.
41. Ferlitsch, M. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (eMr): european Society of gastrointestinal endoscopy (eSge) clinical guideline. / M.Ferlitsch, A.Moss, C.Hassan C. et al. // Endoscopy. – 2017. – vol. 49(3). – p. 270–297.

42. Fyock, C.J. Colonoscopic polypectomy and associated techniques / C.J.Fyock, P.V.Draganov // *World J Gastroenterol.* - 2010. - vol. 16. - p. 3630-3637.
43. Gavin, D.R. The national colonoscopy audit: a nationwide assessment of the quality and safety of colonoscopy in the UK. / D.R.Gavin, R.M.Valori, J.T.Anderson, M.T.Donnelly, J.G.Williams, E.T.Swarbrick, // *Gut.* – 2012. – v. 62 (2). – p. 242–249.
44. Gessl, I. Resection rates and safety profile of cold vs. hot snare polypectomy in polyps sized 5–10 mm and 11–20 mm. / I.Gessl, E.Waldmann, D.Penz, B.Majcher, A.Dokladanska et al. // *Digestive and Liver Disease.* - 2019. – vol. 51(4). - p. 536-541.
45. Gomez, V. Diminutive colorectal polyp resection comparing hot and cold snare and cold biopsy forceps polypectomy. Results of a pilot randomized, single-center study (with videos). / V.Gomez, R.J.Badillo, J.E.Crook, M.Krishna, N.N.Diehl, M.B.Wallace // *Endosc Int Open.* – 2015. – vol. 3(1). – e. 76-80.
46. Grgov, S. Endoscopic mucosal resection of flat and sessile colorectal adenomas: Our experience with long-term follow-ups. / S.Grgov, P.Dugalic, R. Tomasevic, T.Tasic. // *Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia.* – 2014. – v. 71(1). – p. 33–38.
47. Gupta, N. Prevalence of advanced histological features in diminutive and small colon polyps. / N.Gupta, A.Bansal, D.Rao et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2012. - v. 75. – p. 1022-1030.
48. Hassan, C. New paradigms for colonoscopic management of diminutive colorectal polyps: predict, resect, and discard or do not resect? / C.Hassan, A.Repici, A.Zullo, P.Sharma // *Clin Endosc.* – 2013. – vol. 46(2). – p. 130-137.
49. Hayashi, N. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. / N.Hayashi, S.Tanaka, D.G.Hewett,

- T.R.Kaltenbach, Y.Sano Y, T.Ponchon, B.P.Saunders, D.K.Rex, R.M.Soetikno // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2013. – vol. 78 (4). – p. 625-632.
50. Helwig, E.B. The evolution of adenomas of the large intestine and their relation to carcinoma. / E.B.Helwig // *Surg Gynecol Obstet*. – 1947. – v. 84(1). - p. 36-49.
51. Higgins, J.P.T. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. / J.P.T. Higgins, D.G.Altman, P.C. Gotzsche, P.Juni, D.Moher et al. // *Br. Med. J.* – 2011. – v. 343. – d5928.
52. Horiuchi, A. Prospective, randomized comparison of 2 methods of cold snare polypectomy for small colorectal polyps. / A.Horiuchi, K.Hosoi, M.Kajiyama, N.Tanaka et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2015. – vol. 82(4). – p. 686-692.
53. Horiuchi, A. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. / A.Horiuchi, Y.Nakayama, M.Kajiyama et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2014. – vol. 79(3). – p. 417-423.
54. Ichise, A. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps. / A.Ichise, A.Horiuchi, Y.Nakayama, N.Tanaka. // *Digestion*. – 2011. – vol. 84(1). – p. 78–81.
55. Iishi, H. Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps using a submucosal saline injection technique. / H.Iishi, M.Tatsuta, S.Kitamura et al. // *Hepatogastroenterology*. – 1997. – vol. 44(15). – p. 698–702.
56. Ikematsu, H. Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. / H.Ikematsu, T.Matsuda, F.Emura et al. // *BMC Gastroenterol*. 2010. - №10:33.
57. Jass, J.R. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a

- “fusion” pathway to colorectal cancer. / J.R.Jass, K.Baker, I.Zlobec et al. // *Histopathology*. 2006. – vol. 49(2). – p. 121–131.
58. Jung, Y.S. Complete biopsy resection of diminutive polyps. / Y.S.Jung, J.H.Park, H.J.Kim et al. // *Endoscopy*. – 2013. – vol. 45(12). - p. 1024-1029.
59. Kang, K.J. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. / K.J.Kang, K.M.Kim, B.H.Minet al. // *Gut. Liver*. - 2011. - vol.5, no.4. - p. 418-426.
60. Kashida, H. Early colorectal cancer: concept, diagnosis, and management. / H.Kashida, S.E.Kudo // *Int J Clin Oncol*. – 2006. – vol.11(1). – p. 1–8.
61. Kawamura, T. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4-9 mm colorectal polyps: a multicentre randomised controlled trial (CRESCENT study). / T.Kawamura, Y.Takeuchi, S.Asai et al. // *Gut*. – 2017. – vol. 67(11) – p. 1950-1957.
62. Kim, M.-J. Traditional Serrated Adenoma of the Colorectum. / M.-J.Kim, E.-J.Lee, J.-P.Suh, S.-M.Chun, S.-J.Jang, D.S.Kim, E.G.Youk // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2013. – vol. 140(6). – p. 898–911.
63. Kim, J.S. Cold snare polypectomy versus cold forceps polypectomy for diminutive and small colorectal polyps: a randomized controlled trial. / J.S.Kim, B.I.Lee, H.Choi et al. // *Gastrointest. Endoscopy*. - 2015. - vol. 81(3). - p. 741-747.
64. Kim, H.S. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. / H.S.Kim, T.L.Kim, W.H.Kim et al. // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – vol. 101(6). - p. 1333-1341.
65. Kim, H.S. Hot snare polypectomy with or without saline solution/epinephrine lift for the complete resection of small colorectal polyps. / H.S.Kim, H.Y.Jung, H.J. Park et al. // *Gastrointest. Endosc*. - 2018. – vol. 87(6). – p. 1539–1547.



66. Kimura, T. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. / T.Kimura, E.Yamamoto, H.O.Yamano, H.Suzuki, S.Kamimae, M.Nojima, T.Sawada, M.Ashida, K.Yoshikawa, R.Takagi et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – vol. 107(3). – p. 460-469.
67. Kudo, S. Colorectal tumours and pit pattern. / S.Kudo, S.Hirota, T.Nakajima et al. // *J Clin Pathol.* – 1994. – v. 47(10). – p. 880–885.
68. Kudo, S. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. / S.Kudo, C.A.Rubio, C.R.Teixeira et al. // *Endoscopy.* – 2001. – vol. 33(4). –p. 367-373.
69. Komeda, Y. Factors associated with failed polyp retrieval at screening colonoscopy. / Y.Komeda, N.Suzuki, M.Sarah et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2013. - vol. 77(3). – p. 395-400.
70. Liberati, A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. / A.Liberati, D.G.Altman, J.Tetzlaff et al. // *Journal of clinical epidemiology.* – 2009. – v. 62. – e. 1-34.
71. Lee, C.K. Cold snare polypectomy vs. Cold forceps polypectomy using double-biopsy technique for removal of diminutive colorectal polyps: a prospective randomized study. / C.K.Lee, J.J.Shim, J.Y.Jang // *Am J Gastroenterol.* – 2013. - vol. 108 (10). - p. 1593-600.
72. Lee, S.H. Comparison of postpolypectomy bleeding between epinephrine and saline submucosal injection for large colon polyps by conventional polypectomy: a prospective randomized, multicenter study. / S.H.Lee, I.K.Chung, S.J.Kim et al. // *World J Gastroenterol.* – 2007. – vol. 13(21). – p. 2973– 2977.
73. Miller, K. Polyp retrieval after colonoscopic polypectomy: use of the Roth Retrieval. / K.Miller, J.D.Waye. // *Net. Gastrointest. Endosc.* – 2001. - vol. 54(4). - p. 505–507.

74. Moss, A. K. Standardisation of polypectomy technique. / A.Moss, K.Nalankilli. // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. – 2017. – vol. 31(4). – p. 447-453.
75. Muniraj, T. Cold Snare Polypectomy for Large Sessile Colonic Polyps: A Single-Center Experience. / T.Muniraj, T.A.Sahakian // Gastroenterology Research and Practice. – 2015. – vol. 2015. – p. 1-4.
76. Nishihara, R. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. / R.Nishihara, K.Wu, P.Lochhead, T.Morikawa, X.Liao, Z.R.Qian et al. // N Engl J Med. – 2013. – vol. 369(12). – p. 1095–1105.
77. Norton, I.D. Efficacy of colonic submucosal saline solution injection for the reduction of iatrogenic thermal injury. / I.D.Norton, L.Wang, S.A.Levine et al. // Gastrointest. Endosc. – 2002. – vol. 56(1). – p. 95–99.
78. Oba, S. Current status of narrow-band imaging magnifying colonoscopy for colorectal neoplasia in Japan. / S.Oba, S.Tanaka, Y.Sano et al. // Digestion. – 2011. – vol. 83(3). – p. 167-172.
79. O'Brien, M.J. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. / M.J.O'Brien, S.Yang, C.Mack et al. // Am J Surg Pathol. – 2006. – vol. 30(12). – p. 1491-1501.
80. Papastergiou, V. Cold versus hot endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps sized 6-10 mm: a randomized trial. / V.Papastergiou, K.D.Paraskeva, M.Fragaki et al. // Endoscopy. – 2017. – vol. 50(4). – p. 403-411.
81. Paspatis, G.A. A prospective randomized comparison of cold vs hot snare polypectomy in the occurrence of postpolypectomy bleeding in small colonic polyps. / G.A.Paspatis, G.Tribonias, K.Konstantinidis et al. // Colorectal Dis. - 2011. – vol. 13(10). - e. 345-348.
82. Phipps, A.I. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. / P.J.Limburg, J.A.Baron, A.N.Burnett-Hartman,

- D.J.Weisenberger, P.W.Laird, F.A.Sinicrope, C.Rosty, D.D.Buchanan, J.D.Potter et al. // *Gastroenterology*. – 2015. – vol. 148(1). – p. 77–87.
83. Piraka, C. Cold snare polypectomy for non-pedunculated colon polyps greater than 1 cm. / C.Piraka, A.Saeed, A.K.Waljee et al. // *Endosc. Int. Open*. – 2017. – vol. 5(3). – e. 184-189.
84. Puli, S.R. Meta-analysis and systematic review of colorectal endoscopic mucosal resection. / S.R.Puli, Y.Kakugawa, T.Gotoda et al. // *World J. Gastroenterol.* - 2009. - vol. 15, no. 34. - p. 4273-4277.
85. Raad, D. Role of the cold biopsy technique in diminutive and small colonic polyp removal: A systematic review and meta-analysis. / D.Raad, P.Tripathi, G.Cooper et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2016. – vol. 83(3). – p. 508-515.
86. Rabeneck, L. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. / L.Rabeneck, L.F.Paszat, R.J.Hilsden et al. // *Gastroenterology*. - 2008. – vol. 135(6). - p. 1899-1906.
87. Repici, A. Safety of cold polypectomy for <10mm polyps at colonoscopy: a prospective multicenter study. / A.Repici, C.Hassan, E.Vitetta, E.Ferrara, G.Manes, G.Gullotti et al. // *Endoscopy*. – 2012. – vol. 44(1). – p. 27–31.
88. Reumkens, A. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends and Meta-Analysis of Population-Based Studies. / A.Reumkens, E.J.A.Rondagh, C.M.Bakker, B.Winkens, A.A.M.Masclee, S.Sanduleanu // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2016. – v. 111 (8). – p. 1092–1101.
89. Rhee, Y.Y. CpG Island Methylator Phenotype-High Colorectal Cancers and Their Prognostic Implications and Relationships with the Serrated Neoplasia Pathway. / Y.Y.Rhee, Kim K.J., Kang G.H. // *Gut Liver*. - 2017. – vol. 11(1). - p. 38-46.
90. Rex, D.K. Quality in the Technical Performance of Colonoscopy and the Continuous Quality Improvement Process for Colonoscopy: Recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal

- Cancer. / D.K.Rex, J.H.Bond, S.Winawer et al. // The American Journal of Gastroenterology. - 2002. – vol. 97(6). – p. 1296-1308.
91. Robertson, D.J. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. / D.J.Robertson, D.A.Lieberman, S.J.Winawer et al. // Gut. – 2014. – vol. 63(6). – p. 949–956.
92. Rubio, C.A. Classification of colorectal polyps: guidelines for endoscopists. / C.A.Rubio, E.Jaramillo, A.Lindblom et al. // Endoscopy. - 2002. - Vol. 34. – p. 226-236.
93. Sano, Y. Magnifying observation of micro-vascular architecture of colorectal lesions using narrow-band imaging system. / Y.Sano, T.Horimatsu, K.L.Fu et al. // Dig. Endoscopy. – 2006. – vol. 18(s1). – p. 44-51.
94. Sano, Y. A novel endoscopic device for retrieval of polyps resected from the colon and rectum. / Y. Sano, T.Kaihara, H.Ito et al. // Gastrointest. Endosc. - 2004. - vol. 59(6). – p. 716–719.
95. Sano, Y. New diagnostic method based on color imaging using narrow band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract. / Y.Sano, M.Kobayashi, Y.Hamamoto et al. // Gastrointest. Endosc. - 2001. – vol. 53(5). - AB125.
96. Shariff, M.K. Colorectal cancer detection: time to abandon barium enema. / M.K.Shariff, K.Sheikh, N.R.Carroll et al. // Frontline Gastroenterology. – 2011. – v. 2. – p. 105-109.
97. Shinozaki, S. What is the best therapeutic strategy for colonoscopy of colorectal neoplasia? Future perspectives from the East. / S.Shinozaki, Y.Hayashi, A.K.Lefor et al. // Dig Endosc. – 2016. – vol. 28(3). – p. 289-295.
98. Shinozaki, S. Efficacy and safety of cold versus hot snare polypectomy for resecting small colorectal polyps: Systematic review and meta-analysis. / S.Shinozaki, Y.Kobayashi et al. // Digestive Endoscopy – 2018. – vol. 30(5). – p. 592-599.

99. Shimoda, T. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de-novo. / T.Shimoda, M.Ikegami, J.Fujisaki et al. // *Cancer*. – 1989. – vol. 64(5). – p. 1138–1146.
100. Shirai, M. Safer colonoscopic polypectomy with local submucosal injection of hypertonic saline-epinephrine solution. / M.Shirai, T.Nakamura, A.Matsuura et al. // *Am J Gastroenterol*. – 1994. – vol. 89(3). – p. 334–338.
101. Sinicrope, F.A. Molecular markers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. / F.A.Sinicrope, Q.Shi, T.C.Smyrk, S.N.Thibodeau, R.Dienstmann, J. Guinney, B.M.Bot, S.Tejpar, M.Delorenzi, R.M.Goldberg et al. // *Gastroenterology*. – 2015. – vol. 148(1). – p. 88–99.
102. Snover, D.C. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. / D.C.Snover. // *Hum Pathol*. – 2011. – p. 42(1). – p. 1–10.
103. Sorbi, D. Postpolypectomy lower GI bleeding: descriptive analysis. / D.Sorbi, I.Norton, M.Conio et al. // *Gastrointest. Endosc*. – 2000. – vol. 51(6). – p. 690-696.
104. Spratt, J.S. Relationship of polyps of the colon to colonic cancer / J.S.Spratt, L.V.Ackerman, C.A.Moyer // *Annals of Surgery*. - 1958. – v. 148(4). – p. 682–698.
105. Suzuki, S. Width and depth of resection for small colorectal polyps: hot versus cold snare polypectomy. / S.Suzuki, T.Gotoda, C.Kusano et al. // *Gastrointest Endosc*. - 2017. – vol. 87(4). – p. 1095-1103.
106. Tada, M. Development of the strip-off biopsy. / M.Tada, M.Shimada, F.Murakami et al. // *Gastroenterol. Endosc*. - 1984. - v. 26. - p. 833-839.
107. Takeuchi, Y. Feasibility of cold snare polypectomy in Japan: A pilot study. / Y.Takeuchi, T.Yamashina, N.Matsuura, T.Ito, M.Fujii, K.Nagai, F.Matsui, T.Akasaka et al. // *World J Gastrointest. Endosc*. – 2015. – vol. 7(17). – p. 1250–1256.

108. Tanaka, S. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th Annual Meeting of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. / S.Tanaka, Y.Sano. // *Dig Endosc.* – 2011. – vol. 23. – p. 131-139.
109. Tanaka, S. Warning for unprincipled colorectal endoscopic submucosal dissection: accurate diagnosis and reasonable treatment strategy / S.Tanaka, M.Terasaki, N.Hayashi et al. // *Dig. Endosc.* - 2013. - vol. 25, no. 2. - p. 107-116.
110. Tappero, G. Cold snare excision of small colorectal polyps. / G.Tappero, E.Gaia, P.De Giuli et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 1992. – vol. 38(3). – p. 310-313.
111. Testa, U. Colorectal Cancer: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Tumor Heterogeneity, Clonal Evolution and Tumor-Initiating Cells. / U.Testa, E.Pelosi, G.Castelli. // *Medical Sciences.* - 2018. – vol. 6(2): 31.
112. Thoguluva, C.V. Cold snare endoscopic resection of nonpedunculated colorectal polyps larger than 10 mm: a systematic review and pooled-analysis. / C.V.Thoguluva, M.Spadaccini, M.Aziz, R.Maselli, S.Hassan, L.Fuccio, A.Duvvuri et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2019. – vol. 89(5). – p. 929-936.
113. Tolliver, K.A. Colonoscopic polypectomy. / K.A.Tolliver, D.K.Rex. // *Gastroenterol. Clin. North Am.* - 2008. - vol 37(1). - p. 229-251.
114. Toyota, M. Aberrant methylation in gastric cancer associated with the CpG island methylator phenotype. / . M.Toyota, N.Ahuja, H.Suzuki, F.Itoh, M.Ohe-Toyota, K.Imai, S.B.Baylin, J.P.Issa. // *Cancer Res.* - 1999. – vol. 59(21). - p. 5438-5442.
115. Toyota, M. DNA methylation changes in cancer. / M.Toyota, E.Yamamoto. // *Prog Mol Biol Transl Sci.* - 2011. – v.101. - p. 447-457.

116. Tutticci, N.J. Cold endoscopic mucosal resection of large sessile serrated polyps at colonoscopy. / N.J.Tutticci, D.G.Hewett. // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2018. - vol. 87(3). – p. 837–842.
117. Uno, Y. Cold snare excision is a safe method for diminutive colorectal polyps. / Y.Uno, K.Obara, P. Zheng et al. // *Tohoku J Exp Med*. – 1997. – vol. 183(4). – p. 243–249.
118. Uraoka, T. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. / T.Uraoka, Y.Saito, H.Ikematsu, K.Yamamoto, Y.Sano. // *Dig. Endosc.* – 2011. – v. 23. – p. 112-115.
119. Vogelstein, B. Genetic alterations during colorectal tumor development. / B.Vogelstein, E.R.Fearon, S.R.Hamilton et al. // *N Engl J Med*. – 1988. – vol. 319(9). – p. 525–532.
120. Walther, A. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. / A.Walther, R.Houlston, I.Tomlinson. // *Gut*. - 2008. – vol. 57(7). – p. 941–950.
121. Walther, A. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. / A.Walther, E.Johnstone, C.Swanton, R.Midgley, I.Tomlinson, D.Kerr. // *Nat. Rev. Cancer*. – 2009. – vol. 9(7). – p. 489–499.
122. Warren, J.L. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. / J.L.Warren, C.N.Klabunde, A.B.Mariotto et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – v. 150. – p. 849 – 857.
123. Watabe, H. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp – related factors and patient –related factors. / H.Watabe, Y.Yamaji, M.Okamoto et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – vol. 64(1). – p. 73-78.
124. Waye, J.D. Management of complications of colonoscopic polypectomy. J.D.Waye. // *Gastroenterol.* - 1993. - vol. 1(2). - p. 158-164.
125. Waye, J.D. Colonoscopy: a prospective report of complications. / J.D.Waye, B.S.Lewis, S.Yessayan. // *Clin Gastroenterol* . – 1992. – vol. 15(4). – p. 347-351.

126. Woods, A. Eradication of diminutive polyps: a prospective evaluation of bipolar coagulation versus conventional biopsy removal. / A. Woods, R.A.Sanowski, D.D.Wadas et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 1989. – vol. 35(6). – p. 536–540.
127. Yang, H.M. Molecular and histologic considerations in the assessment of serrated polyps. / H.M.Yang, J.M.Mitchell, J.L.Sepulveda, A.R.Sepulveda. // *Arch Pathol Lab Med.* – 2015. – vol. 139(6). – p. 730-741.
128. You, Y.N. Young-Onset Colorectal Cancer: Is It Time to Pay Attention? / Y.N.You, Y.Xing, B.W.Feig, G.J.Chang, J.N.Cormier. // *Archives of Internal Medicine.* - 2012. – vol. 172(3). – p. 287-289.
129. Zauber, A.G. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. / A.G.Zauber, S.J.Winawer, M.J.O'Brien, I.Lansdorp-Vogelaar, M.van Ballegooijen, B.F.Hankey BF et al. // *N Engl J Med.* – 2012. – vol. 366, no. 8. – p. 687–696.
130. Zhang, Q. Polypectomy for complete endoscopic resection of small colorectal polyps. / Q.Zhang, P.Gao, B.Han, J.Xu, Y.Shen. // *Gastrointest Endosc.* - 2018. – vol. 87(3). – p. 733-740.