

На правах рукописи

**Ваганов Юрий Евгеньевич**

**Мукозэктомия в лечении больных с доброкачественными эпителиальными  
новообразованиями ободочной кишки**

3.1.9 – Хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва, 2021

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

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Ачкасов Сергей Иванович**

**Официальные оппоненты:**

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

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

**Нечипай Андрей Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой постдипломного образования врачей Департамента профессионального образования централизованных вспомогательных подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Ведущая организация:**

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_2022 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адила д.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, на сайте <http://new.gnck.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

**Суровегин Евгений Сергеевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

Доброкачественные эпителиальные новообразования ободочной кишки – значимая проблема колоректальной хирургии и здравоохранения не только из-за их злокачественного потенциала, но и распространенности среди населения трудоспособного возраста [Веселов, 2018]. Аденомы чаще выявляются у мужчин, чем у женщин (ОШ = 1,77; 95% ДИ = 1,66-1,89), с увеличением частоты у мужчин с 25% в 50-54 года до 39% у лиц старше 70 лет и у женщин с 15% в 50-54 года до 26% в возрасте старше 70 лет ( $p < 0,001$ ) [Corley, 2013].

При локализованных доброкачественных новообразованиях слизистой оболочки толстой кишки их эндоскопическое малоинвазивное удаление является рутинной, стандартной процедурой [Ока, 2015]. Тем не менее, вопрос о применении той или иной эндоскопической методики не стандартизован и часто остается на усмотрение оперирующего хирурга.

Как в зарубежной, так и в отечественной клинической практике описаны и успешно используются несколько способов эндоскопической эксцизии новообразований. Наиболее широко применяются традиционная полипэктомия, мукозэктомия и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое. Однако, выбор методики часто варьируется в зависимости от личных предпочтений оперирующего хирурга, школы и доступности метода [Kobayashi, 2012].

Эндоскопическая мукозэктомия (EMR - endoscopic mucosal resection) была разработана в 1984 году М. Tada и соавт., как новая методика удаления эпителиальных образований желудочно-кишечного тракта [Tada, 1984]. Суть методики заключается в отделении новообразования от подлежащего мышечного слоя путем создания жидкостной подслизистой подушки, затем накладывается диатермическая петля и выполняется резекция слизистой оболочки с новообразованием.

В современной интерпретации эндоскопическая резекция слизистой оболочки (мукозэктомия) определяется как резекция фрагмента стенки кишки, включая слизистую оболочку до подслизистой основы, с использованием диатермической петли [Tanaka, 2020].

Тем не менее, существует ряд аспектов, обуславливающих дополнительные сложности при мукозэктомии, например - конвергенция складок, локализация крупных полипов между двумя складками, распространение опухоли за пределы двух складок,

которые являются факторами фрагментации новообразований и требуют дополнительного изучения их влияния на отдаленные результаты лечения.

Важно также отметить, что удаление опухолей ободочной кишки методикой фрагментации сопряжено с повышенной частотой рецидивов, однако, в большинстве случаев эти рецидивные новообразования небольшие по размеру и в основном могут быть легко удалены при динамической колоноскопии. Прогнозируемо высокая частота рецидивов при фрагментации опухоли во время удаления говорит о нерадикальности выполненного вмешательства и безопасность этой манипуляции должна быть доказана.

Эндоскопические вмешательства на ободочной кишке сопровождаются определенным процентом осложнений. Наиболее частыми осложнениями эндоскопического удаления новообразований ободочной кишки являются кровотечение и перфорация, частота которых варьирует от 0,08% до 10% в зависимости от анализируемой методики и выборки больных [Jovanovic, 2010]. Учитывая широкую вариабельность имеющихся данных, влияние различных факторов на частоту осложнений требует дополнительного изучения в связи с необходимостью выявления корректируемых переменных.

Наиболее объективными методиками для сравнения с мукозэктомией следует считать классическую полипэктомию и диссекцию в подслизистом слое (ESD – endoscopic submucosal dissection) [Fukami, 2019].

Тем не менее, эндоскопическая диссекция в подслизистом слое длительная и энергозатратная манипуляция. По данным японских авторов время эндоскопической диссекции в подслизистом слое составляет в среднем 48,5-60 мин. [Hotta, 2012; Iwatae 2018], а, по данным европейских ученых - время выполнения подобных вмешательств колеблется от 142 до 176 мин [Probst, 2012].

Равным образом, эндоскопическая резекция слизистой оболочки и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в настоящее время успешно используются при лечении эпителиальных образований, однако преимущества и недостатки каждой из методик при том или ином варианте новообразования, его гистологической природы и локализации требуют систематизации и уточнения.

Место эндоскопической резекции слизистой оболочки и диссекции в подслизистом слое при удалении эпителиальных образований ободочной кишки окончательно не установлено. Дополнительного анализа требуют технические аспекты, факторы риска осложнений и отдаленные результаты этих видов эндоскопических вмешательств.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения пациентов с эпителиальными доброкачественными новообразованиями ободочной кишки.

### **Задачи исследования**

1. Провести метаанализ данных литературы, сравнивающих разные методики эндоскопического удаления доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки.

2. Определить оптимальные размеры доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки, которые могут быть адекватно удалены при помощи мукозэктомии.

3. Оценить непосредственные результаты применения методики эндоскопической резекции слизистой и выявить факторы риска развития послеоперационных осложнений.

4. Сравнить непосредственные результаты лечения больных с доброкачественными эпителиальными новообразованиями сопоставимых размеров, удаленных при помощи мукозэктомии и диссекции в подслизистом слое.

5. Провести сравнительный анализ непосредственных результатов лечения больных с доброкачественными эпителиальными новообразованиями сопоставимых размеров, удаленных при помощи эндоскопической резекции слизистой и традиционной полипэктомии.

6. Определить частоту местных рецидивов после мукозэктомии и выявить факторы риска их развития.

7. Оценить радиальность удаления эпителиальных доброкачественных новообразований ободочной кишки при фрагментации в процессе мукозэктомии.

8. Сравнить отдаленные результаты лечения больных с доброкачественными новообразованиями ободочной кишки при помощи мукозэктомии и эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

9. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с доброкачественными новообразованиями ободочной кишки при помощи мукозэктомии и традиционной полипэктомии.

### **Научная новизна**

Актуальность представленного исследования обусловлена распространенностью доброкачественных новообразований ободочной кишки у населения и широким спектром эндоскопических возможностей их удаления.

Впервые в отечественной клинической практике произведено прямое сравнение непосредственных и отдаленных результатов традиционной полипэктомии, мукозэктомии и эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Своевременность анализируемых проблем вытекает из необходимости прямого сравнения имеющихся методик эндоскопической эксцизии в связи с быстрым развитием малоинвазивных технологий.

Систематизирован мировой опыт эндоскопического удаления доброкачественных новообразований и выработан клинический алгоритм предложенной методики лечения в зависимости от размеров новообразования.

На репрезентативной клинической выборке проведен комплексный анализ данных с соблюдением статистических требований к факторному анализу.

Установлено, что метод мукозэктомии является адекватной методикой эксцизии аденом ободочной кишки до 25 мм, которые могут быть удалены единым блоком. Мукозэктомия не позволяет радикально удалять en-bloc новообразования более 25 мм. Размер новообразования более 25 мм – единственный установленный значимый фактор риска фрагментации операционного препарата (ОШ = 18,1; 95% ДИ = 8,5-38,5,  $p = 0,001$ ).

Доказано, что методика мукозэктомии безопасна. Частота клинически значимых осложнений составляет менее 2%.

Произведено сравнение непосредственных и отдаленных результатов эндоскопической эксцизии доброкачественных новообразований ободочной кишки при помощи различных методик. Согласно полученным данным статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений между методиками – нет (ОШ = 1,8; 95% ДИ = 0,7 – 4,8,  $p = 0,3$ ). Традиционная полипэктомия – более быстрая методика эндоскопической эксцизии ( $p=0,0001$ ), чем мукозэктомия. Фрагментация значимо чаще отмечалась при традиционной полипэктомии (ОШ = 3,5; 95% ДИ = 2,3 – 5,5,  $p = 0,001$ ). Установлено, что статистически значимые различия в частоте фрагментации появляются при размерах новообразования более 1 см. При сравнении непосредственных результатов мукозэктомии и ESD выявлены статистически значимые различия в частоте послеоперационных осложнений между ними (ОШ = 2,3; 95% ДИ = 1,1 – 5,0,  $p = 0,03$ ). Мукозэктомия – более быстрая методика эндоскопической эксцизии, чем ESD ( $p=0,0001$ ). Фрагментация операционного препарата значимо чаще отмечается при мукозэктомии (ОШ = 0,2; 95% ДИ = 0,05 – 0,4,  $p = 0,001$ ).

В рамках исследования произведен факторный анализ риска рецидива после эндоскопического вмешательства.

Установлено, что после мукозэктомии новообразований размерами 10-40 мм местный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца развивается в 10,9 % наблюдений. В модели логистической регрессии установлено, что размер новообразования ( $\text{Exp}(B) = 0,179$ ; 95% ДИ = 0,05-0,7;  $p = 0,014$ ), тяжелая дисплазия ( $\text{Exp}(B) = 0,113$ ; 95% ДИ = 0,03-0,4;  $p = 0,001$ ) и конвергенция складок ( $\text{Exp}(B) = 0,2$ ; 95% ДИ = 0,07-0,7;  $p = 0,015$ ) являются независимыми факторами риска рецидива заболевания.

При этом доказано, что значимо чаще рецидив аденомы в области эндоскопического вмешательства возникает после традиционной полипэктомии (ОШ = 2,3; 95% ДИ = 1,2- 4,4;  $p = 0,016$ ).

### **Практическая значимость**

В процессе исследования разработана номограмма, позволяющая не только предсказать риск рецидива заболевания для выбора оптимальной методики эндоскопической эксцизии, но и определить сроки динамического наблюдения при высокой вероятности продолженного роста опухоли.

Установлено, что размер опухоли – достоверный фактор риска развития рецидива после эндоскопического вмешательства, поэтому, целесообразность каждого из используемых эндоскопических методик должна быть обусловлена возможностью удаления препарата единым блоком.

Доказано, что мукозэктомия является адекватной методикой эксцизии аденом ободочной кишки размерами до 25 мм, которые могут быть удалены единым блоком. Мукозэктомия – безопасна при удалении аденом ободочной кишки: частота клинически значимых осложнений не превышает 2%. Мукозэктомия не позволяет радикально удалять en-bloc новообразования размерами более 25 мм. Таким образом, крупные новообразования целесообразно удалять методикой диссекции в подслизистом слое.

Традиционная полипэктомия показана при новообразованиях, не превышающих 1 см. Согласно проведенному анализу любую полипэктомию целесообразно дополнять инъекцией в подслизистую основу. Создание жидкостной подушки – эффективный способ соблюдения границ резекции и снижения риска осложнений.

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ГБУЗ «ГКБ №31» ДЗМ, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала «НМИЦ радиологии» Минздрава России, и

педагогическую практику кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Мукозэктомия является адекватной методикой эксцизии аденом ободочной кишки, не превышающих в размере 25 мм, которые могут быть удалены единым блоком.
2. Методика мукозэктомии не позволяет радикально удалять en-bloc новообразования размерами более 25 мм
3. Мукозэктомия безопасна, так как частота клинически значимых осложнений составляет менее 2%. Локализация опухоли в правых отделах ободочной кишки – значимый фактор риска развития постполипэктомического синдрома ( $p = 0,013$ ).
4. Размер новообразования более 25 мм – единственный установленный значимый фактор риска фрагментации операционного препарата (ОШ = 18,1; 95% ДИ = 8,5-38,5,  $p = 0,001$ ).
5. Традиционная полипэктомия – более быстрая методика эндоскопической эксцизии, чем мукозэктомия ( $p=0,0001$ ). Фрагментация значимо чаще отмечается при традиционной полипэктомии (ОШ = 3,5; 95% ДИ = 2,3 – 5,5,  $p = 0,001$ ). Установлено, что статистически значимые различия в частоте фрагментации появляются при размерах новообразования более 1 см.
6. Мукозэктомия – более быстрая методика эндоскопической эксцизии, чем ESD ( $p=0,0001$ ). Фрагментация операционного препарата значимо чаще отмечается при мукозэктомии (ОШ = 0,2; 95% ДИ = 0,05 – 0,4,  $p = 0,001$ ).
7. По данным мультивариантного анализа установлено, что размер опухоли более 25 мм (Exp (B) = 0,179; 95% ДИ = 0,05-0,7;  $p = 0,014$ ), тяжелая дисплазия (Exp (B) = 0,113; 95% ДИ = 0,03-0,4;  $p = 0,001$ ) и конвергенция складок (Exp (B) = 0,2; 95% ДИ = 0,07-0,7;  $p = 0,015$ ) являются независимыми факторами риска рецидива заболевания.
8. Установлено, что значимо чаще рецидив аденомы в области эндоскопического вмешательства возникает после традиционной полипэктомии (ОШ = 2,3; 95% ДИ = 1,2- 4,4;  $p = 0,016$ ).
9. Мукозэктомия сопоставимых по размерам новообразований до 4 см в диаметре сопровождается более высокой частотой рецидива, чем эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ОШ = 0,35; 95% ДИ = 0,127 - 0,966;  $p = 0,05$ ).



### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

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

Диссертационная работа апробирована 07.07.2021 года на совместной научно-практической конференции с участием сотрудников отдела онкопроктологии и отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

### **Публикации и апробация работы**

По материалам исследования опубликовано 10 статей в ведущих отечественных журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских диссертаций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация написана на 152 страницах машинописного текста в редакторе Microsoft Word 2019 for Windows, шрифтом Times New Roman кеглем 14 и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 206 источников, из них 13 – отечественных и 193 зарубежных. Диссертация включает 17 таблиц и иллюстрирована 35 рисунками.

### **Соответствие диссертации Паспорту научной специальности**

Область диссертационного исследования включает изучение непосредственных и отдаленных результатов эндоскопической мукозэктомии, что соответствует п.4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» Паспорта специальности 3.1.9 – Хирургия. Медицинские науки. Неотъемлемой частью работы является метаанализ, где проведено обобщение интернационального опыта в отдельных странах разных хирургических школ и отдельных хирургов, что соответствует п.3 Паспорта специальности 3.1.9– Хирургия.

### **Личный вклад автора**

Автором работы сформулирован круг актуальных проблем эндоскопической хирургии, соответственно которому выстроен дизайн исследования. Автором лично

выполнена большая часть эндоскопических вмешательств и предшествующая диагностика новообразований. Непосредственно автором работы изучены анамнестические и демографические данные, проанализированы данные лабораторных и инструментальных методов исследования, сопоставлены результаты обследований и клиническая картина пациентов.

Также, автором диссертационной работы осуществлялся мониторинг больных, подвергшихся мукозэктомии доброкачественных эпителиальных новообразований, для оценки отдаленных результатов лечения. Лично автором выполнена статистическая обработка полученного материала и изложены теоретические и практические заключения на их основании.

### **МЕТААНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ**

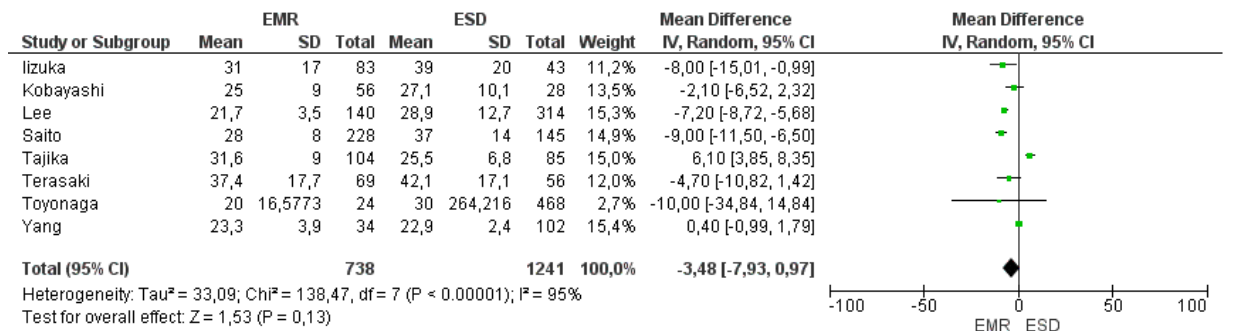
В качестве первого этапа исследовательской работы был проведен метаанализ данных литературы. Поиск литературы производился в электронной базе медицинской литературы MEDLINE соответственно критериям PRISMA (the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist), не был ограничен датой публикации и включал в себя ключевые слова: «endoscopic submucosal dissection», «endoscopic mucosal resection», «colorectal». После выполнения запроса было найдено 1018 публикаций, среди которых в результате скрининга были исключены: 254 статьи – обзоры литературы, 518 – несравнительные исследования, посвященные одной из методик, 86 – описания клинических случаев, 152 – опухоли с локализацией в верхних отделах ЖКТ.

Аналізу подвергнуты 8 исследований, 6 из которых носили ретроспективный характер, одно по типу случай-контроль и лишь одно проспективное. Рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению ESD и EMR, нами не было найдено. Следует отметить, что критерием включения во всех исследованиях служил размер образований более 20 мм и эпителиальная природа опухоли ободочной кишки.

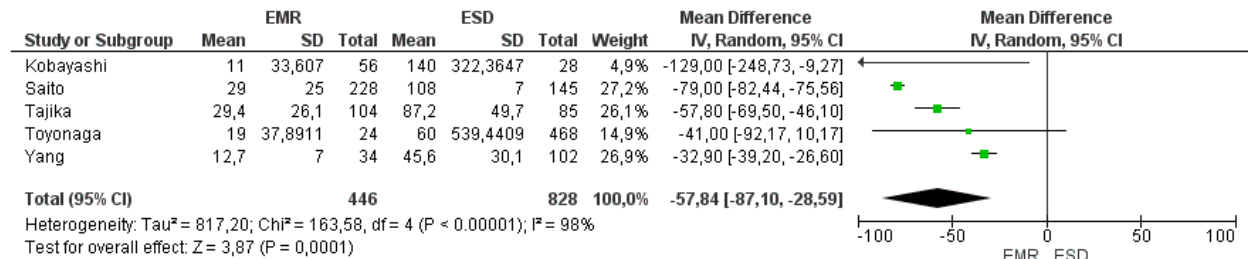
В исследованиях, включенных в метаанализ, были описаны результаты эндоскопического удаления 1989 опухолей ободочной кишки, 748 методом EMR и 1241 – ESD. Нами были проанализированы такие факторы как размеры образований, частота en bloc и R0 резекций, осложнений (перфорации и отсроченные кровотечения), а также отдаленные результаты лечения (средний период наблюдения и частота рецидивирования). Статистическая обработка результатов производилась при помощи программы Review Manager 5.3.

При метаанализе данных средних размеров удаленных образований (информация представлена во всех исследованиях) не было выявлено статистически значимого различия между группами ESD и EMR – разность средних составила всего 3,48 мм (95% ДИ -7,9-0,9;  $p=0,13$ ). Данный показатель свидетельствует о сопоставимости групп, подвергшихся разной методике лечения (Рисунок 1А).

Средняя продолжительность операции (информация представлена в 5 исследованиях) была статически значимо больше на 57 минут при удалении опухолей методом ESD в сравнении с EMR (95% ДИ -87-(-28);  $p=0,0001$ ) (Рисунок 1В).



A



B

Рисунок 1. Древоподобный график метаанализа размеров опухолей (А) и продолжительность оперативных вмешательств (В)

При сравнении такого показателя проведенного оперативного вмешательства, как резекция en bloc, оцениваемого в исследованиях (информация представлена в 7 публикациях), был выявлен статистически значимо более высокий шанс удаления опухоли единым блоком при выполнении ESD – 91,3% в сравнении с технологией EMR – 48% (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,03-0,49;  $p=0,003$ ) (Рисунок 2).

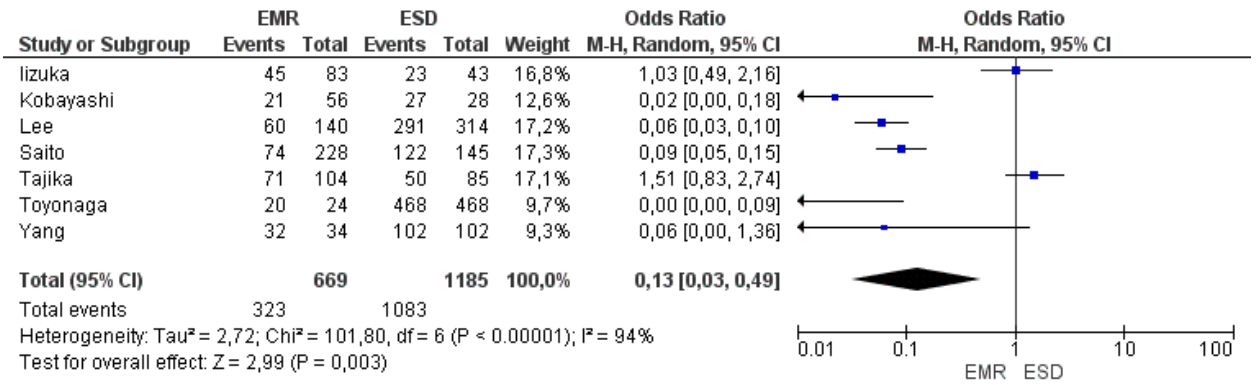


Рисунок 2. Древовидный график метаанализа частоты en bloc резекций

Частота резекций опухоли с сохранением негативных краев резекции (R0) была представлена лишь в 3 из 8 исследований. Частота выполнения R0 резекции при эндоскопической подслизистой диссекции составила 84,7%, что более чем в 2 раза было выше, чем при мукозэктомии – 40% (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,05-1,02; p=0,05) (Рисунок 3).

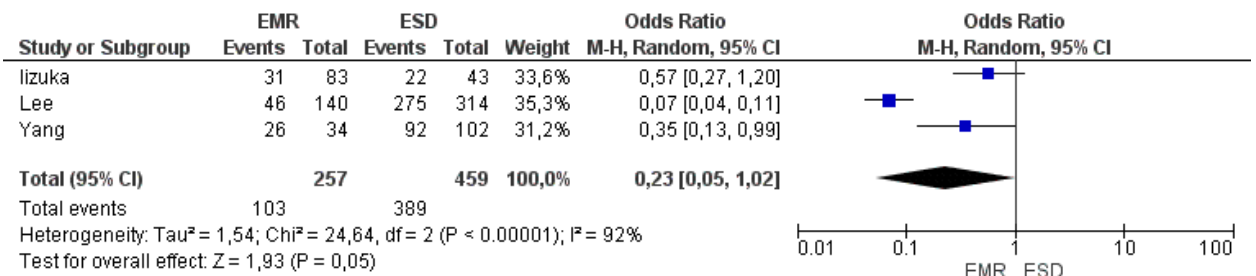
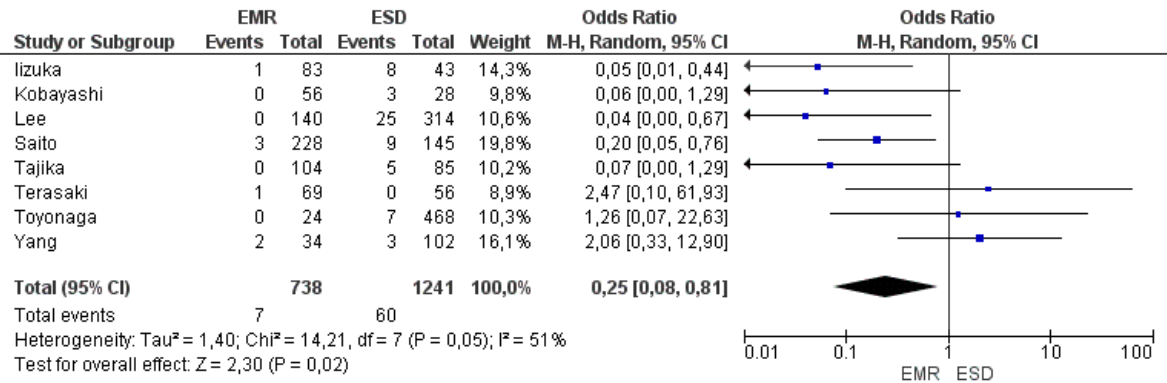
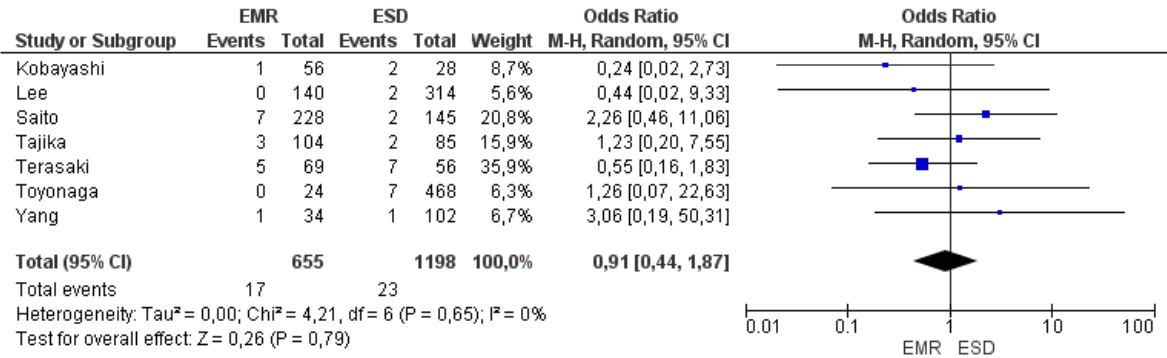


Рисунок 3. Древовидный график метаанализа частоты R0 резекций

Шанс развития интраоперационной перфорации в 4 раза был ниже при выполнении эндоскопической мукозэктомии (0,9%) в сравнении с диссекцией в подслизистом слое (4,8%) (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,08-0,81; p=0,02) (Рисунок 15А), однако частота отсроченных кровотечений статистически значимо не различалась между группами и составила 2,5% в группе EMR и 1,9% при ESD (ОШ 0,91, 95% ДИ 0,44-1,87; p=0,79) (Рисунок 4).



A



B

Рисунок 4. Древоподобный график метаанализа частоты перфораций (А) и отсроченных кровотечений (В)

При оценке частоты выполнения дополнительного хирургического резекционного лечения, обоснованного патоморфологическими характеристиками удаленной опухоли (данные представлены в 3 исследованиях) не было выявлено статистически значимых различий. Однако в группе ESD наблюдалось выраженное увеличение рисков выполнения хирургических операций (9,6%) в сравнении с мукозэктомией (5,8%), которые были близки к статистически значимым показателям (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,22-1,03;  $p=0,06$ ) (Рисунок 5).

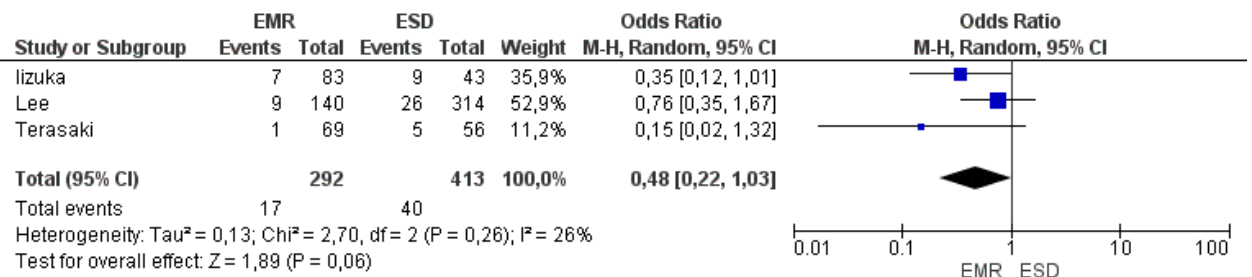


Рисунок 5. Древоподобный график метаанализа частоты последующих операций для достижения онкологической адекватности

Период наблюдения за больными был представлен в 4 из 8 исследований, в среднем он составил 17 - 53 месяцев, статистически значимых различий в прослеженности пациентов между группами EMR и ESD не было выявлено ( $p=0,25$ ). Рецидив в ложе удаленной опухоли (данные представлены в 5 исследованиях) развивался чаще при выполнении эндоскопической мукозэктомии (15,2%) по сравнению с диссекцией в подслизистом слое (0,9%) (ОШ 13,94; 95% ДИ 6,3-30,8;  $p=0,00001$ ) (Рисунок 6).

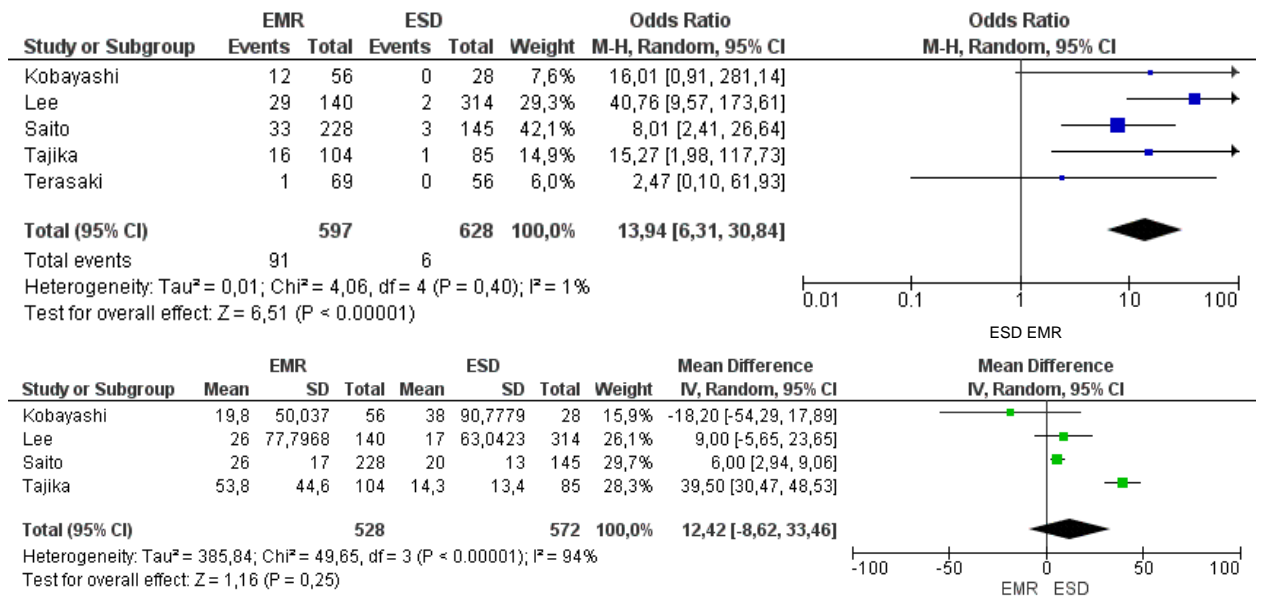


Рисунок 6. Древоидный график метаанализа частоты рецидивов (сверху) и среднего периода наблюдения (снизу).

Ограничением проведенного метаанализа также является малое количество исследований, большей частью ретроспективных и отсутствие рандомизированных исследований. Еще одним значимым ограничением можно считать включение авторами в опубликованные материалы результатов эндоскопического лечения пациентов с ранним колоректальным раком, несмотря на их равномерное распределение между группами.

Таким образом, мукозэктомия не позволяет удалять крупные аденомы ободочной кишки единым блоком, что является значимым ограничением методики. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в этом случае более оправдана с точки зрения радикальности выполняемого оперативного вмешательства по сравнению с мукозэктомией. Однако, более высокая частота перфораций, большая продолжительность оперативного вмешательства и сложности, обусловленные техническими особенностями выполнения ESD, не позволяют однозначно трактовать результаты проведенного нами метаанализа для выбора оптимальной методики эндоскопического удаления крупных опухолей ободочной кишки.

Отсутствие в анализе группы традиционной полипэктомии и круг обозначенных проблем диктуют необходимость прямого сравнительного исследования, целью которого должна быть разработка алгоритма принятия решения о выборе оптимального метода эндоскопической эксцизии доброкачественных новообразований ободочной кишки.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Диссертационная работа основана на результатах обследования, лечения и динамического наблюдения 481 пациента с 565 доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки. Анализу подвергнуты данные больных, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в период с ноября 2014 по декабрь 2019 гг.

### **Дизайн исследования**

Ретроспективное одноцентровое сравнительное нерандомизированное исследование.

Диссертационная работа основана на результатах научного исследования, проведенного в соответствии с этическими нормами GCP и одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

### **Критерии включения**

Больные с доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки, размерами до 40 мм, включительно, которым была выполнена эндоскопическая мукозэктомия.

Группы сравнения включали больных, которым была выполнена традиционная полипэктомия или эндоскопическая диссекция в подслизистом слое. Подбор групп сравнения осуществлялся на основании ретроспективной базы данных по возрасту, полу больных, а также размерам новообразований.

### **Критерии невключения**

Пациенты с образованиями, локализующимися в прямой кишке.

Пациенты с рецидивными новообразованиями.

Пациенты с размерами новообразований более 40 мм

### **Критерии исключения**

Пациенты с новообразованиями типа 0-*Ip* по Парижской классификации (полипы на ножках)

Пациенты с семейным аденоматозом

Пациенты, которым были выполнены симультанные эндоскопические вмешательства.

В соответствии с протоколом исследования, мукозэктомия была выполнена 207 пациентам с 260 доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки. В исследование было включено 95 (45,9%) мужчин и 112 (54,1%) женщин. Медиана возраста включенных в диссертационную работу больных составила 67 (27-80) лет. Распределение количества новообразований у пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – распределение больных, которым выполнена мукозэктомия по количеству новообразований

Количество полипов	Количество больных n (%)
1 полип	164 (79,2%)
2 полипа	34 (16,4%)
3 и более полипов	9 (4,4%)

У большей части (n = 164, 79,2%) оперированных больных имелось одно доброкачественное новообразование ободочной кишки, по поводу которого пациенты проходили лечение. Еще у 34 (16,4%) пациентов имелось 2 синхронных новообразования и у 9 (4,4%) больных - 3 и более полипов ободочной кишки. В анализируемой группе больных опухоли располагались в правых отделах ободочной кишки в 120 (46,2%) случаях и 140 (53,8%) новообразований локализовалось в левых отделах ободочной кишки. Локализация новообразований была проанализирована в качестве фактора риска послеоперационных осложнений и фрагментации операционных препаратов. Учитывая, что риски фрагментации операционного препарата и осложнений операции складываются независимо для каждого новообразования, расчет рисков производился по каждому отдельному полипу. Медиана размеров новообразований составила 13 (7-40) мм.

Группа традиционной полипэктомии была ретроспективно подобрана по полу, возрасту и размеру новообразований. По данным параметрам, соответственно, группы не различались (Таблица 2).

Таблица 2 – параметры подбора группы традиционной полипэктомии

Параметр	Мукозэктомия	Полипэктомия	p
Пол (мужчин/ женщин)	95/112	59/78	0,5
Возраст, лет, Me (min – max)	67 (27-80)	62 (27-82)	0,3
Размеры новообразований, мм Me (min – max)	13 (7-40)	15 (6-35)	0,2



Группа пациентов с традиционными полипэктомиями включала 137 пациентов (59 мужчин и 78 женщин) со 160 доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки. Медиана возраста больных составила 62 (27-82) года. У 119 (86,9%) пациентов образование было единственным, еще у 13 (9,5%) пациентов было диагностировано и удалено 2 образования и у 5 (3,6%) пациентов было верифицировано и удалено 3 и более полипов. В группе пациентов с традиционной полипэктомией опухоли локализовались в 57 (35%) случаях в правых отделах ободочной кишки и в 103 (65%) случаях в левых отделах ободочной кишки. Медиана размеров новообразований составила 15 (6-35) мм.

Группа эндоскопической диссекции в подслизистом слое аналогичным образом была ретроспективно подобрана по полу, возрасту и размеру новообразований. По данным параметрам, соответственно, группы не различались (Таблица 3).

Таблица 3 – параметры подбора группы диссекции в подслизистом слое

Параметр	Мукозэктомия	Диссекция	p
Пол (мужчин/ женщин)	95/112	64/73	0,5
Возраст, лет, Me (min – max)	67 (27-80)	67 (27-83)	0,3
Размеры новообразований, мм, Me (min – max)	13 (7-40)	18 (10-40)	0,2

Ретроспективная группа пациентов с эндоскопической диссекцией в подслизистом слое объединила результаты лечения 137 пациентов со 145 доброкачественными новообразованиями ободочной кишки. Медиана возраста больных составила 67 (27-83) лет. У 4 (2,9%) пациентов имелось 2 синхронных образования, которые были удалены методикой диссекции в подслизистом слое синхронно или последовательно при повторной госпитализации. Полипы локализовались в правых отделах в 58 (40%) случаях. Медиана размеров новообразований составила 18 (10-40) мм.

Таким образом, в исследование включен 481 пациент с 565 доброкачественными новообразованиями ободочной кишки. Распределение пациентов по группам в зависимости от выполненного вмешательства представлено в таблице 4. Важно отметить, что пациенты, которым были выполнены симультанные эндоскопические вмешательства с применением разных методов исключались из исследования.

Таблица 4 – распределение больных с аденомами ободочной кишки в зависимости от методов хирургического лечения.

<b>Метод хирургического лечения</b>	<b>Количество больных</b>	<b>Количество полипов</b>
Мукозэктомия	207	260
Полипэктомия	137	160
Диссекция в подслизистом слое	137	145
<b>Всего</b>	<b>481</b>	<b>565</b>

Жалобы у больных с аденомами ободочной кишки чаще всего отсутствовали. Так, у 347/481 (72,2%) больных опухоли были выявлены при проведении скрининговой колоноскопии во время диспансеризации или санаторно-курортного лечения. Еще у 123 (25,5%) пациентов колоноскопия была рекомендована в связи с жалобами на выделение крови при дефекации. У 11 (2,3%) пациентов колоноскопия была назначена в связи с прочими жалобами на кишечную дисфункцию при предшествующем визите к врачу.

Всем пациентам перед эндоскопическим удалением новообразований ободочной кишки в обязательном порядке выполнялась ЭКГ с консультацией терапевта или кардиолога в зависимости от наличия клинически значимых сопутствующих заболеваний. У всех пациентов сопутствующие заболевания находились в стадии компенсации и не являлись поводом для отказа от хирургического лечения.

Чаще всего (278/481 – 57,8%), в соответствии с медианным возрастом больных (67 лет), отмечалась патология со стороны сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушение сердечного ритма различного генеза). В структуре сопутствующих заболеваний у 23/481 (4,8%) был сахарный диабет 2 типа.

Пациенты с язвенной болезнью желудка или 12-перстной кишки в обязательном порядке проходили противоязвенную терапию с последующим эндоскопическим контролем эпителизации соответствующих эрозий или язв.

У 65/481 (13,5%) больных выявлялись синхронные единичные полипы в ободочной кишке, соответственно синхронно или, в качестве второго этапа у этих пациентов были выполнены дополнительные эндоскопические вмешательства.

Также, важно подчеркнуть, что наличие синхронных образований ободочной кишки, равно как и наличие и характер сопутствующих заболеваний не является противопоказанием для малоинвазивного лечения доброкачественных новообразований ободочной кишки.

Размеры и локализация новообразований определялись на основании эндоскопического исследования, выполняемого на амбулаторном этапе, а также, обязательно учитывались данные ультразвукового исследования и КТ органов брюшной полости.

У 235 (48,8%) пациентов, включенных в исследование, опухоль локализовалась в правых отделах ободочной кишки и у 246 (51,2%) пациентов – в левых отделах.

Оценка размеров новообразования производилась при помощи размаха branш биопсийных шипцов, который в развернутом состоянии составляет 8 мм. Медиана размеров удаленных новообразований составила 16 мм (мин – 6 мм, max – 40 мм).

Для эндоскопической характеристики всех новообразований использовалась классификация JNET. В исследование включались больные со 2 типом по JNET.

### **НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МУКОЭКТОМИИ**

В рамках диссертационной работы проведен анализ результатов лечения 207 пациентов с 260 доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки, которым была выполнена мукоэктомия.

Медианное время выполнения мукоэктомии при пересчете на 260 полипов составило 60 мин (37-80). Важно отметить, что при этом учитывалось время настройки оборудования, эндоскопического поиска целевых новообразований, остановки кровотечения и обработки ложа удаленной опухоли, а также время извлечения колоноскопа.

Интраоперационных осложнений, которые потребовали бы конверсии или увеличения объема хирургического вмешательства не было.

Интраоперационная кровопотеря была минимальной и клинически незначимой. Все случаи интраоперационного кровотечения были контролируемы и купировались эндоскопически при помощи электрокоагуляции или клипированием. Также ложе удаленной аденомы клипировалось после удаления крупных (>25мм) новообразований. В общей сложности клипирование потребовалось в 91 (35%) случае основной группы.

Летальных исходов после мукоэктомии не было. Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней возникли у 13/207 (6,3%) пациентов. Характер и структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 5. Тяжесть осложнения устанавливалась в соответствии с классификацией Clavien-Dindo [Dindo, 2004]. Средний послеоперационный койко-день составил  $4,5 \pm 1,5$  (3-6) дней.

Таблица 5 – характер послеоперационных осложнений мукозэктомии

Характер осложнений	Тяжесть осложнения*	Мукозэктомия (n=207)
Постполипэктомический синдром	II	9/207
Кровотечение	IIIa	4/207
Всего:		13/207 (6,3%)

\*Тяжесть осложнения установлена в соответствии с классификацией Clavien-Dindo [Dindo, 2004]

Для выявления факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений после мукозэктомии, проведен унивариантный анализ.

Для решения вопроса – какой размер опухоли может являться значимым фактором риска послеоперационных осложнений – нами был проведен ROC анализ, при котором установлена точка отсечения – 25 мм. Площадь под кривой составила 0,614, что является характеристикой удовлетворительного прогностического качества модели. Чувствительность модели при данной точке отсечки составила 69% и специфичность – 52%. Таким образом, в качестве факторов риска послеоперационных осложнений нами были проанализированы такие параметры как размер опухолей более 25 мм, наличие тяжелой дисплазии новообразования, ПВ тип по классификации JNET, локализация в правых отделах ободочной кишки, латеральный тип роста и конвергенция складок.

В группе опухолей более 25 мм, осложнения произошли у 3/53 (5,6%) пациентов против 10 (4,8%) из 207 в группе пациентов с меньшими размерами новообразований ( $p = 0,7$ ). Тип опухоли по JNET также не влиял на риск развития осложнений ( $p = 0,8$ ). Развитие осложнений не зависело от типа роста опухоли. Так, осложнения развились у 3 (2,6%) пациентов из 112 с латерально стелющимися новообразованиями против 10 (6,7%) из 148 с полиповидными ( $p = 0,2$ ). Таким образом, при унивариантном анализе значимых факторов риска послеоперационных осложнений найдено не было (Таблица 6).

Таблица 6 - Факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений после мукозэктомии (унивариантный анализ).

Фактор	ОШ	95%ДИ	p
Размер опухоли > 25 мм	1,2	0,3-4,4	0,7
ПВ тип по JNET	0,8	0,4-3,9	0,8
Тяжелая дисплазия	0,8	0,2-2,5	0,8
Конвергенция складок	0,4	0,05-2,3	0,4
Локализация в правых отделах	1,4	0,4-4,2	0,6
LST тип	0,4	0,1 – 1,4	0,2

Однако, при анализе подгруппы пациентов с постполипэктомическим синдромом, выявлено, что он значительно чаще возникал у пациентов с новообразованиями, расположенными в правых отделах ободочной кишки: 8/120 (6,6%) против 1/140 (0,7%) в группе пациентов с локализацией новообразований в левых отделах ( $p = 0,013$ ) (Таблица 7). Этот факт может быть обусловлен меньшей толщиной кишечной стенки, а значит более интенсивным воздействием тока на окружающие ткани, что приводит к реакции больного на термическое воздействие, клинически проявляющейся локализованной болью, субфебрильной температурой и лейкоцитозом при анализе крови.

Таблица 7 – факторы, влияющие на развитие постполипэктомического синдрома после мукозэктомии (унивариантный анализ)

<b>Фактор</b>	<b>ОШ</b>	<b>95%ДИ</b>	<b>p</b>
Размер опухоли > 25 мм	1,1	0,2-5,5	1,0
ПВ тип по JNET	1,6	0,4-6,2	0,5
Тяжелая дисплазия	1,0	0,2-3,9	1,0
Конвергенция складок	0,4	0,05-2,3	0,4
Локализация в правых отделах	6,8	1,2-80,5	0,013
LST тип	0,6	0,05-4,5	1,0

Морфологическая характеристика опухолей в виде тяжелой дисплазии (ОШ = 1,0; 95% ДИ = 0,2-3,9) и эндоскопический вид новообразований (ОШ = 1,6; 95% ДИ = 0,4-6,2), равно как размеры (ОШ = 1,1; 95% ДИ = 0,2-5,5) и технические сложности в виде конвергенции складок (ОШ = 0,6; 95% ДИ = 0,05-4,5) не влияли на частоту развития постполипэктомического синдрома.

Таким образом, мукозэктомия – безопасная методика с низкой частотой осложнений, которые практически всегда могут быть купированы консервативно или, в крайних случаях, малоинвазивными методами. Отсутствие модифицируемых факторов риска, на которые, при этом, возможно повлиять, связано, скорее всего, с малой частотой осложнений, но, тем самым, подтверждает их клиническую незначимость.

### **Факторы риска фрагментации операционных препаратов**

Пофрагментарное удаление новообразований в ходе мукозэктомии предпринято в 48/260 (18,5 %) случаев.

Для выявления факторов, влияющих на фрагментацию препарата нами в процессе исследования был проведен унивариантный анализ. Для определения размера опухоли,

который может являться значимым фактором риска фрагментации – нами был проведен ROC анализ, при котором установлена точка отсечки – 25 мм. Площадь под кривой составила 0,866, что отражает хорошую прогностическую значимость модели (Рисунок 7).

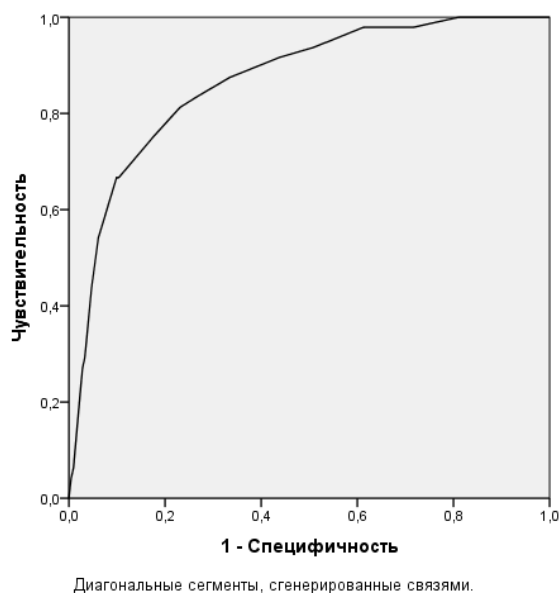


Рисунок 7 – ROC кривая зависимости частоты фрагментации от размеров опухоли при мукозэктомии. Площадь под кривой = 0,866.

Соответственно, в качестве факторов риска фрагментации нами были проанализированы такие параметры как размер опухоли более 25 мм, наличие тяжелой дисплазии новообразования, ПВ тип по классификации JNET, локализация в правых отделах ободочной кишки, латеральный тип роста и конвергенция складок.

Удаление препарата по фрагментам потребовалось в 32 (60%) из 53 случаев при размерах новообразований более 25 мм, по сравнению с 16 (7,7%) из 207 в группе опухолей с меньшими размерами ( $p = 0,001$ ). Наличие тяжелой дисплазии не оказывало влияние на риск фрагментации препарата ( $p = 0,2$ ). Четырнадцать из 87 новообразований ПВ типа по JNET были удалены по фрагментам. Тип опухоли не оказывал существенного влияния на риск фрагментации ( $p = 0,6$ ). Конвергенция складок отмечалась в 48 случаях. Удаление препарата по фрагментам потребовалось у 8 (16%) пациентов с труднодоступной локализацией, однако статистически значимых различий против группы пациентов с более простым для удаления положением 40/212 (18,8%) новообразований нами выявлено не было ( $p = 0,8$ ).

Таким образом установлено, что фрагментация препарата значимо чаще происходит при новообразованиях размером более 25 мм (Таблица 8).

Таблица 8 – факторы, влияющие на риск фрагментации операционного препарата в процессе мукозэктомии (унивариантный анализ)

<b>Фактор</b>	<b>ОШ</b>	<b>95%ДИ</b>	<b>p</b>
Размер опухоли > 25 мм	18,1	8,5-38,5	0,001
ПВ тип по JNET	0,8	0,4-1,5	0,6
Тяжелая дисплазия	1,7	0,3-1,2	0,2
Конвергенция складок	0,9	0,4-1,9	0,8
Локализация в правых отделах	1,0	0,6-2,0	0,9
LST тип	0,7	0,4 – 1,3	0,3

Таким образом, вероятность фрагментации при новообразованиях более 25 мм, возрастает значительно (ОШ = 18,1; 95% ДИ = 8,5-38,5). Это обусловлено ограничениями методики из-за превосходящих размеров образования в сравнении с размерами стандартных диатермических петель, и из-за невозможности визуального охвата в едином поле зрения всей поверхности новообразования большого размера. Уже на данном этапе исследования можно сказать, что мукозэктомия не позволяет радикально удалять en-bloc новообразования более 25 мм. Удаление опухолей методикой фрагментации имеет место у пациентов с отягощенным соматическим статусом независимо от размера образования.

### **Сравнительный анализ непосредственных результатов применения мукозэктомии и традиционной полипэктомии**

В соответствии с критериями подбора в ретроспективную группу сравнения традиционной полипэктомии было отобрано 137 пациентов со 160 доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки.

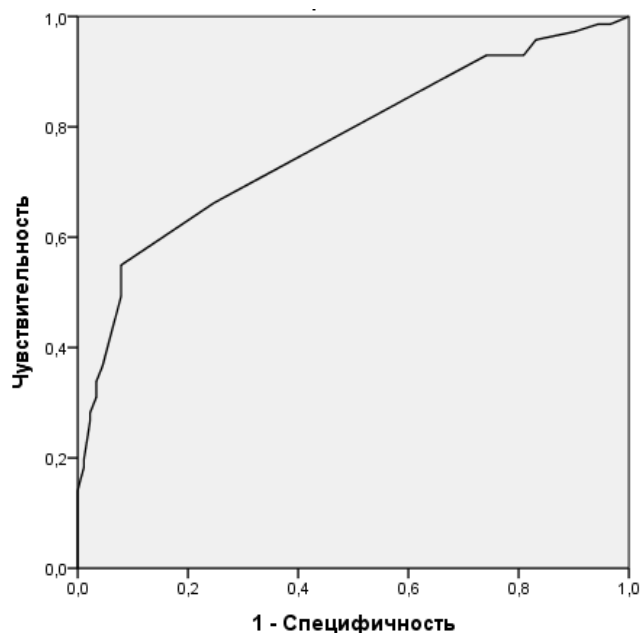
Послеоперационные осложнения в группе пациентов с традиционной полипэктомией в сроки до 30 дней после операции возникли у четырех (2,5%) пациентов. У 1 пациента развилось кровотечение, которое было купировано эндоскопически, и у 3 пациентов возник постполипэктомический синдром. При сравнении непосредственных результатов мукозэктомии и традиционной полипэктомии выявлено, что статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений между методиками нет (ОШ = 1,8; 95% ДИ = 0,7 – 4,8, p = 0,3).

Медиана времени выполнения традиционной полипэктомии через колоноскоп составила 35 (15-70) минут, против 60 (37-80) минут в группе мукозэктомии, с учетом полного времени настройки оборудования и эндоскопического поиска удаляемых новообразований. Данная разница во времени была статистически значимой (p = 0,0001).

Новообразования были удалены фрагментами в 71/160 (44,3%) случаев в группе полипэктомии, против 48/260 (18,4%) в группе мукозэктомии. При анализе частоты фрагментаций были получены достоверные различия между группами традиционной полипэктомии и мукозэктомии. Так, фрагментация значимо чаще отмечалась при традиционной полипэктомии (ОШ = 3,5; 95% ДИ = 2,3 – 5,5,  $p = 0,001$ ).

Для определения, какой размер новообразований является значимым ограничением полипэктомии в пользу мукозэктомии, с целью радикального удаления препарата единым блоком нами была построена ROC кривая с определением точки отсечки (Рисунок 8). Площадь под кривой составила 0,77, что отражает удовлетворительную прогностическую значимость модели.

Установлено, что статистически значимые различия в частоте фрагментации появляются при размерах новообразования более 1 см. Чувствительность модели при данной точке отсечки составила 94%, а специфичность 82%.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 8 – ROC кривая зависимости частоты фрагментации от размеров опухоли при полипэктомии. Площадь под кривой = 0,77.

Так, при новообразованиях более 1 см, частота фрагментации при традиционной полипэктомии оказалась статистически значимо выше, чем при мукозэктомии (ОШ = 3,1; 95% ДИ = 1,1 – 8,9,  $p = 0,037$ ).



### **Сравнительный анализ непосредственных результатов применения мукозэктомии и диссекции в подслизистом слое**

В ретроспективную группу сравнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое было отобрано 137 пациентов со 145 доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки в соответствии с критериями отбора.

Послеоперационные осложнения в группе пациентов с эндоскопической диссекцией в подслизистом слое в сроки до 30 дней после операции возникли у 16 (11,6%) пациентов. У 5 (3,6%) пациентов развилось кровотечение, которое было купировано эндоскопически и у 11 (8,0%) пациентов – постполипэктомический синдром. При сравнении непосредственных результатов мукозэктомии и ESD выявлены статистически значимые различия в частоте послеоперационных осложнений между методиками (ОШ = 2,3; 95% ДИ = 1,1 – 5,0,  $p = 0,03$ ).

Удаление опухоли по фрагментам потребовалось в 4/145 (2,7%) случаях в группе диссекции в подслизистом слое против 48/260 (18,4%) в группе мукозэктомии. При анализе частоты фрагментаций были получены достоверные различия между группами. Фрагментация, при этом, значимо чаще отмечалась при мукозэктомии (ОШ = 0,2; 95% ДИ = 0,05 – 0,4,  $p = 0,001$ ).

Поскольку ретроспективная группа сравнения была подобрана нами в соответствии с основной, интраоперационных осложнений, потребовавших конверсии в полостную операцию, не было. Однако, в процессе эндоскопической диссекции в подслизистом слое потенциально существует повышенный риск неконтролируемого кровотечения или перфорации кишечной стенки, которые служат факторами риска конверсии в полостную операцию.

Мукозэктомия выполняется значимо быстрее, чем эндоскопическая диссекция в подслизистом слое. Так, медиана времени выполнения ESD составила 85 (45-120) минут, против 60 (37-80) минут в группе мукозэктомии с учетом полного времени настройки оборудования и эндоскопического поиска целевых новообразований. Данная разница была статистически значимой ( $p = 0,0001$ ).

Таким образом несомненно, что эндоскопическая подслизистая диссекция – более опасная операция, занимающая большее время, но имеющая более высокую частоту удаления операционных препаратов en-bloc.

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МУКОЗЭКТОМИИ

В отдаленные сроки прослежено 144/207 (69,5%) больных со 173/260 (66,5%) полипами ободочной кишки со средним периодом наблюдения 11 месяцев ( $\pm 7,4$  месяцев).

Местный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца после мукозэктомии развился у 12 (8,3%) больных. У них было выявлено 19/173 (10,9 %) рецидивных новообразований.

Всем пациентам данной группы с рецидивными новообразованиями выполнено повторное эндоскопическое вмешательство в объеме мукозэктомии или ESD. Восемь (66%) пациентов перенесли повторную мукозэктомию и четыре (34%) – эндоскопическую диссекцию в подслизистом слое. При патоморфологическом исследовании 10 (83,3%) повторных операций были признаны R0 резекциями. Все 12 пациентов данной группы на момент завершения работы обследованы, признаков возврата заболевания нет. Медиана наблюдения данной группы больных составила 23 (12-40) месяцев.

Учитывая, что большая часть рецидивов возникла после удаления крупных новообразований при фрагментации, нами была построена ROC кривая. Согласно полученным данным точкой отсечки является размер опухолей 25 мм

Данный фактор был нами отдельно проанализирован как фактор риска возврата заболевания. Дополнительно нами были оценены факторы конвергенции складок, локализации новообразования, эндоскопический тип и патоморфологическая структура опухоли в виде тяжелой дисплазии (Таблица 9).

Таблица 9 – факторы, влияющие на развитие рецидива после мукозэктомии (унивариантный анализ)

<b>Фактор</b>	<b>ОШ</b>	<b>95%ДИ</b>	<b>p</b>
Размер опухоли > 25 мм	5,1	1,9-13,9	0,001
ПВ тип по JNET	0,5	0,1-1,6	0,4
Тяжелая дисплазия	5,5	1,7-17,4	0,002
Конвергенция складок	2,8	1,02-7,9	0,05
Локализация в правых отделах	0,6	0,2-1,6	0,5
LST тип	1,0	0,3 – 2,7	1,0
Фрагментация	3,8	1,4-10,3	0,015

Для выявления независимых факторов риска местного рецидива аденом после мукозэктомии в представленном исследовании был проведен мультивариантный анализ (Таблица 10).

Таблица 10 – факторы, влияющие на развитие местного рецидива аденомы после мукозэктомии (мультивариантный анализ)

Фактор	EXP (B)	95% ДИ	p
Размер опухоли > 25 мм	0,179	0,05-0,7	0,014
Тяжелая дисплазия	0,113	0,03-0,4	0,001
Конвергенция складок	0,222	0,07-0,7	0,015
Фрагментация	0,38	0,1-1,4	0,1

Для разработки наглядной предсказательной модели риска рецидива для принятия решения об оптимальной методике удаления новообразования нами была построена номограмма, включающая независимые факторы риска развития рецидива при мукозэктомии (Рисунок 9).

В представленной номограмме в рамках поля «А» каждому из выявленных факторов соответствует определенное количество баллов в верхней шкале. Для получения количественной оценки влияния признака проводится перпендикулярная прямая к верхней бальной шкале. После этого полученные баллы суммируются. Затем, в рамках поля «Б» проводится перпендикулярная прямая от общего количества баллов к нижней шкале, отражающей совокупный риск рецидива удаленного новообразования, выраженный в доли от единицы. Для получения численного значения в процентах полученную величину следует умножить на 100.

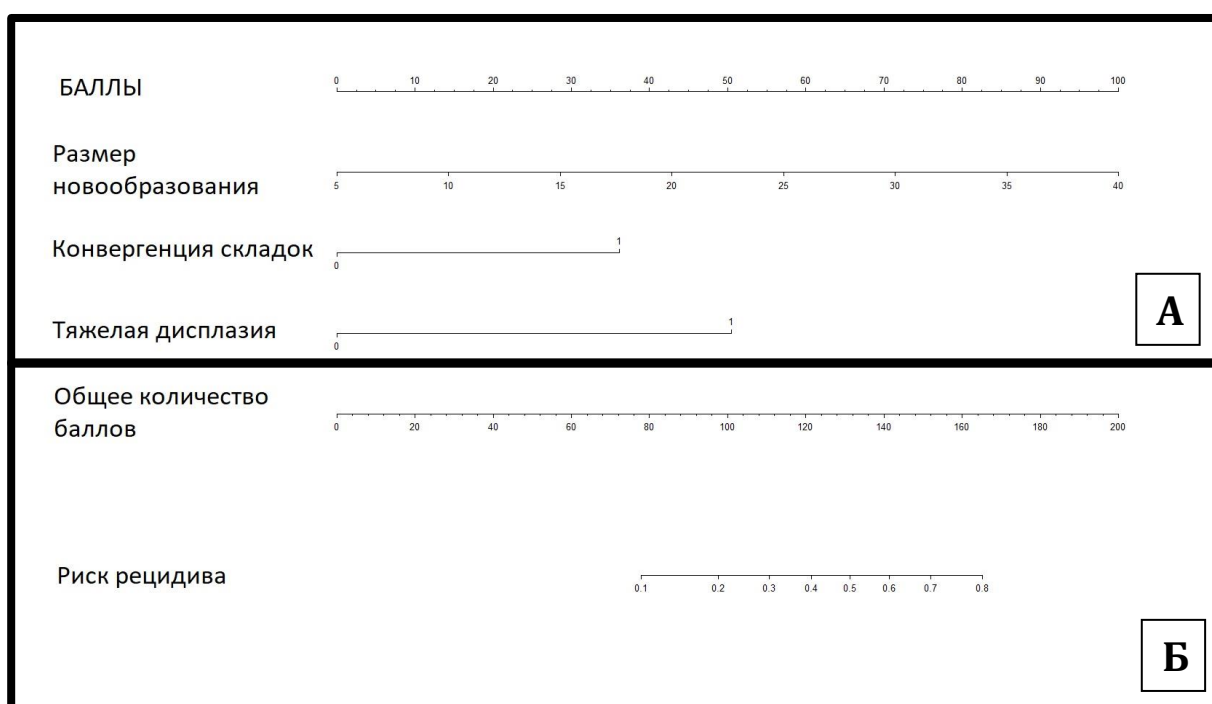


Рисунок 9 – номограмма риска рецидива аденом при мукозэктомии.

### **Сравнительный анализ отдаленных результатов мукозэктомии, диссекции в подслизистом слое и традиционной полипэктомии**

В отдаленные сроки в группе традиционной полипэктомии прослежено 95/137 (69,3%) больных со 108/160 (67,5%) полипами ободочной кишки со средним периодом наблюдения 12 месяцев ( $\pm 8,4$  месяцев).

Местный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца после полипэктомии развился у 22/95 (23,1%) больных, в 24/108 (22,2 %) случаев. Всем пациентам данной группы выполнено повторное эндоскопическое вмешательство в объеме мукозэктомии. При наблюдении этой категории больных в сроки 14 месяцев ( $\pm 7,3$  месяцев) после повторного вмешательства признаков рецидива не отмечено ни у одного больного.

При анализе четырехпольной таблицы получены достоверные различия в частоте рецидивов между группами. Установлено, что значимо чаще рецидив аденом в области эндоскопического вмешательства возникает после традиционной полипэктомии (ОШ = 2,3; 95% ДИ = 1,2- 4,4;  $p = 0,016$ ).

В группе эндоскопической диссекции в подслизистом слое в отдаленные сроки прослежено 113/137 (82,5%) больных со 120/145 (82,7%) полипами ободочной кишки со средним периодом наблюдения 12 месяцев ( $\pm 5,1$  месяцев).

Местный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца после ESD развился у 5 (4,1%) больных. Всем пациентам данной группы выполнено повторное эндоскопическое вмешательство. На момент осмотра, в среднем через 7,8 месяцев (6-15 месяцев) после повторного вмешательства, ни у одного пациента не было признаков рецидива заболевания.

При анализе четырехпольной таблицы отмечаются статистически значимые различия в частоте рецидивов между группами (ОШ = 0,35; 95% ДИ = 0,127 - 0,966;  $p = 0,05$ ), мукозэктомия против ESD, соответственно.

### **Заключение**

Подводя итог диссертационной работы, следует заключить, что мукозэктомия является безопасной и эффективной методикой удаления доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки, размер которых не превышает 25 мм.

Даже в случаях удаления доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки методикой фрагментации большая часть рецидивных новообразований могут быть беспрепятственно удалены в процессе динамического контроля. При этом, эндоскопический контроль ложа удаленного препарата в случае фрагментации должен быть осуществлен через 3 месяца, поскольку рецидив в этой области является продолженным ростом нерадикально удалённого новообразования.

В прогнозировании рисков рецидива заболевания для принятия оптимального решения о методике эндоскопической эксцизии, а также для разработки программы динамического наблюдения у пациентов с высоким риском рецидива, целесообразно пользоваться предложенной номограммой, включающей факторы размера опухоли, тяжелой дисплазии и конвергенции складок.

Значимое ограничение настоящего исследования – его ретроспективный характер, но важно понимать, что проведение проспективного и рандомизированного исследования в данном случае невозможно в соответствии с требованиями GCP в виду этических ограничений в связи с очевидно более высокой частотой фрагментации новообразований более 25 мм.

## Выводы

1. Метаанализ данных литературы, показал, что продолжительность операции статически значимо больше при удалении доброкачественных эпителиальных новообразований методикой диссекции в подслизистом слое в сравнении с мукозэктомией (95% ДИ -87-(-28);  $p=0,0001$ ). ESD имеет значимо более высокий шанс удаления опухоли единым блоком в сравнении с технологией EMR (91,3%, против 48%, ОШ 0,13; 95% ДИ 0,03-0,49;  $p=0,003$ ). Шанс развития интраоперационной перфорации в 4 раза ниже при выполнении эндоскопической мукозэктомии (0,9%) в сравнении с диссекцией в подслизистом слое (4,8%) (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,08-0,81;  $p=0,02$ ). Рецидив в ложе удаленной опухоли развивается чаще при выполнении эндоскопической мукозэктомии (15,2%) по сравнению с диссекцией в подслизистом слое (0,9%) (ОШ 13,94; 95% ДИ 6,3-30,8;  $p=0,00001$ ).

2. Мукозэктомия является адекватной методикой эксцизии аденом ободочной кишки, не превышающих в размере 25 мм, которые могут быть удалены единым блоком. Размер новообразования более 25 мм – единственный установленный значимый фактор риска фрагментации операционного препарата при мукозэктомии (ОШ = 18,1; 95% ДИ = 8,5-38,5;  $p=0,001$ ).

3. Методика мукозэктомии безопасна, так как частота клинически значимых осложнений составляет 1,9%. Локализация опухоли в правых отделах ободочной кишки – значимый фактор риска развития постполипэктомического синдрома (ОШ = 6,8; 95% ДИ = 1,2-80,5;  $p=0,013$ ).

4. При сравнении непосредственных результатов мукозэктомии и диссекции в подслизистом слое сопоставимых по размерам доброкачественных эпителиальных новообразований до 4 см в диаметре, выявлены статистически значимые различия в частоте послеоперационных осложнений между методиками (ОШ = 2,3; 95% ДИ = 1,1 – 5,0,  $p=0,03$ ). EMR – более быстрая методика эндоскопической эксцизии, чем ESD ( $p=0,0001$ ). Фрагментация операционного препарата значимо чаще отмечается при мукозэктомии (ОШ = 0,2; 95% ДИ = 0,05 – 0,4,  $p=0,001$ ).

5. При сравнении непосредственных результатов мукозэктомии и традиционной полипэктомии установлено, что статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений между ними нет (ОШ = 1,8; 95% ДИ = 0,7 – 4,8,  $p=0,3$ ). Традиционная полипэктомия – более быстрая методика эндоскопической эксцизии, чем мукозэктомия ( $p=0,0001$ ). Фрагментация значимо чаще отмечается при традиционной полипэктомии (ОШ = 3,5; 95% ДИ = 2,3 – 5,5,  $p=0,001$ ). Доказано, что

статистически значимые различия в частоте фрагментации появляются при размерах новообразования более 1 см.

6. Местный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца после мукозэктомии развился у 8,3% больных в средние сроки  $8,6 \pm 3,7$  месяцев. В модели логистической регрессии установлено, что размер опухоли более 25 мм ( $\text{Exp (B)} = 0,179$ ; 95% ДИ = 0,05-0,7;  $p = 0,014$ ), тяжелая дисплазия ( $\text{Exp (B)} = 0,113$ ; 95% ДИ = 0,03-0,4;  $p = 0,001$ ) и конвергенция складок ( $\text{Exp (B)} = 0,2$ ; 95% ДИ = 0,07-0,7;  $p = 0,015$ ) являются независимыми факторами риска рецидива заболевания.

7. Удаление доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки методикой фрагментации безопасно (частота осложнений – 1,9%) и допустимо у лиц с отягощенным соматическим статусом. Фрагментация препарата влияет на риск рецидивов (ОШ = 3,8; 95% ДИ = 1,4-10,3;  $p = 0,015$ ), но большая часть рецидивных новообразований (10/12 - 83,3%) могут быть беспрепятственно удалены в процессе динамического контроля.

8. Мукозэктомия сопоставимых по размерам новообразований сопровождается более высокой частотой рецидивов, чем эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ОШ = 0,35; 95% ДИ = 0,127 - 0,966;  $p = 0,05$ ).

9. Установлено, что значимо чаще рецидив сопоставимых по размерам новообразований в области эндоскопического вмешательства возникает после традиционной полипэктомии, по сравнению с эндоскопической мукозэктомией (ОШ = 2,3; 95% ДИ = 1,2- 4,4;  $p = 0,016$ ).

### Практические рекомендации

1. Традиционная полипэктомия является адекватной методикой удаления новообразований, не превышающих 1 см ( $p = 0,001$ ).
2. Мукозэктомия показана при эксцизии аденом ободочной кишки, размерами не более 25 мм, которые могут быть удалены единым блоком. Мукозэктомия не позволяет радикально удалять en-bloc новообразования размерами более 25 мм.
3. При размере новообразования более 25 мм целесообразно выполнять диссекцию в подслизистом слое.
4. Фрагментарное удаление доброкачественных новообразований ободочной кишки оправдано у лиц с соматически отягощенным статусом в связи с безопасностью мукозэктомии. Кроме того, большая часть рецидивных новообразований могут быть беспрепятственно удалены в процессе динамического контроля.
5. Эндоскопический контроль ложа удаленного препарата в случае фрагментации должен быть осуществлен не позднее 3 месяцев, поскольку рецидив в этой области является продолженным ростом новообразования.
6. Использование высокоэнергетического воздействия на стенку правых отделов ободочной кишки должно быть сдержанным, поскольку при данной локализации оно сопряжено с повышенным риском развития постполипэктомического синдрома (ОШ = 6,8; 95%ДИ = 1,2-80,5;  $p = 0,013$ ).
7. В прогнозировании рисков рецидива заболевания для принятия оптимальной методики эндоскопической эксцизии целесообразно пользоваться предложенной номограммой, включающей факторы размера опухоли ( $\text{Exp (B)} = 0,179$ ; 95% ДИ = 0,05-0,7;  $p = 0,014$ ), тяжелой дисплазии ( $\text{Exp (B)} = 0,113$ ; 95% ДИ = 0,03-0,4;  $p = 0,001$ ) и конвергенции складок ( $\text{Exp (B)} = 0,2$ ; 95% ДИ = 0,07-0,7;  $p = 0,015$ ).



**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Ваганов Ю.Е. Анализ мутаций протоонкогена k-ras в колоректальных аденокарциномах и полипах российских больных / Амосенко Ф.А., Корчагина Е.Л., Матвеева Т.И., Ваганов Ю.Е., Власов С.Б., Полтавец Н.В., Веселов В.В., Гарькавцева Р.Ф., Поляков А.В. // Генетика. – 2010. – Т. 46. № 5. – С. 700-708.
2. Ваганов Ю.Е. Сравнение тоннельного и классического метода эндоскопической подслизистой диссекции при эпителиальных опухолях толстой кишки (систематический обзор и мета-анализ) / Югай О.М., Мтвралашвили Д.А., Веселов В.В., Ваганов Ю.Е., Майновская О.А., Ликуты А.А., Нагудов М.А., Чернышов С.В. // Колопроктология. – 2020. – Т. 19. – № 2 (72). – С. 39-52.
3. Ваганов Ю.Е. Эффективность и факторы риска эндоскопической диссекции в подслизистом слое при опухолях правых отделов толстой кишки / Хомяков Е.А., Мтвралашвили Д.А., Ваганов Ю.Е., Чернышов С.В., Югай О.М., Качанова Т.В. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179. – № 4. – С. 29-35.
4. Ваганов Ю.Е. Факторы риска рецидива аденом ободочной кишки после их удаления методом мукозэктомии / Ваганов Ю.Е., Веселов В.В., Ликуты А.А., Хомяков Е.А., Чернышов С.В., Абдулжалиева Э.У., Ачкасов С.И. // Колопроктология. – 2021. – Т. 20. – № 1 (75). – С. 10-16.
5. Ваганов Ю.Е. Тоннельная эндоскопическая подслизистая диссекция гигантской аденомы слепой кишки (клиническое наблюдение) / Югай О.М., Мтвралашвили Д.А., Ликуты А.А., Ваганов Ю.Е. // Колопроктология. – 2021. – Т. 20. – № 1 (75). – С. 41-45.
6. Ваганов Ю.Е. Скрытая аденокарцинома в аденомах. Возможности инструментальной идентификации / Чернышов С.В., Хомяков Е.А., Синицын Р.К., Ваганов Ю.Е., Трубачева Ю.Л., Елигулашвили Р.Р., Майновская О.А., Рыбаков Е.Г. // Колопроктология. – 2021. – Т. 21. – № 2 (76). – С. 10-16.
7. Ваганов Ю.Е. Мукозэктомия и традиционная полипэктомия в лечении аденом ободочной кишки / Ваганов Ю.Е., Хомяков Е.А., Серебряный А.Б., Абдулжалиева Э.У. // Колопроктология. – 2021. – Т. 21. – № 2 (76). – С. 29-34.
8. Ваганов Ю.Е. Факторы, лимитирующие выполнение подслизистой диссекции в толстой кишке / Ликуты А.А., Мтвралашвили Д.А., Нагудов М.А., Югай О.М., Ваганов Ю.Е., Чернышов С.В., Майновская О.А. // Колопроктология. – 2021. – Т. 21. – № 2 (76). – С. 50-56.
9. Ваганов Ю.Е. «Холодная» эксцизия и электроэксцизия при эпителиальных образованиях толстой кишки. Результаты проспективного рандомизированного исследования / Топоркова О.С., Веселов В.В., Ваганов Ю.Е., Нагудов М.А., Майновская О.А., Чернышов С.В. // Колопроктология. – 2021. – Т. 21. – № 2 (76). – С. 65-73.
10. Ваганов Ю.Е. Диссекция в подслизистом слое и мукозэктомия в лечении эпителиальных новообразований толстой кишки. Систематический обзор литературы и метаанализ / Ваганов Ю.Е., Нагудов М.А., Хомяков Е.А., Ачкасов С.И. // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 9. – С. 77-84.