

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

---

На правах рукописи

**ВАГАНОВ ЮРИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ**

**МУКОЗЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ  
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ**

3.1.9 – Хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор С.И. Ачкасов

Москва – 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>		5
<b>ГЛАВА 1.</b>	Мукозэктомия в лечении больных с эпителиальными доброкачественными новообразованиями ободочной кишки (обзор литературы)	15
	Эпидемиология доброкачественных новообразований ободочной кишки	17
	Скрининг колоректального рака	19
	Эндоскопическая диагностика и морфологическая структура новообразований ободочной кишки	21
	Современные классификации эпителиальных образований ободочной кишки	27
	Мукозэктомия в лечении доброкачественных новообразований ободочной кишки	38
	Риски интра и послеоперационных осложнений мукозэктомии	46
	Мукозэктомия по сравнению с другими методиками эндоскопических эксцизий	52
<b>ГЛАВА 2.</b>	Мукозэктомия и диссекция в подслизистом слое в лечении доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки. Метаанализ.	60
<b>ГЛАВА 3.</b>	Характеристика клинических наблюдений. Методы исследования	70
	3.1. Характеристика больных. Дизайн исследования	70
	3.2. Характеристика новообразований ободочной кишки	75
	3.3 Методы исследования	77
	3.4 План динамического наблюдения	80
	3.5 Статистическая обработка результатов исследования	81

<b>ГЛАВА 4.</b>	Технические особенности выполнения эндоскопических вмешательств на ободочной кишке	82
	4.1. Техника выполнения мукозэктомии	83
	4.2. Техника выполнения классической полипэктомии.	88
	4.3. Техника диссекции в подслизистом слое	89
<b>ГЛАВА 5.</b>	Непосредственные результаты мукозэктомии	93
	5.1. Анализ послеоперационных осложнений мукозэктомии	94
	5.2. Факторы риска послеоперационных осложнений	95
	5.3. Факторы риска фрагментации операционных препаратов	97
	5.4. Сравнительный анализ непосредственных результатов применения мукозэктомии и традиционной полипэктомии	102
	5.5. Сравнительный анализ непосредственных результатов применения мукозэктомии и диссекции в подслизистом слое	104
<b>ГЛАВА 6.</b>	Отдаленные результаты лечения	107
	6.1 Отдаленные результаты мукозэктомии	107
	6.2. Сравнительный анализ отдаленных результатов мукозэктомии и традиционной полипэктомии	114
	6.3. Сравнительный анализ отдаленных результатов мукозэктомии и эндоскопической диссекции в подслизистом слое	116
	<b>Заключение</b>	118
	<b>ВЫВОДЫ</b>	126
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	128
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	129

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

АСТ - Аспартатаминотрансфераза

ДИ – доверительный интервал

ИБ – история болезни

КРР – колоректальный рак

МЭ – мукозэктомия

ОШ – отношение шансов

ПЭ – полипэктомия

EMR – endoscopic mucosal resection – эндоскопическая мукозэктомия

ESD – endoscopic submucosal dissection – эндоскопическая диссекция в подслизистом слое

GCP - Good Clinical Practice

JNET – Japan NBI Expert Team

LST – lateral spreading tumor – латерально стелящаяся аденома

NBI – narrow band imaging – осмотр в узком спектре света

ROC - receiver operating characteristic

## Введение

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. Аденомы чаще выявляются у мужчин, чем у женщин (ОШ = 1,77; 95% ДИ = 1,66-1,89), увеличиваясь 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 ( $p < 0,001$ ) [48].

Колоноскопия является золотым стандартом среди всех методов диагностики аденом и аденокарцином толстой кишки. Высокая диагностическая эффективность «стандартной» колоноскопии, позволяет по визуальным признакам распознавать морфологическую структуру, характер и распространенность эпителиальных новообразований толстой кишки. Она обеспечивает обоснованный выбор тактики клинического ведения пациентов (динамическое наблюдение, эндоскопическое удаление или хирургическое вмешательство), зачастую не требуя предварительного выполнения щипцовой биопсии для морфологической верификации диагноза. Использование комбинации различных способов эндоскопической оценки глубины инвазии опухоли позволяют с высокой долей вероятности предсказать морфологическую структуру опухоли, степень инвазии и произвести отбор больных для соответствующего метода эндоскопического или хирургического лечения. Эндоскопическое исследование в оценке неопластического потенциала эпителиальных новообразований толстой кишки является основным ключом к успешному лечению. Эндоскопическое удаление колоректальных полипов снижает частоту и летальность от колоректального рака (КРР) и считается необходимым навыком для всех эндоскопистов, выполняющих колоноскопию [2, 6].

При локализованных доброкачественных новообразованиях слизистой оболочки толстой кишки их эндоскопическое малоинвазивное

удаление является рутинной, стандартной процедурой [138]. 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 применяются несколько способов эндоскопической эксцизии новообразований. Для эндоскопической эксцизии новообразований ободочной кишки наиболее широко применяются традиционная полипэктомия, мукозэктомия и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое. Их использование варьируется в зависимости от личных предпочтений оперирующего хирурга, школы и доступности метода [100-104].

Эндоскопическая мукозэктомия (EMR - endoscopic mucosal resection) была разработана в 1984 году М. Tada и соавт., как новая методика удаления эпителиальных образований желудочно-кишечного тракта [181].

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 [184].

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 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 анализируемого метода и выборки больных [93, 120]. Учитывая широкую вариабельность имеющихся данных, влияние различных факторов на частоту осложнений требует дополнительного изучения в связи с необходимостью выявления корригируемых переменных.

Наиболее объективными методиками для сравнения с мукозэктомией следует считать классическую полипэктомию и диссекцию в подслизистом слое [67].

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ESD - endoscopic submucosal dissection) – относительно новый метод удаления поверхностных новообразований желудочно-кишечного тракта была описана в конце XX-го века [85].

Причиной разработки методики диссекции в подслизистом слое послужила сложность удаления образований размером более 20 мм единым блоком путем эндоскопической резекции слизистой оболочки. А также, связь фрагментации опухоли при резекции с высоким риском местного рецидива и сложность морфологической оценки удаленного препарата [133, 136, 190].

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. [77, 89], а, по данным европейских ученых - время выполнения подобных вмешательств колеблется от 142 до 176 мин [7, 78, 144, 187].

Таким 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 радикальность 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 предложенного метода лечения в зависимости от размеров новообразования.

На репрезентативной клинической выборке проведен комплексный анализ 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).

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 принятия оптимального метода 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 адекватным методом эксцизии аденом ободочной кишки размерами до 25мм, 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 имени 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).
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;  $p = 0,05$ ).

### **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 World 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 литературный обзор, где проведено обобщение интернационального опыта в отдельных странах различных 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 новообразований, для оценки отдаленных результатов лечения. Лично автором выполнена статистическая обработка полученного материала и изложены теоретические и практические заключения на их основании.

## **Глава 1. Мукозэктомия в лечении доброкачественных новообразований ободочной кишки (обзор литературы)**

Полипы ободочной кишки — это доброкачественные новообразования, образующиеся на внутренней поверхности ободочной или прямой кишки с потенциалом к злокачественному перерождению. Наиболее распространенной формой является аденома или полип, возникающий из клеток железистого эпителия, функция которых заключается в производстве слизи [178]. Только около 10% всех аденом прогрессируют в инвазивный рак, хотя риск злокачественного перерождения увеличивается по мере роста полипа. Инвазивный рак, возникающий из аденоматозных полипов, известен как аденокарцинома и составляет 96% от всех злокачественных новообразований ободочной кишки [175].

Колоректальный рак развивается из железистых, эпителиальных клеток толстой кишки в случае приобретения ряда генетических или эпигенетических мутаций, придающих селективное преимущество определенным клеткам эпителия [10]. Таким образом, клетки с аномально повышенной репликацией обуславливают появление доброкачественных аденом [199].

В настоящее время доказаны несколько путей развития рака толстой кишки, развивающихся по механизму хромосомной или микросателлитной нестабильности [147].

Большая часть злокачественных новообразований толстой кишки развивается по классической последовательности «аденома-аденокарцинома» [64], хотя, доказаны по крайней мере четыре других варианта канцерогенеза: малигнизация углубленного новообразования, наследственный неполипозный колоректальный рак, канцерогенез из зубчатой аденомы и «воспаление-дисплазия-рак» при воспалительных заболеваниях кишечника [64, 195].

В основе классического пути канцерогенеза лежат мутации, обуславливающие неконтролируемую пролиферацию клеток эпителия,

которые приводят к развитию аденомы с различными степенями дисплазии и раку толстой кишки [89]. Для карцином, происходящих из аденоматозных образований характерны сочетание отсутствия микросателлитной нестабильности и мутаций генов BRAF и KRAS [89]. Распространенность новообразований данного типа по оценкам скрининга КРР составляет 50% от общего числа, а риск их малигнизации – 15-30% за 10 лет [27].

Последовательность «углубленное новообразование - карцинома», как самостоятельный механизм канцерогенеза, была охарактеризована Shimoda T. и соавт., которые описали более 1000 мелких образований, в 71 из которых определялись развивающиеся *de novo* аденокарциномы с инвазией в подслизистый слой [167]. При этом десять (13%) злокачественных новообразований были представлены мелкими (размером от 2 до 5 мм) опухолями углубленного типа без аденоматозных структур с подслизистой инвазией [167]. Риск злокачественного перерождения опухолей этого типа составляет 75% за 5 лет [27]. Поэтому, случаи КРР, развившиеся из углубленных новообразований характеризуются более распространенной формой опухолевого процесса на момент диагностики, чем при классическом пути канцерогенеза [69].

Сидячие зубчатые аденомы выглядят как гиперпластические полипы с расширенным ямочным рисунком [55]. «Зубчатый путь» канцерогенеза подразумевает появление фокусов гиперпластических аберрантных крипт с последующим развитием сидячей/полиповидной зубчатой аденомы с появлением дисплазии и последующей прогрессией в зубчатую аденокарциному. Сидячие зубчатые аденомы локализуются в основном в правых отделах ободочной кишки, тогда как традиционные полиповидные зубчатые аденомы чаще (> 60%) встречаются в левых отделах ободочной кишки [55]. По этому механизму развиваются около 8% всех колоректальных карцином, а в проксимальных отделах ободочной кишки - 18% КРР. Малигнизация зубчатых аденом отмечается примерно в два раза чаще, чем обычных аденом [55].



При развитии из зубчатых образований рак толстой кишки характеризуется молекулярными подтипами, связанными с уровнем метилирования последовательностей «цитозин+гуанин», микросателлитной нестабильностью и мутацией гена BRAF [174].

Наследственный неполипозный рак толстой кишки на фоне синдрома Линча развивается чаще в правых отделах толстой кишки (~ 70% случаев) и обусловлен микросателлитной (MSI-high) или хромосомной нестабильностью. Предраковыми состояниями для синдрома Линча являются, в основном, неполипозные образования с преобладанием ворсинчатой архитектуры и наличием тяжелой дисплазии и слизистой дифференцировки [12]. Частота синдрома в европейской популяции составляет примерно 1 на 500-1000 человек. Колоректальный рак при данном синдроме развивается у пациентов в возрасте до 45 лет [13].

Таким образом, вероятность злокачественного перерождения опухоли зависит от ее морфологической структуры. Соответственно, скрининг и отбор соответствующей категории больных позволит выявить и своевременно эндоскопически удалить наиболее значимые новообразования до появления признаков колоректального рака.

### **Эпидемиология доброкачественных новообразований ободочной кишки**

Эпидемиологическая характеристика популяционных исследований основана на понятии «частота выявления аденом», которое является также показателем качества скрининговой колоноскопии. Частота выявления аденом в среднем по целевой популяции (возраст скрининга, динамическое наблюдение или жалобы на изменение в кишечной функции) составляет 31% [32]. Согласно крупным многоцентровым исследованиям – частота обнаружения аденом зависит от географического расположения и социально-экономических условий региона. Так, по данным многоцентрового исследования из Италии, объединившего результаты лечения 3150 пациентов

из 28 госпиталей, медиана частоты обнаружения аденом составляет 35% из целевой популяции [150]. Результаты анализа регистра скрининга колоректального рака из Испании показали, что частота встречаемости аденоматозных полипов у лиц старше 50 лет достигает 45,8% случаев [118]. Аналогичные исследования из Mayo Clinic в США и George Pompidou European Hospital and Faculté Paris Descartes во Франции показали частоту выявления аденом у 49% и 35,5% населения, прошедших скрининг колоректального рака, соответственно [26, 32]. Согласно имеющимся литературным данным, в странах Азии, таких как Корея, Китай и Таиланд, частота обнаружения аденом толстой кишки при скрининговой колоноскопии - аналогична таковой у европейцев и американцев [20, 43, 114]. Тем не менее, в Кувейте, Малайзии и Омане частота выявления аденом составляет около 20% [16, 19, 146], а в африканских странах, таких как Нигерия, составляет лишь 16,1% [15].

Таким образом, высокая частота обнаружения аденом в каждой конкретной стране в целевой популяции – объективный показатель, обуславливающий актуальность развития эндоскопических методов диагностики и удаления доброкачественных новообразований толстой кишки. Существуют также возрастные и гендерные различия в распространенности колоректальных аденом [34, 72, 80, 94, 110, 183]. Так, по данным популяционного исследования Corley D.A. и соавт., объединившего результаты скринингового обследования 20792 пациентов из северной Калифорнии старше 50 лет, частота выявляемости аденом в проксимальных отделах ободочной кишки значительно увеличивается с возрастом по сравнению с дистальными отделами (ОШ = 2,39; 95% ДИ = 2,05-2,80; 70-74 против 50-54 лет). Аденомы чаще выявляются у мужчин, чем у женщин (ОШ = 1,77; 95% ДИ = 1,66-1,89), с увеличением риска с возрастом у мужчин с 25% до 39%, а у женщин с 15% в 50-54 года до 26% в возрасте старше 70 лет, соответственно ( $p < 0,001$ ) [48].

Таким образом, аденомы толстой кишки – значимая проблема колоректальной хирургии и здравоохранения не только из-за злокачественного потенциала, но и распространенности среди населения в трудоспособном возрасте. Высокая частота обнаружения аденом служит основанием для внедрения эндоскопического скрининга в качестве инструмента сокращения случаев КРР.

### **Скрининг колоректального рака**

Скрининг – это обследование лиц, считающих себя здоровыми и не имеющих клинических симптомов заболевания для выявления скрытых патологических состояний [9]. Почти все случаи КРР развиваются из полипов. Процесс трансформации аденоматозных полипов занимает около 10 лет [134]. Учитывая, что процесс превращения колоректальных аденом в аденокарциномы протекает очень долго и медленно, раннее выявление и эндоскопическое удаление предраковых образований весьма эффективно в снижении частоты возникновения и смертности от КРР [21, 58, 68, 79]. Несмотря на то, что внедрение скрининговых тестов изначально увеличивает частоту заболеваемости из-за диагностики бессимптомного заболевания, оно в долгосрочной перспективе снижает смертность, благодаря своевременному удалению предраковых или неинвазивных новообразований [18]. Таким образом, оценка эффективности скрининговых программ и конкретного диагностического метода производится по показателям смертности от рака.

Кроме этого, важно подчеркнуть, что выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта во многом зависит от стадии патологического процесса на момент установления диагноза. Изменение образа жизни, ранний колоректальный скрининг и генетическое тестирование, теоретически, должно снизить число случаев КРР. Поэтому выявление на ранних стадиях предраковых изменений и иных

патологических состояний является важной задачей современной медицины [11].

В качестве инструментов скрининга колоректального рака используются неинвазивные лабораторные тесты, такие как определение скрытой крови в кале человека или бензидиновая проба (Гуаяк тест или g-FOBT), или инструментальные методы исследования – колоноскопия и ирригоскопия с двойным контрастированием толстой кишки [200].

Наиболее простым и дешевым методом скрининга колоректального рака является анализ кала на скрытую кровь. Эффективность данного метода была подтверждена крупными популяционными исследованиями. Согласно обзорной статье Strul H. и соавт., у пациентов с положительным анализом теста при последующей колоноскопии колоректальный рак был выявлен у 1,2-15% больных, а доброкачественные полипы – у 15-70% обследованных [177].

Тем не менее, результаты международных исследований, направленных на сравнение эффективности стандартного гуаяк-теста и иммуноферментного анализа кала на скрытую кровь, показали более высокую эффективность последнего и, следовательно, – более высокую частоту выявляемости колоректального рака на ранних стадиях, а значит – лучшие отдаленные результаты [39].

При комбинированном использовании анализа кала на скрытую кровь и эндоскопических методов возрастает чувствительность скрининга колоректального рака. Так, согласно результатам проспективного исследования Sakata N. и соавт. [158], включавшего более 55 тысяч человек в возрасте более 40 лет без специфических жалоб, положительный иммуноферментный анализ был определен у 10% (5 832) обследованных, а у 114 пациентов при последующей колоноскопии был выявлен колоректальный рак различных стадий.

Национальная программа скрининга колоректального рака в Чехии включает бессимптомных лиц без специфических жалоб. В качестве первого

диагностического звена программы используется иммуноферментный анализ кала на скрытую кровь iFOBТ с последующей колоноскопией при его положительном результате. Согласно отчету за пятилетний период, в скрининг было включено чуть менее 1 миллиона человек, а в процессе исследования с приведенным алгоритмом колоректальный рак был выявлен у 2700 человек (0,27%), а аденомы – у 20000 (2%) обследованных лиц [163].

В случае положительного теста на скрытую кровь, колоноскопия является диагностическим стандартом выявления новообразований в ободочной кишке, а в сочетании с полипэктомией всех выявленных аденом (санационная колоноскопия) снижает риск развития рака толстой кишки на 66-71% в течение 10 лет [204].

Таким образом, колоноскопия является высокоспецифичным и эффективным скрининговым инструментом для выявления полипов толстой кишки и КРР. Соответственно, в современной мировой практике колоноскопия является «золотым стандартом» в диагностике новообразований толстой кишки [22 - 24, 86, 97, 124].

### **Эндоскопическая диагностика и морфологическая структура новообразований ободочной кишки**

Колоноскопия – «золотой стандарт» диагностики новообразований ободочной кишки. При колоноскопии существует возможность адекватно интерпретировать неоплазии ободочной кишки, их морфологическую структуру, наличие и выраженность эпителиальной дисплазии, а в малигнизированных образованиях – наличие и глубину опухолевой инвазии. Для этого при колоноскопии с осмотром в белом свете учитываются доступные для визуальной оценки свойства новообразований: цвет, форма, поверхность, край, консистенция, подвижность, макроскопический тип, наличие и характер видимой капиллярной сети, демаркационная линия, видимые микроструктуры и контактная кровоточивость [5].

Существуют следующие эндоскопические критерии дифференцировки злокачественной и доброкачественной природы эпителиального образования толстой кишки:

1. Размер - чем больше образование, тем более вероятен его злокачественный характер, в особенности при полиповидных новообразованиях;
2. Неровная или бугристая поверхность;
3. Эрозии, изъязвления, контактная кровоточивость;
4. Твердость и плотность образования (инсуфляция и десуфляция воздуха не меняет его формы);
5. Наличие депрессии;
6. Конвергенция складок слизистой оболочки.

Современные колоноскопы с электронным или оптическим улучшением изображения существенно расширяют диагностические возможности метода, позволяя визуально определять в новообразовании признаки злокачественности, констатировать факт и достоверно оценивать вероятную глубину инвазивного роста. [5].

В настоящее время видеоколоноскопия позволяет выявлять изменения слизистой, уточнять их морфоструктуру, характер и локальную распространенность в режимах увеличения изображения, осмотра в узком спектре света и оптического увеличения [8].

Совокупность всех признаков, выявленных при «стандартной» колоноскопии (осмотр в белом свете без увеличения и использование методов улучшения изображения), позволяет на основании визуальных данных определять принадлежность новообразования к доброкачественным или злокачественным.

Наиболее распространенным типом доброкачественных новообразований толстой кишки являются аденомы. Колоректальная аденома определяется как доброкачественное поражение ободочной или прямой кишки с интраэпителиальной дисплазией эпителия [109].

Классификация аденом проводится в соответствии с пересмотренной Венской классификацией. Данная система создана для минимизации рисков ошибки в интерпретации между разными специалистами с целью увеличения корреляции между гипотетической патоморфологической картиной, данными биопсии и тотальным патоморфологическим исследованием удаленного препарата. По данным отдельных авторов тубулярный тип - наиболее распространенный гистологический признак аденом [52, 108, 111]. Тубулярные аденомы достоверно чаще выявляются в левых отделах ободочной кишки [99, 197].

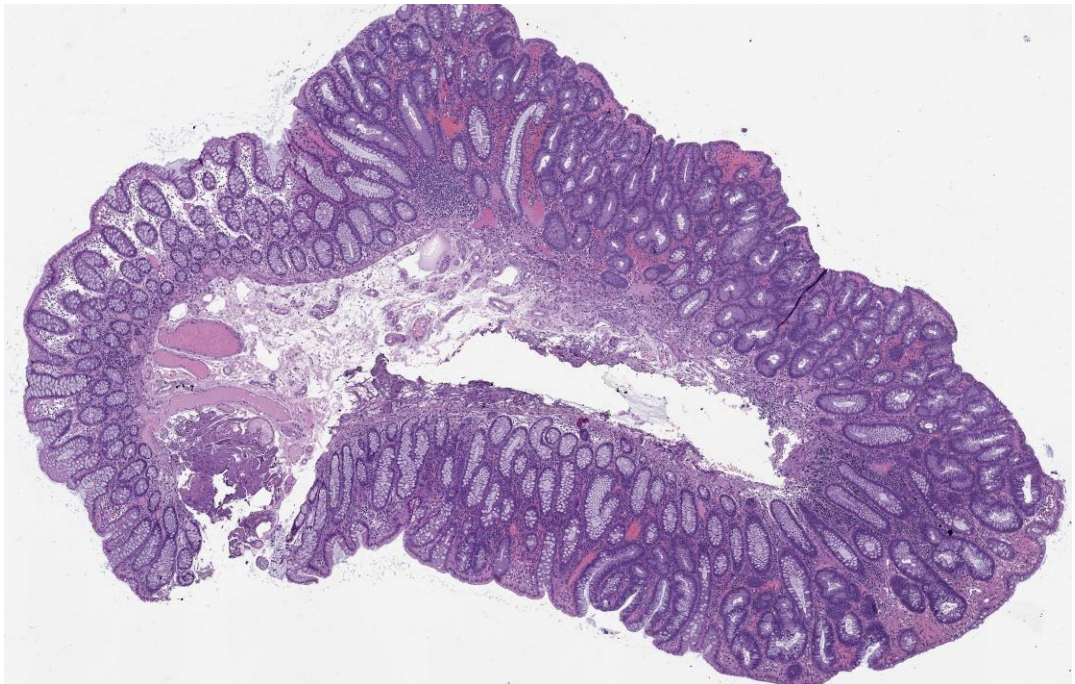


Рисунок 1 - Микропрепарат: тубулярная аденома толстой кишки, окраска гематоксилин-эозин, увеличение 15х

Ворсинчатая архитектоника опухоли определяется как листовидные или пальцевидные ворсинки, перекрывающие небольшую часть собственной пластинки. Тубуло-ворсинчатые аденомы определяются смесью тубулярных и ворсинчатых структур, в различных соотношениях, как правило, от 25% до 75% ворсинчатого компонента. Градация дисплазии осуществляется путем

оценки степени архитектурной сложности, степени ядерной стратификации и выраженности аномальной ядерной морфологии [149].

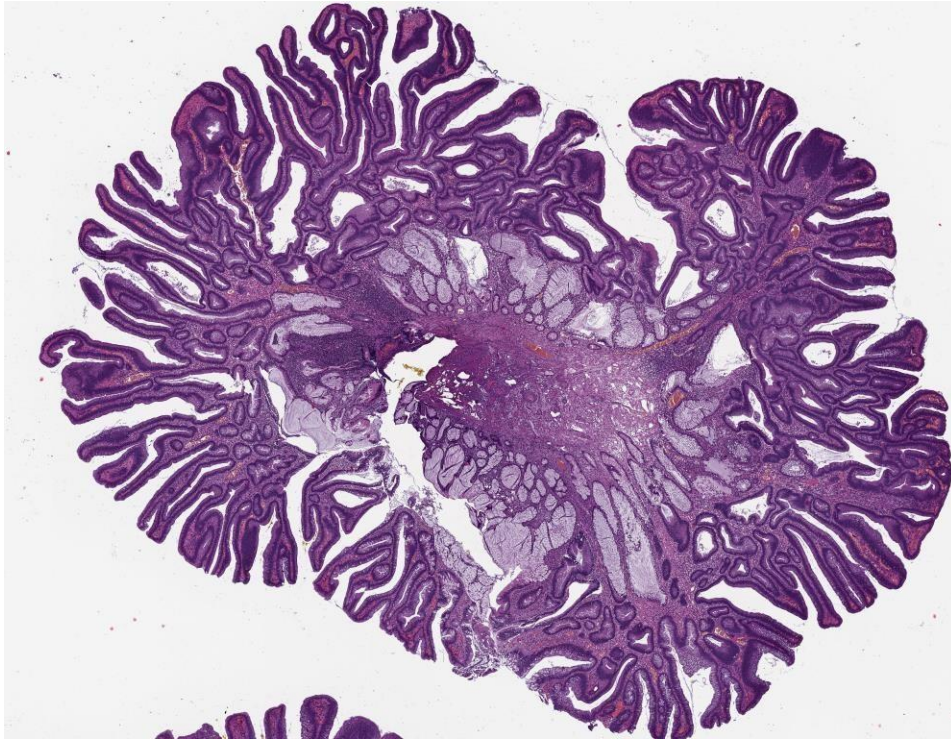


Рисунок 2 – Микропрепарат: ворсинчатая аденома толстой кишки, окраска гематоксилин-эозин, увеличение 10х

Гиперпластические полипы также очень распространены и составляют от 70% до 95% всех выявленных новообразований, или 25% - 30 % от общего числа резецированных полипов. Они, как правило, небольшие (<5 мм), недиспластические полипы и чаще встречаются в левой половине ободочной кишки (75%), чем в правой (25%) [28, 74].



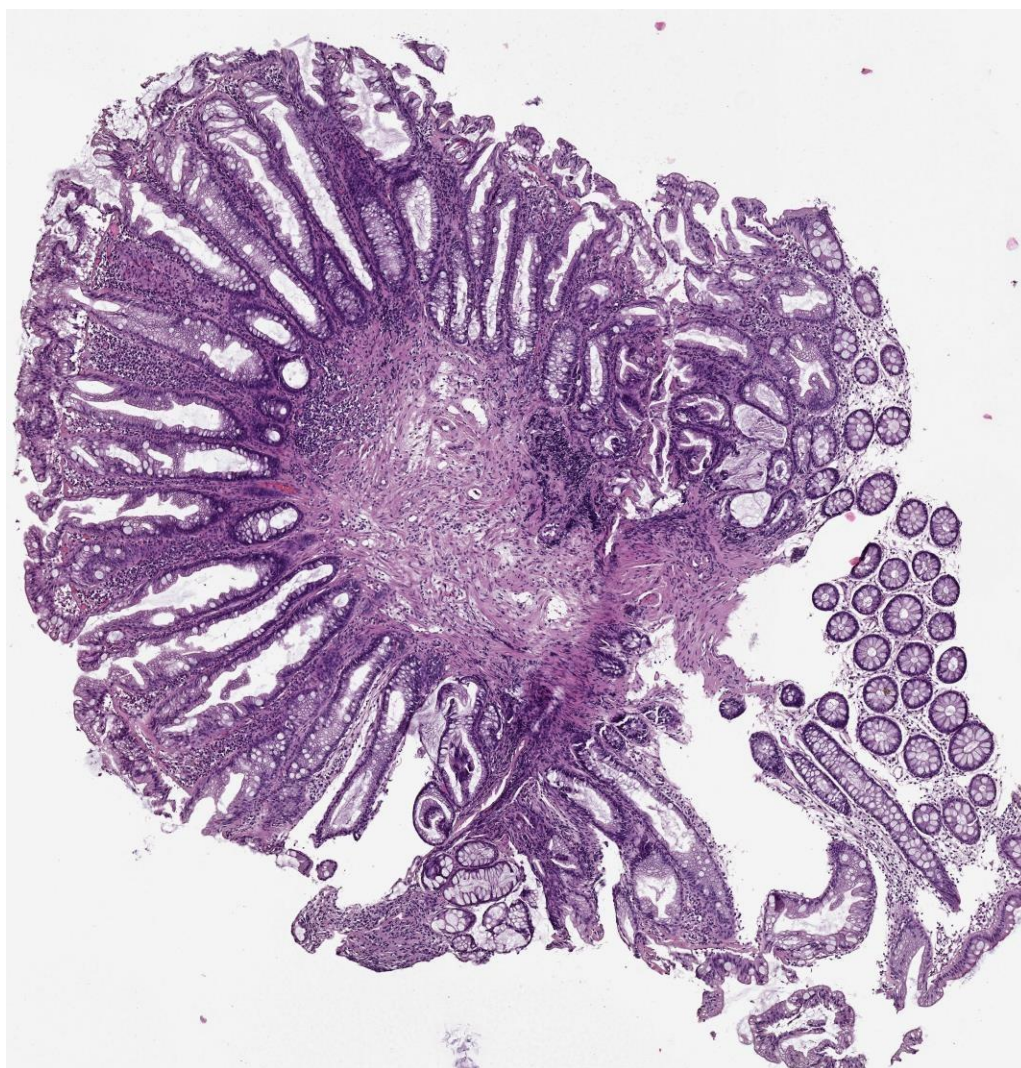


Рисунок 3 – Микропрепарат: гиперпластический полип толстой кишки, окраска гематоксилин-эозин, увеличение 20х

Доброкачественные новообразования с разной патоморфологической структурой имеют разные риски злокачественного перерождения. Оценка корреляции патоморфологической структуры и размеров новообразований показывает, что гиперпластические полипы и тубулярные аденомы чаще всего меньше 10 мм, а тубуло-ворсинчатые и ворсинчатые аденомы - больше 10 мм. Соответственно, в литературе однозначно рекомендуется удаление всех полипов больше 10 мм [50, 160].

Сидячие зубчатые аденомы напротив, с большей вероятностью расположены в правой половине ободочной кишки (75 %), и составляют

приблизительно 5% - 25% всех новообразований ободочной кишки [171]. Их размер больше, чем у гиперпластических полипов: более половины образований размером  $> 5$  мм, а размеры 15% образований превышают 10 мм. Опухоли этого типа могут развиваться *de novo* или из уже существующих гиперпластических полипов. При гистологическом исследовании сидячие зубчатые аденомы содержат искаженную криптовую архитектуру, с гиперсеррацией, часто в основании крипт, и с расширенными, заполненными слизью, L-образными и T-образными (“якорными”) криптами [29, 57, 148].



Рисунок 4. Микропрепарат: зубчатая аденома толстой кишки, окраска гематоксилин-эозин, увеличение 20х.

Таким образом, последовательность аденома-рак рассматривается в качестве превалирующего пути развития колоректального рака. Тем не менее существуют и альтернативные пути канцерогенеза, так, результаты недавней патоморфологической серии из Швеции предполагают, что до 40% колоректальных карцином могут развиваться из неполипозидного предшественника [127].

В зависимости от морфологической структуры опухоли могут сопровождаться разным риском их злокачественного перерождения и лишь

своевременная диагностика и последующее эндоскопическое лечение могут сдерживать темпы роста заболеваемости колоректальным раком.

### **Современные классификации эпителиальных образований ободочной кишки**

Единого надежного метода для точной эндоскопической характеристики новообразований пока не существует. Наиболее часто для макроскопического описания поверхностных эпителиальных образований желудочно-кишечного тракта в настоящее время используется Парижская классификация эпителиальных неоплазий [107].

Парижская классификация новообразований толстой кишки выделяет 3 отдельные группы:

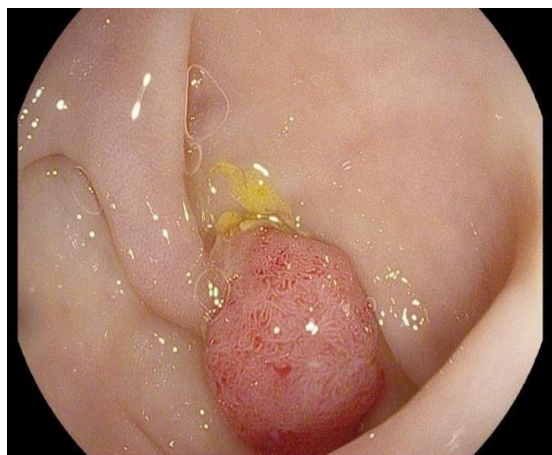
- тип 0-I, полиповидные новообразования (Сидячий тип, выше высоты закрытых щипцов – более 2,5 мм)
- тип 0-II, неполиповидные и неизъязвленные новообразования
- тип 0-III, неполиповидные новообразования с явным изъязвлением (Изъязвленный тип, глубокая язва под слизистой оболочкой ниже 1,2 мм с подрывными краями)

Группы I и II подразделяются. Тип 0-I включает два варианта:

- полип на ножке (0-Ip)
- сидячий (0-Is)

Тип 0-II включает 3 варианта:

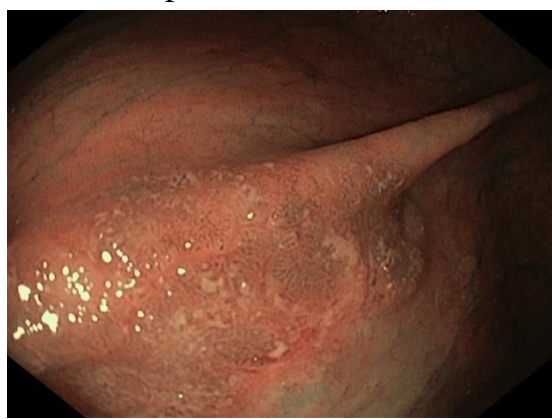
- слегка приподнятый (0-IIa) (Немного повышенный, ниже высоты закрытых щипцов – менее 2,5 мм)
- совершенно плоский (0-IIb) (Полностью плоское поражение, не выступает над поверхностью слизистой оболочки)
- слегка углублённый без изъязвления (0-IIc) (Слегка вдавленный тип, ниже слизистой оболочки, но глубиной менее 1,2 мм)



0-Ip



0-Is



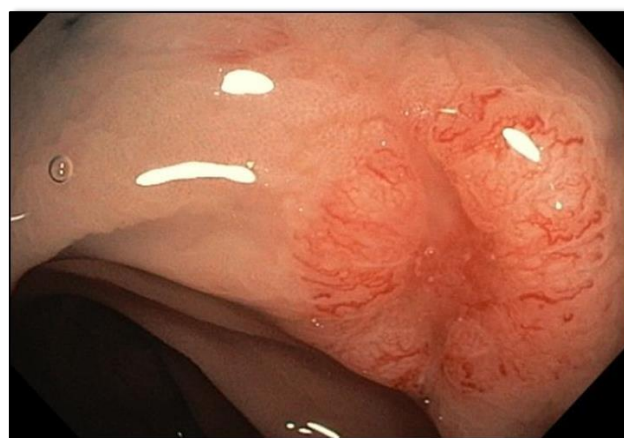
0-IIa



0-IIb



0-IIc



0-III

Рисунок 5 – Эндофото типов новообразований согласно Парижской классификации

Стандартная терминология Парижской классификации позволяет охарактеризовать макроскопическую структуру большей части клинически значимых новообразований желудочно-кишечного тракта и, в частности, в ободочной кишке [107]. В классификации Kudo ранних форм рака толстой

кишки был дополнительно выделен еще один морфологический вид опухоли — латерально распространяющаяся опухоль (laterally spreading tumor — LST), который впоследствии был включен в Парижскую классификацию новообразований. Этот термин означает латеральный рост опухоли, размером не менее 10 мм в диаметре. Латерально стелящиеся опухоли включают два подтипа: гранулярный (LST-G) - однородный или узловой-смешанный и негранулярный (LST-NG) - повышенный или псевдодепрессированный, имеющие разные риски наличия инвазивного рака [56].

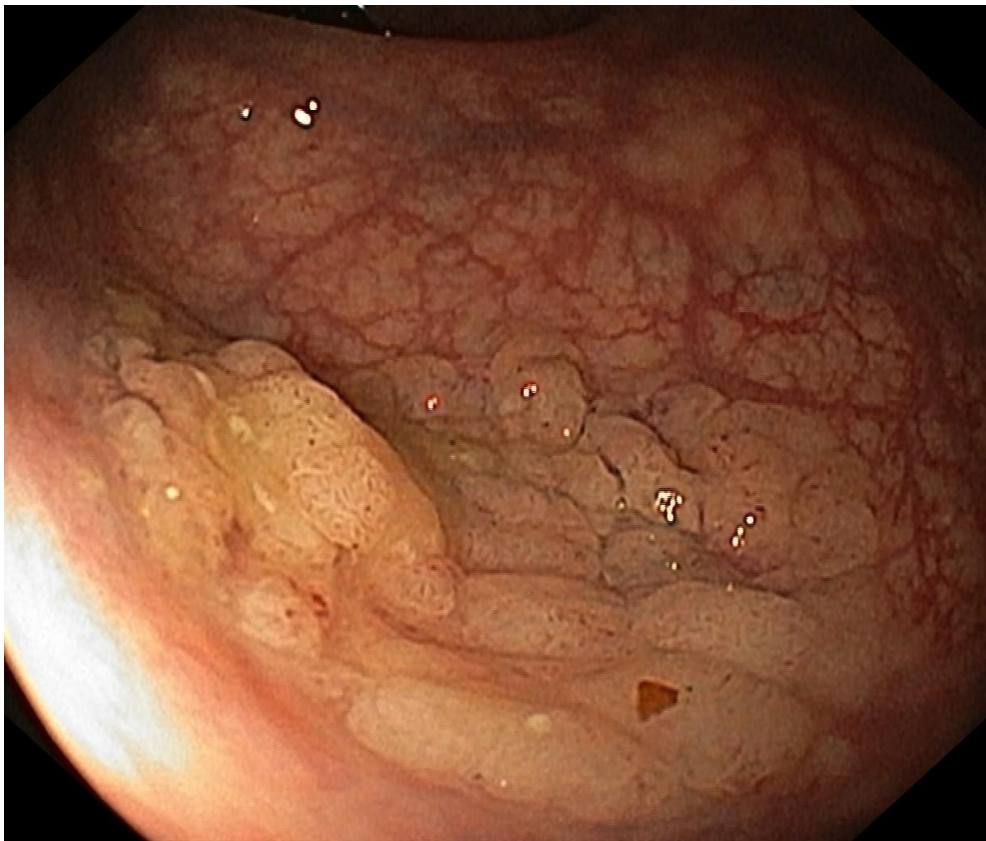


Рисунок 6 – латерально стелящаяся аденома (LST) толстой кишки

В Парижской классификации следует отметить особую важность дифференциальной диагностики типа 0-IIc и типа 0-III, так как, по данным отдельных авторов, сообщается о высоком риске тяжелой дисплазии и аденокарциномы в образованиях с участком депрессии [140, 188]. Кроме того, согласно некоторым данным, наличие участка депрессии в опухоли является фактором риска инвазии в подслизистую основу [71,155].

Наличие злокачественного перерождения можно предсказать по прогрессирующим изменениям ямочного рисунка. Соответствующая классификация была разработана S. Kudo и соавт. (1994) на основании эндоскопического обследования 14023 пациентов. Слизистые островки ямок эпителия изучали при помощи эндоскопии с увеличением, а потом выполняли тотальное патоморфологическое исследование удаленного препарата при помощи стереомикроскопа. На основании хромоскопии и эндоскопии с увеличением, было выделено 7 характерных типов ямочного рисунка слизистой оболочки и новообразований толстой кишки в соответствии с их гистологическим строением:

- круглые отверстия крипт
- звездчатый рисунок
- трубчатые или круглые отверстия крипт, меньше, чем при норме
- трубчатые или круглые отверстия крипт, больше, чем при норме
- древовидные или мозговидные, извилистые отверстия крипт
- нерегулярные по размеру и по форме отверстия крипт
- бесструктурный рисунок.

Согласно полученным данным, имелась корреляция между ямочным рисунком и структурой нижележащей крипты или железы. Кроме того, имелась связь между ямочным рисунком и гистологией клеток в железе. Макроскопические типы 3, 4, 5 и 6 были характерны для экзофитных новообразований, а тип 2 был распространен при депрессивных новообразованиях. Важно также отметить, что глубокая инвазия чаще отмечалась при углубленных новообразованиях, чем при возвышающихся над поверхностью слизистой.

Данная классификация в перспективе была доработана и в современной интерпретации выделяют:

- округлый ямочный рисунок (I тип) соответствует нормальной слизистой оболочке толстой кишки.

- мелко- и крупнозвёздчатая форма ямок (II тип) соответствует гиперпластическим полипам или зубчатым образованиям.
- овальный (III) и извилистый мозговидный (IV) типы ямочного рисунка соответствуют аденоме.
- мелкий округлый (III<sub>S</sub>) тип ямочного рисунка в 72% случаев соответствует дисплазии высокой степени и в 28% случаев – инвазивному раку.
- нерегулярный (Vi) ямочный рисунок – дисплазии высокой степени и аденокарциноме, ограниченной слизистой оболочкой и поверхностными отделами подслизистого слоя.
- разрушенный ямочный рисунок (Vn) – аденокарциноме с глубокой подслизистой инвазией [106].

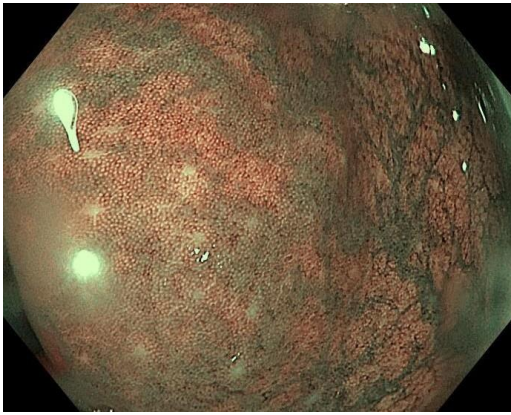
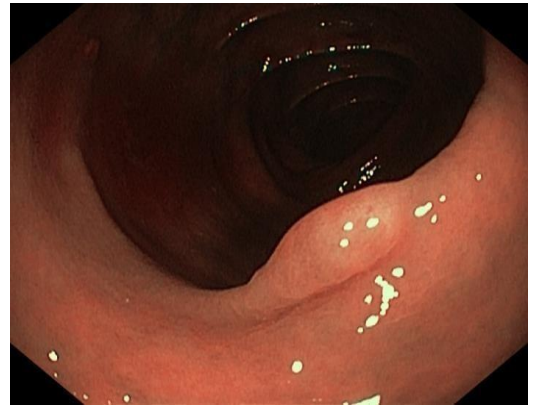
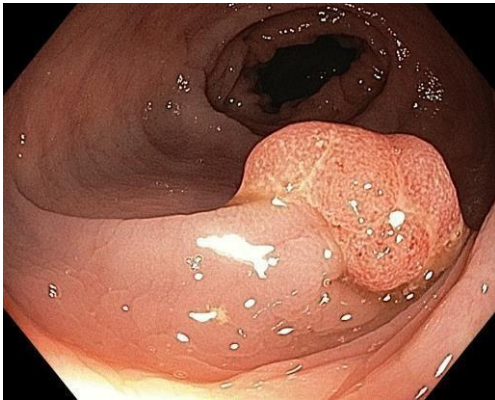
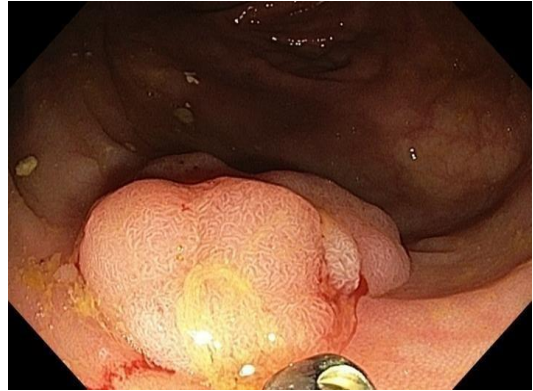
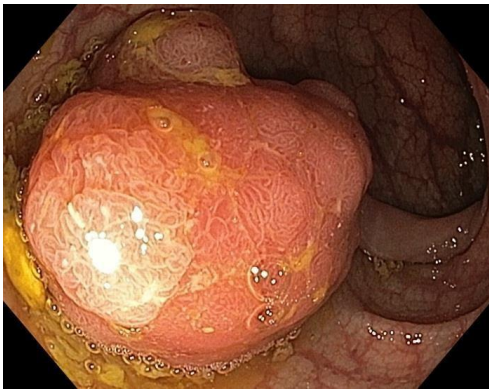
**I****II****IIIs****IIIl****IV****Vi****Vn**

Рисунок 7 - Эндофото новообразований согласно классификации ямочного рисунка по S. Kudo



Рисунок кишечных ямок используют не только для определения глубины инвазии, но также с целью оценки неопластического потенциала образования в комбинации с другими классификациями.

Развитие хромоэндоскопии с цифровым увеличением позволило облегчить визуализацию типа ямочного рисунка. Суть метода заключается в распылении 0,2% раствора индигокармина после визуализации новообразования и последующая оценка окрашенных отверстий крипт при увеличении в 100 раз. Сравнение данных патоморфологического исследования с результатами хромоэндоскопии с увеличением показало чувствительность метода 90,8%, специфичность – 72,7%, положительную прогностическую ценность – 90,4%, отрицательную прогностическую ценность 73,6% и общую точность – 86,1%. Важно отметить что диагностическая точность хромоэндоскопии не связана, согласно представленным данным, с размером и расположением новообразований, но прямо зависит от опыта оператора [117]. Предсказательная ценность колоноскопии с окраской препарата индигокармином без увеличения или методов улучшения изображения также высока. Так, в работе S. Sonwalkar et al. [173], была проведена оценка предсказательной возможности стандартной колоноскопии с распылением контрастного препарата. На основании анализа результатов патоморфологического исследования 673 новообразований чувствительность метода составила 91%, а специфичность – 82%.

Таким образом, тщательная эндоскопическая оценка поверхностного рисунка и макроскопических характеристик опухоли считается оптимальным методом определения инвазии, по возможности с использованием увеличительной эндоскопии и цифровой или топической хромоэндоскопии [185].

Узкоспектральный осмотр (NBI – narrow-band imaging, i-Scan) в сочетании с оптическим увеличением применяется для оценки микроваскулярного рисунка поверхности неоплазии и используется в основе классификации Y. Sano с соавт. (2006):

- I-тип (капиллярная сеть не видна) позволяет отнести полип к зубчатым (гиперпластическим) образованиям
- II-тип (регулярный капиллярный рисунок) – к доброкачественным аденомам
- IIIA-тип (нерегулярный капиллярный рисунок, плотность капилляров, инвазия  $< 1000\mu$ ) – к аденомам с тяжелой дисплазией или интраэпителиальному раку
- IIIB-тип (бессосудистый или искаженный капиллярный рисунок, инвазия  $> 1000\mu$ ) – к карциномам с глубокой подслизистой инвазией [159].

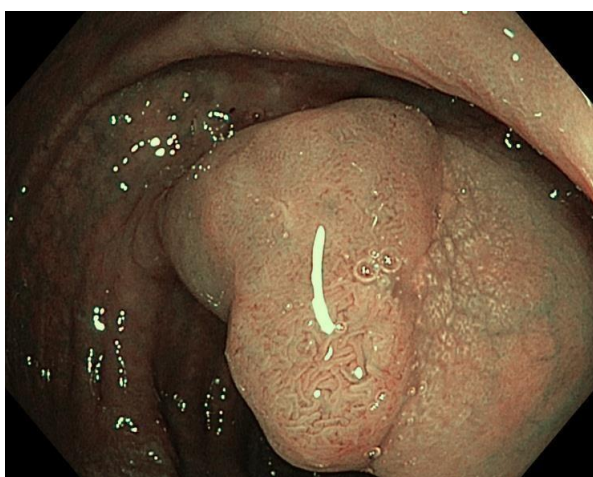
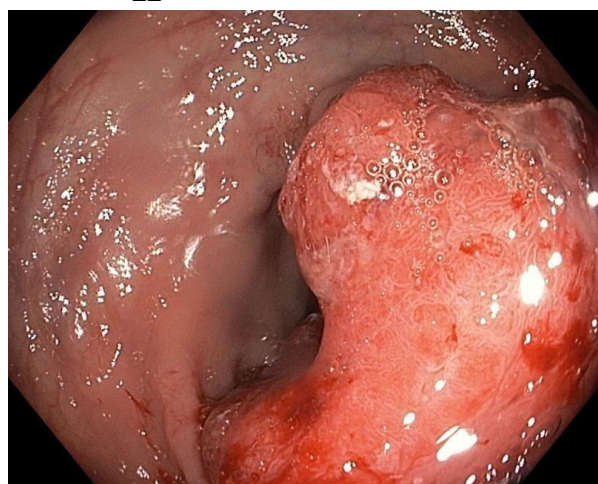
**I****II****IIIa****IIIb**

Рисунок 8 – Эндофото новообразований согласно классификации сосудистого рисунка Y. Sano

В поиске оптимальной классификации были предприняты попытки объединения имеющихся систем эндоскопической оценки. Так, например, в рамках исследования Hewett D.G. и соавт. [75] была произведена оценка диагностической ценности классификации сосудистого и ямочного рисунка новообразований в режиме NBI. Полученные результаты были оценены по итоговому патоморфологическому исследованию и проведены соответствующие корреляции. При проведении колоноскопии в режиме реального времени с использованием всех трех критериев специалисты эндоскопической диагностики с высокой степенью достоверности ставили диагнозы для 75% малых колоректальных полиповидных образований, с точностью 89%, чувствительностью 98% и отрицательными прогностическими значениями 95%. Таким образом, комбинация имеющихся классификаций может увеличить предсказательную ценность колоноскопии и с высокой долей вероятности уже на этапе исследования оценить гистологическую структуру новообразования [75].

Японская группа эндоскопических специалистов провела многоцентровое исследование характеристик опухоли в узком спектре света для разработки JNET классификации колоректальных новообразований для унификации предыдущих классификаций. Рабочая группа JNET разработала критерии (называемые шкалой NBI) для оценки сосудистой структуры и структуры поверхности. В процессе исследования двадцать пять экспертных эндоскопистов JNET по сети в удаленном доступе оценили 100 статических изображений, выполненных в режиме NBI с увеличением и без него для слепой оценки качества классификации NBI и необходимости каждого критерия для окончательного диагноза [104]. Исходя из полученных данных, была разработана классификация JNET на основе шкалы NBI, состоящей из четырех категорий (Таблица 1).

Таблица 1 – классификация JNET (Japan NBI Expert Team)

Тип образования	Эндоскопическая картина	Наиболее вероятная морфология
1 тип	Сосудистый рисунок не визуализируется, регулярный ямочный рисунок	Нормальная слизистая/гиперплазия
2А тип	Сосуды одного калибра, расположены регулярно, тубулярный, ветвящийся ямочный рисунок	Легкая степень дисплазии
2В тип	Сосуды разного калибра, нерегулярного распределения, нерегулярный ямочный рисунок	Тяжелая степень дисплазии
3 тип	Утрата сосудистого рисунка, прерывистые тонкие сосуды, аморфные ямки эпителия	Инвазивная аденокарцинома

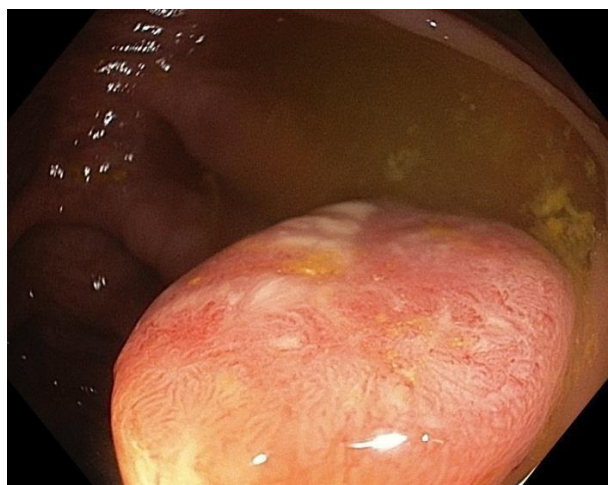
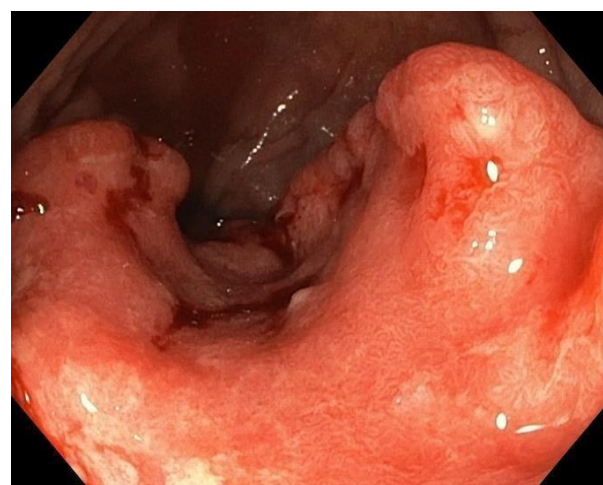
**I****2a****2B****3**

Рисунок 9 - Эндофото новообразований согласно классификации JNET

Мультивариантный анализ с логистической регрессией показал, что три признака являются наиболее информативными в предсказательной ценности метода: калибр, распределение сосудов и поверхностный ямочный рисунок [88].

Таким образом, эндоскопическая классификация новообразований представляет собой функциональный инструмент отбора больных для эндоскопического лечения.

При выборе способа лечения визуальная эндоскопическая характеристика может быть дополнена другими методами, например - ультразвуковой эндоскопией.

Работа, сравнивающая стандартный эндоскопический осмотр, эндоскопический осмотр с увеличением и эндоскопическую ультрасонографию в диагностике глубины инвазии при опухолях толстой кишки была представлена японскими исследователями S. Naruki et al. [71]. В исследование было включено 168 наблюдений, все три подхода продемонстрировали сравнимую точность в оценке глубины инвазии. Эндоскопическое ультразвуковое исследование оказалось самым точным (89,4% правильных диагнозов). Тем не менее, авторы акцентируют внимание, что эндоскопическая ультрасонография является технически сложным методом и сопровождается частой неинформативностью исследования.

Таким образом, использование комбинации различных способов оценки глубины инвазии опухоли позволяют с высокой долей вероятности предсказать морфологическую структуру опухоли и произвести отбор больных для соответствующего метода эндоскопического или хирургического лечения. Эндоскопическое исследование в оценке неопластического потенциала эпителиальных новообразований толстой кишки является основным ключом к успешному лечению. Эндоскопическое удаление колоректальных полипов снижает частоту и летальность от колоректального

рака (КРР) и считается необходимым навыком для всех эндоскопистов, выполняющих колоноскопию [2, 6].

### **Мукозэктомия в лечении доброкачественных новообразований ободочной кишки**

При локализованных доброкачественных новообразованиях слизистой оболочки ободочной кишки их эндоскопическое малоинвазивное удаление является рутинной, стандартной процедурой [138].

Как в зарубежной, так и в отечественной клинической практике описаны и успешно применяются несколько методик эндоскопических эксцизий новообразований. Их использование варьируется в зависимости от личных предпочтений оперирующего хирурга, школы и доступности специального оборудования [1, 3, 4, 7]. Для эндоскопической эксцизии новообразований ободочной кишки наиболее широко применяются традиционная полипэктомия, мукозэктомия и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое.

Эндоскопическая мукозэктомия (EMR - endoscopic mucosal resection) была разработана в 1984 году М. Tada и соавт., как новая методика удаления эпителиальных образований желудочно-кишечного тракта [181].

Суть методики заключается в отделении новообразования от собственного подлежащего мышечного слоя путем создания жидкостной подслизистой подушки. После этого на новообразование накладывается диатермическая петля и выполняется резекция.

В современной интерпретации эндоскопическая резекция слизистой оболочки (мукозэктомия) определяется как резекция фрагмента пищеварительной стенки, включая слизистую оболочку до подслизистой основы, с использованием диатермической петли [184].

Правильное и адекватное введение растворов в подслизистый слой стенки кишки является первым этапом выполнения мукозэктомии. Подслизистая инъекция (лифтинг) выполняется для точного определения

краев новообразования, а также для наиболее радикального и безопасного его удаления.

Идеальный препарат для инъекции в подслизистый слой должен обеспечивать устойчивый лифтинг, облегчать возможность удаления препарата единым блоком или по фрагментам, быть недорогим, широкодоступным и не иметь побочных эффектов [82].

Считается, что подслизистая инъекция необходима для любой методики эндоскопической эксцизии сидячих новообразований диаметром более 15 мм [14, 135, 139, 166, 111]. Однако практически любой тип доброкачественных новообразований может быть удален с помощью инъекционной полипэктомии единым блоком или по фрагментам. Эффективность подслизистой инъекции обусловлена двумя причинами: достижение более полной и глубокой эксцизии; и уменьшение риска таких осложнений, как перфорация, кровотечение и трансмуральный ожог [135]. Таким образом, также целесообразно использовать инъекцию для любого типа новообразований, независимо от его размера. При подъеме полипа за счет подслизистого слоя может быть достигнута более глубокая и более полная резекция неопластической ткани [65, 135, 194]. Кроме того, при подъеме подслизистого слоя из более глубоких слоев стенки кишки, глубина повреждения уменьшается за счет избегания ожога *muscularis propria* [135]. Для подслизистой инъекции используется несколько препаратов. Наиболее популярным раствором для инъекции является обычный физиологический раствор, но также используются: 0,001% раствор адреналина, 50% раствор декстрозы, смесь физиологического раствора и метиленового синего, гиалуронидат натрия, фибриноген и гидроксипропилметилцеллюлоза [65, 135, 194].

Амортизирующий эффект смеси физиологического раствора и декстрозной смеси был исследован Varadarajulu S. и соавт. [194]. В исследование было включено 50 пациентов с 52 сидячими

новообразованиями. Частота en-bloc резекций была значимо выше при добавлении декстрозы в инъекционный раствор (82% против 44%;  $p = 0,01$ ).

Отдельные авторы строго рекомендуют использование инъекционных растворов с вазоконстрикторами (например, адреналином) для подслизистого введения с целью профилактики кровотечения [51, 139].

Dobrowolski S. и соавт. провели небольшое рандомизированное исследование, в которое было включено 69 пациентов со 100 доброкачественными новообразованиями ободочной кишки. Пациенты были случайным образом распределены в группу подслизистой инъекции раствором адреналина или в контрольную группу. В анализируемой когорте пациентов кровотечение произошло у 9 пациентов: одного пациента в основной группе и у 8 в контрольной (1/50 против 8/50,  $p < 0.05$ ) [51].

Европейским эндоскопическим обществом рекомендуется использовать при мукозэктомии для подслизистых инъекций жидкости более вязкие, чем обычный физиологический раствор, например - сукцинированный желатин (гелофузин), гидроксиэтилкрахмал, глицерин. Это оправдано с точки зрения продолжительности лифтинга, и лучших технических результатов. Биологически инертные красители, например индигокармин, могут быть также добавлены в раствор при подслизистой инъекции для облегчения идентификации степени лифтинга, границ новообразования и глубины поражения.

Сукцинированный желатин (гелофузин) был сравнен с нормальным физиологическим раствором в австралийском двойном слепом контролируемом исследовании Moss A. и соавт. В исследование включались пациенты, которым была выполнена мукозэктомия с новообразованиями  $\geq 20$  мм ( $n = 80$  пациентов). Медиана размеров новообразований составила 40 мм. Удаление единым блоком одним срезом было произведено в 90% случаях в обеих группах. Тем не менее, были получены достоверные различия в Сиднейском коэффициенте (размер новообразования/число фрагментов) при удалении опухоли по фрагментам: 10,0 в группе гелофузина, против 5,9 в



контрольной группе,  $p = 0,004$ . В группе гелофузина также при фрагментации требовались меньшее количество срезов: 3,0 (1,0-6,0) против 5,5 (3,0-10,0) в контрольной группе,  $p = 0,028$  и меньшие временные затраты (24,5 против 12,0 мин,  $p = 0,006$ ), соответственно [129].

Гелофузин не является универсальным препаратом для подслизистой инъекции, кроме того, существует теоретический риск аллергической реакции на данный препарат. Тем не менее, по данным крупного многоцентрового исследования, включившего более 1000 пациентов, значимых побочных эффектов препарата обнаружено не было [132].

В качестве препарата, используемого для инъекции в подслизистой слой, также используется гиалуроновая кислота [62, 101, 202, 203]. Тем не менее, она чаще применяется при эндоскопической диссекции в подслизистом слое, в связи с высокой ценой и низкой доступностью, что несколько ограничивает ее применение [121, 137, 193].

Введение биологически инертного красителя в состав подслизистой инъекции облегчает идентификацию протяженности жидкой подушки, краев и основания новообразования [61, 180].

В 2016 г. А. Ferreira и соавт. представили результаты метаанализа данных литературы использования различных препаратов для инъекции в подслизистый слой [61]. В метаанализ были включены 54 исследования, одиннадцать из которых были рандомизированными, изучающими результаты удаления новообразований при помощи инъекции гиалуроновой кислоты, 50% декстрозы, сукцинированного желатина, гидроксипропилкрахмала и фибриногена или физиологического раствора. Согласно полученным данным достоверных различий в частоте удалений препаратов единым блоком и осложнений не определялось.

Учитывая широкую освещенность проблемы применения различных растворов с целью создания оптимального лифтинга опухоли, мы решили уделить ей достаточное внимание в литературном обзоре, поскольку фактор

применения различных растворов не рассматривался нами в процессе настоящего исследования.

Плоские и сидячие новообразования размером более 15-20 мм следует резецировать после создания подслизистой подушки. Это обеспечивает безопасный край резекции, уменьшает количество осложнений и обуславливает возможность качественного тотального патоморфологического исследования [105].

С целью профилактики осложнений в процессе мукозэктомии могут использоваться также различные режимы коагуляции [38, 45, 63, 92, 142, 198]. При этом, важно отметить, что настройки «pure cut» и "смешанные" токи приводят к более высокой частоте непосредственных кровотечений, а коагуляция - к большему числу трансмуральных ожогов и перфорации [63, 128, 142].

Тем не менее, использование тех или иных настроек коагуляции остается на усмотрение оперирующего хирурга [169]. Опрос 189 практикующих клиницистов со средним периодом практики 15,5 лет (1-46), проведенный Singh N. И соавт., показал, что 46% респондентов предпочитают смешанный ток, 46% - коагуляцию, 3% - pure cut и 4% - используют различные варианты.

К аналогичным результатам пришли Carter D. И соавт в опросе 100 эндоскопических хирургов из 13 центров 3 амбулаторных клиник. Согласно опубликованным данным, 42% опрошенных отдают предпочтение коагуляции, 38% - смешанным токам и 20% врачей используют в работе режим «pure cut» [40].

Одной из проблем, связанных с эндоскопической резекцией слизистой оболочки ободочной кишки, является сложность удаления образований размером более 20 мм единым блоком [154, 182]. Для этого используется несколько приемов. Так, откачка воздуха может уменьшить растяжение стенки, что позволяет более эффективно набросить петлю на полип и

увеличить глубину резекции. Но, при захвате полипа необходимо создать “шатер”, таким образом, электрохирургический ток будет воздействовать на проксимальную часть основания полипа, уменьшая давление петли и соответствующее повреждающее воздействие на стенку ободочной кишки [126].

Препятствием к мукозэктомии может быть неудовлетворительный лифтинг новообразования при инъекции в подслизистый слой. Плохой лифтинг был впервые описан в 1994 году в серии работ Uno Y. и соавт. [191] и был связан со злокачественным перерождением опухоли и инвазией её в подслизистый слой [87].

Также, неудовлетворительный лифтинг может быть связан с фиброзом подслизистого слоя. Известно, что биопсия новообразования сопровождается фиброзом подслизистого слоя, что усложняет последующее выполнение эндоскопических вмешательств. Так, фиброз, согласно имеющимся литературным данным, напрямую влияет на длительность вмешательства и риск перфорации [31].

Предложена следующая классификация выраженности фиброза подслизистого слоя, который оценивается после введения в него жидкости с индигокармином [145]:

- F0 (фиброз отсутствует) - прозрачный голубоватого цвета подслизистый слой;
- F1 (фиброз слабой степени) - на фоне голубоватого прозрачного подслизистого слоя прослеживаются белые нити по типу паутины;
- F2 (тяжелый фиброз) - голубоватый прозрачный слой отсутствует, подслизистый слой белесый со структурой, похожей на мышечную ткань.

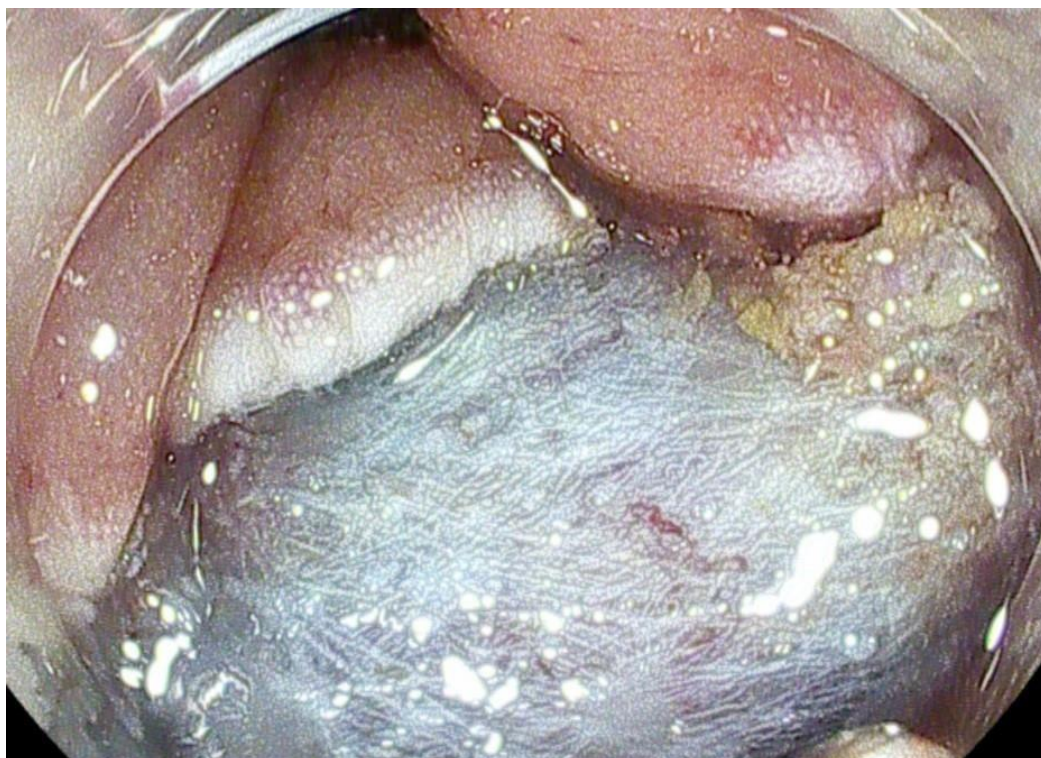


Рисунок 10 – интраоперационная фотография пациента Т. Выраженный фиброз в основании опухоли

Дополнительные сложности при мукозэктомии могут быть при конвергенции складок. Полипы на верхней части складок всегда должны быть подняты с подслизистой подушкой, так как захват слишком большого количества ткани петлей приводит к слишком глубокой резекции, что может привести к трансмуральному ожогу и перфорации. Кроме того, локализация крупных полипов между двумя складками или выходящие за пределы двух складок новообразования – фактор их фрагментации, что, в ряде случаев, служит показанием для эндоскопической подслизистой диссекции (ESD) [14, 127, 153].

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. При этом, процент успеха, в конечном итоге достигает 93% [131, 132].

Фрагментарное удаление новообразований ободочной кишки любой эндоскопической методикой допустимо только в случае отсутствия злокачественного перерождения опухоли. Однако, при фрагментации новообразования рекомендуется отправлять для гистологической оценки все части препарата, полученные при мукозэктомии [6].

В ряде случаев только полное удаление патологического очага позволяет провести точную диагностику дисплазии, и наличия злокачественного перерождения опухоли для определения окончательной тактики лечения.

У пациентов с повышенным хирургическим риском, первичной методикой лечения может быть эндоскопическая резекция слизистой, дополняемая при необходимости электрокоагуляцией краев раневой поверхности.

Тем не менее, для мукозэктомии существуют определенные противопоказания, к которым относится [81]:

- глубокая инвазия в подслизистый слой по данным предварительного эндоскопического исследования
- неполный подъем образования после подслизистой инъекции [95, 191]
- наличие ямочного рисунка типа Vn по Kudo S.
- анатомическая локализация новообразования, делающая невозможной эндоскопическую резекцию в пределах здоровых тканей (т.е. переход на устье червеобразного отростка, на анальный канал)
- Распространение образования на две соседних складки или образование, занимающее более трети окружности кишки
- Некорригируемая коагулопатия

Мукозэктомия является безопасной, экономически и клинически эффективной эндоскопической методикой удаления доброкачественных новообразований ободочной кишки, по сравнению с хирургическими или

другими более сложными эндоскопическими вмешательствами [90, 96, 113, 130, 179].

### **Риски интра и послеоперационных осложнений мукозэктомии**

В рамках отбора пациентов к малоинвазивному эндоскопическому лечению в первую очередь, у больных должен быть собран детальный предоперационный анамнез. Кроме того, врач обязан информировать пациента о преимуществах и рисках колоноскопии и, соответственно, эндоскопической полипэктомии, как инвазивных процедур. Важно отметить, что у пациентов с заболеваниями органов сердечно-сосудистой системы или при приеме антикоагулянтов необходимо рутинно производить забор крови для контроля показателей гемостазиограммы перед эндоскопическим вмешательством [205]. Несмотря на отсутствие убедительных данных в пользу повышенного риска кровотечений у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, аспирин или клопидогрел, большинство эндоскопистов просят пациента прекратить прием этих препаратов за несколько дней до полипэктомии [127, 139, 205].

Необходимым условием для эндоскопических вмешательств является адекватная подготовка кишечника. В условиях плохой очистки обнаружение и правильное удаление новообразований затруднительно. Кроме этого, чистый кишечник может предотвратить развитие таких грозных осложнений как перитонит и сепсис в случае перфорации. Выполнение эндоскопической эксцизии новообразований ободочной кишки рекомендуется при подготовке в 2 или 3 балла по Бостонской классификации [37]. Если толстая кишка недостаточно подготовлена, рекомендуется повторить процедуру в другой раз.

Наиболее частыми осложнениями эндоскопического удаления новообразований ободочной кишки являются кровотечение и перфорация, частота которых достигает 10% в зависимости от анализируемого метода и выборки больных [93, 120].

Риск кровотечения зависит от размеров новообразования и в ряде случаев достигает 7% после удаления новообразований  $\geq 20$  мм [36, 73], а в отдельных представленных сериях до 11,3% у пациентов с крупными новообразованиями после эндоскопической резекции слизистой ободочной кишки [36]. В стратификации риска послеоперационного кровотечения после эндоскопического вмешательства логично выделять немедленный тип кровотечений и отсроченный.

Риск кровотечения зависит от типа эндоскопического вмешательства. Так, в рандомизированном исследовании Di Giorgio и соавт. были проанализированы результаты лечения 488 пациентов после стандартной полипэктомии, мукозэктомии с введением в основание новообразования 0,01% эпинефрина или петель типа эндолуп. Кровотечение возникло у трех (1,8%) пациентов группы полипэктомии петель типа эндолуп, у 5 (3,1%) – после мукозэктомии и у 13 (7,9%) – после стандартной полипэктомии. Авторы данного исследования также подчеркивают редкость клинического значения данного осложнения после стандартной полипэктомии, акцентируя внимание на отсутствии случаев переливания компонентов крови [50].

Остановки кровотечения во время полипэктомии можно достигнуть эндоклипсами. Согласно имеющимся литературным данным мягкая коагуляция в режиме «Snare-tip» является эффективным методом контроля кровотечения [59]. Так, в исследовании Fahrtash-Bahin F. и соавт. на выборке из 198 новообразований со средним размером 41,5 мм, диагностированных у 196 пациентов было убедительно показано, что мягкая коагуляция ложа удаленного новообразования в режиме «Snare-tip» является простой, эффективной и воспроизводимой техникой профилактики послеоперационного кровотечения.

В качестве дополнительных мер профилактики могут также использоваться коагуляционные щипцы. Интенсивное орошение также улучшает визуализацию и может способствовать прекращению кровотечения из мелких сосудов. Для активной остановки первичного кровотечения из ложа

удаленной опухоли может использоваться инъекция раствора адреналина (разведение 1:10 000 или 1: 20 000 с физиологическим раствором), но всегда в комбинации с механическим или термическим методом гемостаза [102].

Отсроченное кровотечение является одной из наиболее распространенных причин повторной эндоскопической интервенции. Тем не менее, не все пациенты, имеющие отсроченные кровотечения - нуждаются в экстренной колоноскопии [151]. При этом, важно отметить, что четких критериев отбора пациентов, нуждающихся в проведении срочной колоноскопии, не определено. Сравнительных исследований, посвященных этому вопросу не проводилось, соответственно, в принятии выбора возможно опираться только на собственный клинический опыт [44, 91, 176]. Согласно исследованию Sonnenberg A. и соавт., повторная колоноскопия с контролем кровотечения успешна у 22% пациентов [172]. По данным многоцентрового проспективного исследования, посвященного изучению алгоритма ведения пациентов с отсроченным кровотечением, частота клинически значимых кровотечений после удаления крупных ( $\geq 20$  мм) новообразований ободочной кишки составила 62/1039 (6%). Повторная колоноскопия потребовалась 27/62 (45%) пациентов, а активное кровотечение с соответствующим источником определено лишь у 14 больных. При этом важно отметить, что два из пролеченных консервативно без повторной колоноскопии пациентов поступили повторно с симптомами отсроченного кишечного кровотечения. В попытке предложить риск-ориентированный алгоритм ведения пациентов с отсроченным кровотечением авторами был проведен мультифакторный анализ с логистической регрессией, согласно которому независимыми факторами риска развития кровотечения была нестабильная гемодинамика и низкий уровень гемоглобина на момент поступления. Независимыми факторами риска повторной колоноскопии являлись выделение крови со стулом в течение часа динамического наблюдения и степень анестезиологического риска по ASA – 2 и выше [35].



В случаях высокого риска отсроченных кровотечений после эндоскопических вмешательств используют клипирование – закрытие дефекта слизистой оболочки с целью механической профилактики. Данное решение принимается оперирующим хирургом индивидуально с учетом факторов риска конкретного пациента [41]. Клипсы практичны для закрытия дефектов слизистой оболочки, облитерации культи артерии и, даже, закрытия перфораций размером <10 мм [93], однако не являются абсолютной защитой от отсроченных кровотечений. Существует два основных типа зажимов: стандартный и 3-зубчатый (например, TriClip<sup>®</sup>, Cook Medical, Winston Salem, NC, United States) [53]. Ретроспективное когортное исследование Chang K. и соавт. объединило результаты удаления 657 новообразований. Отсроченное кровотечение развилось у 18 пациентов: 7 (1,1%) – в группе, где использовались клипсы, и 11 (1,7%) в группе без клипс. Статистически значимых различий в частоте кровотечений между группами получено не было ( $p = 0,204$ ), однако в модели логистической регрессии свою значимость в качестве факторов риска кровотечения подтвердили: прием антикоагулянтов, аспирина, патоморфологическая структура опухоли и фрагментация препарата [41].

В рамках базы данных проспективного многоцентрового исследования Bahin F.F. и соавт. оценили клинический риск кровотечений на основании более 2400 мукозэктомий у 2128 пациентов [25]. Клинически значимое кровотечение возникло у 135 (6,7%) пациентов. Согласно полученным результатам значимыми факторами риска отсроченного кровотечения являются: размеры новообразования более 30 мм (ОШ = 2,5), локализация новообразования в проксимальных отделах ободочной кишки (ОШ = 2,3) и наличие значимых сопутствующих заболеваний (ОШ = 1,5) [25]. Частота отсроченных кровотечений после традиционной полипэктомии значимо ниже, однако, некоторые авторы [98, 152] также выделяют значимо более высокий риск отсроченных кровотечений при крупных новообразованиях и их локализации в правых отделах ободочной кишки.

Таким образом, оптимальная методика достижения эндоскопического гемостаза, как профилактики отсроченного кровотечения, не определена. В случаях активного послеоперационного кровотечения выбор метода профилактики, также, как и в случае интраоперационного кровотечения во время манипуляции основан на локализации и размерах новообразования, предпочтениях и опыте эндоскописта. Наиболее часто используются петли типа эндолуп, инъекции, клипирование или электрокоагуляция [50, 93, 123, 141, 143].

Вторым по частоте клинически значимым осложнением после эндоскопических вмешательств является перфорация кишечной стенки [54, 122]. Согласно имеющимся метаанализам, частота перфорации при эндоскопических манипуляциях может достигать 1,5% [37, 73]. Так, метаанализ Hassan С. и соавт. объединил результаты 50 исследований, включавших 6442 пациента с 6779 крупными новообразованиями ( $\geq 20$  мм), которым была выполнена их эндоскопическая эксцизия. Перфорация, согласно имеющимся данным, произошла у 96 (1,5%) пациентов [73]. В качестве одной из причин перфорации во время или после полипэктомии обычно выделяют растяжение стенки ободочной кишки при продвижении колоноскопа. Перфорация может произойти сразу после полипэктомии, если участок стенки ободочной кишки был удален практически полностью и позже, если некротический участок отторгается в результате коагуляционного некроза ("трансмуральный ожог или постполипэктомический коагуляционный синдром") [54, 122]. Синдром трансмурального ожога является наиболее частой формой, скрытой перфорации ободочной кишки. Пациенты обычно жалуются на локализованную боль в животе через один или несколько дней после полипэктомии. Кроме того, может присутствовать лихорадка. При физикальном обследовании у больного локализована болезненность в области трансмурального ожога. Большинство случаев постполипэктомического ожогового синдрома являются «прикрытыми» процессами, которые клинически напоминают аппендицит или дивертикулит. По сути, трансмуральный ожог приводит к раздражению брюшины и боли. Однако, в

некоторых случаях, перфорация может возникнуть в результате трансмурального отторжения некротических тканей в области перенесенного эндоскопического вмешательства. Большинство пациентов с постполипэктомическим синдромом, может быть пролечено консервативными мерами, в том числе с использованием антибиотиков широкого спектра действия [125]. Однако, любой симптом, признак или результаты лабораторных исследований, предполагающие перфорацию, должны насторожить врача и быть показанием к экстренному хирургическому вмешательству. Соответственно, наиболее неблагоприятным клиническим сценарием перфорации - является развитие перитонита и сепсиса.

Успешное лечение перфорации ободочной кишки после эндоскопического вмешательства зависит от ранней диагностики, немедленного назначения антибиотиков и быстрого принятия решения о необходимости хирургической реинтервенции [93,125]. Если во время колоноскопии обнаруживается небольшая перфорация, то в отдельных случаях может быть оправдана немедленная попытка ее эндоскопического закрытия [93]. Согласно результатам исследования Jovanovic I. И соавт., основанном на данных 8601 колоноскопии (2472 из которых сопровождалась полипэктомией), ятрогенная перфорация случилась у 12 (0,14%) пациентов: у 5 – в процессе диагностической колоноскопии и у 7 – в процессе эндоскопической полипэктомии. Эндоскопическое закрытие дефектов эндоклипсами было возможно у 5 пациентов, остальным семи больным была выполнена экстренная операция. Авторы также акцентируют внимание на возможности успешного закрытия только небольших (<10 мм) дефектов [93].

Даже в случае успешного закрытия дефекта - обязательным является немедленное введение антибиотиков широкого спектра действия [125]. Выбор антибиотиков должен быть основан на флоре ободочной кишки, включающей *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*.

Европейское общество эндоскопистов также рекомендует тщательное обследование пострезекционного дефекта слизистой оболочки для выявления особенностей или факторов риска возникновения предстоящей перфорации. Там, где эти факторы риска определены, должны быть наложены клипсы [180]. Введение синего красителя в подслизистый слой облегчает осмотр дефекта, который должен выглядеть как относительно однородное синее поле пересекающихся косо-ориентированных подслизистых волокон. Топическая подслизистая хромоэндоскопия является простой и эффективной методикой, верифицирующей глубину резекции и, соответственно, риск перфорации [76]. Дополнительно в процессе топической хромоэндоскопии могут быть оценены такие предикторы осложнений как подслизистый фиброз или избыточное развитие жировой ткани. Участки, плохо окрашивающиеся из-за подслизистого фиброза или жировой ткани, должны быть также клипированы, так как они не позволяют эндоскопически исключить повреждение мышечного слоя стенки кишки и риск отсроченной перфорации [102].

Безусловно, частота осложнений после эндоскопических вмешательств зависит не только от факторов пациента или особенностей новообразований, но и от используемой методики, соответственно, необходимы дальнейшие исследования в отношении профилактики осложнений, адаптивно к используемой методике в группах высокого риска. Клипирование - является эффективным инструментом для профилактики и лечения осложнений, связанных с эндоскопической полипэктомией [25].

### **Мукозэктомия по сравнению с другими методиками эндоскопических эксцизий**

Наиболее объективной методикой для сравнения с мукозэктомией следует считать классическую полипэктомию и диссекцию в подслизистом слое [67].

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ESD - endoscopic submucosal dissection) – относительно новый метод удаления поверхностных

новообразований желудочно-кишечного тракта, который был разработан в конце XX-го века [85].

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое сопровождается более высокой частотой удаления новообразования единым блоком, но требует высокого уровня квалификации оперирующего хирурга и длительного времени процедуры, достигающей в отдельных случаях 5 часов. Частота удаления препаратов en-bloc посредством ESD составляет 70 – 95% [153, 201]. Основное техническое отличие эндоскопической диссекции в подслизистом слое, по сравнению с полипэктомией или мукозэктомией, заключается в использовании дистального колпачка, различных ножей и гемостатических устройств, что естественным образом влияет на время манипуляции [153, 201]. Важно отметить, что эндоскопическая диссекция в подслизистом слое сопровождается достаточно высоким риском осложнений. Так, по данным обзорной работы Voukke M. и соавт., посвященной результатам диссекции в подслизистом слое, удаление образования единым блоком оказалось возможным в 91,5% наблюдений с совокупной частотой перфорации в 5,5%, с одной (0,5%) отсроченной перфорацией и двумя (1%) случаями отсроченных кровотечений [33]. К аналогичным результатам пришли K. Niimi и соавт., которые указывают на частоту удаления препарата единым блоком в 90,3% случаях, перфорации во время вмешательства – у 4,5% пациентов, отсроченной перфорации - в 0,3% и отсроченного кровотечения – в 1,3% наблюдений [70].

Таким образом, эндоскопическая диссекция в подслизистом слое позволяет удалять единым блоком крупные новообразования, но в ободочной кишке сопряжена с некоторыми сложностями. Это в первую очередь объясняется анатомическим строением ободочной кишки, которая представляет собой полую трубчатую структуру с множественными изгибами и складками, а также с небольшой толщиной стенки, которая может быть легко перфорирована [30].

Данное обстоятельство важно учитывать при выборе методики удаления эпителиальных образований ободочной кишки в зависимости от их клинико- морфологических характеристик [47].

Так, в небольшом пилотном исследовании типа «случай-контроль» Kobayashi N. и соавт. сравнивались результаты 28 диссекций в подслизистом слое и 56 резекций слизистой оболочки [103]. Средний размер образований составил 27,1 и 25 мм в первой и второй группах, соответственно. Частота резекций единым блоком была значительно выше при диссекции в подслизистом слое (92,9%), чем при резекции слизистой оболочки (37,5%), однако перфорации были зарегистрированы только у пациентов первой группы, частота которых составила 10,7%. Согласно полученным результатам, рецидивов после диссекции в подслизистом слое не отмечалось, по сравнению с 21,4% - после мукозэктомии. При этом, следует отметить, что в 91,7% случаев местный рецидив был удален во время повторного эндоскопического вмешательства.

Соответственно, необходимо отметить, что, по некоторым данным, эндоскопическая диссекция в подслизистом слое не имеет преимуществ, как по числу удалений единым блоком, так и по уровню рецидивов перед эндоскопической резекцией слизистой оболочки при размерах опухолей до 20 мм. Уровень осложнений при выполнении резекции слизистой оболочки и диссекции в подслизистом слое при таких опухолях статистически значимо не отличается [100]. Ретроспективное исследование Kim Y. и соавт. объединило результаты удаления 206 доброкачественных новообразований у 203 пациентов. Частота удаления en bloc операционного препарата в группе мукозэктомии составила 61,5 %, а ESD – 96,6%;  $p = 0,001$ ). Тем не менее, частота кровотечений и перфораций, согласно полученным результатам, была сопоставима между группами и не имела статистически значимых различий.

Частота удаления доброкачественных новообразований ободочной кишки размерами более 20 мм методикой мукозэктомии единым блоком возможна, по различным данным, в 16%- 48% случаев [34, 112, 182].

Удаление новообразований единым блоком сопровождается более низкой частотой рецидивов, чем фрагментарная резекция, что подтверждено как в исследованиях по мукозэктомии, так и в исследованиях по диссекции в подслизистом слое [132, 137].

Факторы риска локорегионарного рецидива после эндоскопического лечения были изучены в мультицентровом проспективном исследовании Ока. S. и соавт., обобщившим результаты лечения 1524 пациентов с новообразованиями ободочной кишки. Медиана размеров анализируемых новообразований составила 32,8 мм. Частота рецидивов в группе мукозэктомии составила 6.8% (55/808), и 1.4% (10/716) в группе ESD. Относительный риск возникновения рецидивов составил 0,21 (95% ДИ = 0.11-0.39) и 0,32 (95% ДИ = 0.11-0.92) при удалении новообразований единым блоком ESD против EMR, соответственно. Статистически значимыми факторами риска возникновения рецидива оказались фрагментация новообразования, латеральный рост опухоли и размер опухоли более 40 мм.

Тем не менее, на данный момент нет исследований, определяющих точку ограничения размера, где резекция единым блоком любой из методик небезопасна, поэтому выбор всегда остается за оперирующим хирургом, основанным на гипотетической морфологии новообразования, его локализации и собственного опыта [6, 145]. В случае невозможности удаления препарата единым блоком – новообразование должно быть удалено как можно меньшим количеством фрагментов [33]. Циркулярный разрез слизистой при этом позволяет расширить границы резекции и одновременно с этим снизить риск возникновения перфорации [112, 132, 156].

По данным мультицентрового исследования [83], при образованиях размером менее 20 мм эндоскопическая резекция слизистой оболочки позволяет удалить единым блоком 93,3% опухолей (78,3% — в пределах здоровых тканей – R0 резекции), причем среднее время процедуры составляет всего  $2,1 \pm 1,5$  минуты. Отсроченное кровотечение развилось в 1,1% случаев, перфораций не наблюдалось. Авторы отмечали, что вероятность удаления

единым блоком была выше для образований размером до 10 мм, чем 10-20 мм (95,1 и 85,1%), для полиповидных образований по сравнению с неполиповидными (95,5 и 87,1%) и для опухолей левой половины ободочной кишки по сравнению с таковыми, локализовавшимися в правой половине ободочной кишки или в прямой кишке (96,7, 91,6 и 90,8%, соответственно). Частота удаления новообразования единым блоком прогрессивно уменьшается с размером новообразования, так, при среднем размере новообразования более 22 мм, en bloc могут быть удалены лишь 53,5% опухолей [34]

Крупные доброкачественные новообразования ободочной кишки также могут быть удалены методикой мукозэктомии с благоприятным прогнозом, темне менее, с невысокой частотой резекций единым блоком [6]. Так в работе Luigiano, С. и соавт., посвященной результатам удаления крупных (более 20 мм) опухолей ободочной кишки методикой мукозэктомии, удаление единым блоком удалось выполнить только в 43,9% наблюдений, но, согласно опубликованным данным, уровень рецидивов не превышал 4,2%. Общий уровень осложнений составил 12,2%, среди них чаще встречалось кровотечение (10,1%). Посткоагуляционный синдром и перфорация диагностированы в 1,4 и 0,7% случаев, соответственно [119].

Ferrara F. И соавт. провели проспективное исследование, направленное на изучение непосредственных результатов мукозэктомии. В него были включены результаты удаления 177 новообразований (средний размер опухолей 24,7 +/- 10,2 мм) методикой резекции слизистой. Единым блоком было удалено 44,6% опухолей, кровотечения (во время процедуры или отсроченные) возникли в 12,4%, перфорации - в 1,1 % случаев; частота рецидивов составила 6,9% [60].

Большая часть рецидивных новообразований может также быть удалена эндоскопически [165]. В исследование Moss A. и соавт. были включены результаты 1000 эндоскопических мукозэктомий по поводу новообразований более 20 мм. Контрольный осмотр через 4 месяца был



проведен у 799 пациентов. Частота ранних (<4мес.) рецидивов составила 16%. В модели логистической регрессии значимым фактором рецидива оказался размер опухоли более 40 мм [132].

Частота удаления препарата по фрагментам напрямую влияет на риск возникновения рецидива. Метаанализ, проведенный S. Tanaka соавт. [186], основанный на результатах 28 работ, посвященных эндоскопической резекции слизистой оболочки, заключил, что средняя частота перфораций, кровотечений и удалений образований единым блоком составили 0,7%, 4,5% и 42,6%, соответственно. Частота рецидивов после удаления новообразований единым блоком и фрагментами составила 4% и 17%, соответственно.

Резекция слизистой оболочки требует определенного периода обучения методу. Метаанализ Puli, S и соавт., основанный на результатах 25 исследований, включавший 5221 пациентов, которым была выполнена резекция слизистой по поводу новообразований ободочной кишки продемонстрировал совокупную частоту удаления опухолей единым блоком - 62,8% (58,6% - в пределах здоровых тканей – R0 резекции). Причем, с повышением опыта оперирующего хирурга уровень резекции единым блоком возрастал с 44,2%, при опыте менее 200 пациентов до 69,2% при большем опыте [145].

Результаты метаанализа Lian J. и соавт., включавшего 7 работ (3548 удаленных образований), показали, что подслизистая диссекция сопровождается большей частотой удаления препаратов единым блоком (ОШ = 9,69; 95% ДИ = 7,74-12,13) и частотой R0 резекций (ОШ = 5,66; 95% ДИ, 2,92 – 10,96) по сравнению с мукозэктомией. В исследование было включено 1495 пациентов, которым была выполнена ESD и 2053 пациентов, которым была выполнено EMR. Частота рецидивов при этом была статистически значимо ниже в группе ESD (ОШ = 0.10; 95% ДИ, 0,06-0,18), но при более высокой частотой перфорации (ОШ = 4.67; 95% ДИ = 2.77-7.87) и сопоставимой частоте кровотечений [116].

Учитывая, что удаление образования единым блоком в пределах здоровых тканей является основным преимуществом диссекции в подслизистом слое перед мукозэктомией, но сопровождается более высокой частотой осложнений - возникает вопрос о максимальном размере образования, при котором вероятность удаления единым блоком и риск осложнений сопоставим.

В работе S. Tanaka et al. [186] авторы дополнительно акцентируют внимание, что удаление новообразований единым блоком является желательным и приоритетным, но ключевой задачей эндоскопического лечения является факт полного удаления аденомы. Фрагментация, по мнению авторов, может быть оправдана в случаях удаления доброкачественных опухолей. Тем не менее, в спорных случаях при вероятности раннего инвазивного рака или выраженного фиброза в основании опухоли должна выполняться диссекция в подслизистом слое.

Сравнительное исследование эндоскопической мукозэктомии и эндоскопической подслизистой диссекции показало, что при образованиях размером более 20 мм частота удаления новообразований единым блоком при диссекции значимо выше, чем при мукозэктомии (94% против 42%,  $p < 0,001$ ). Важно отметить, что при размерах 16-20 мм эта частота составила 100% против 81%, соответственно ( $p = 0,08$ ). Кроме того, были получены достоверные различия в частоте рецидивов, 0% при среднем периоде наблюдения 18,8 месяцев в группе ESD, против 9% в группе EMR при среднем периоде наблюдения 30,7 месяцев ( $p = 0,03$ ) [192].

Важно отметить, что EMR отличается высокой экономической эффективностью и низким трудозатратам на операцию. Так, по данным этого же исследования Tanaka S. и соавт., среднее время операции было больше для диссекции, чем для мукозэктомии, независимо от размера опухоли ( $49,7 \pm 33,0$  мин против  $19,1 \pm 6,1$  мин). Частота осложнений достоверно не различалась между группами. Исследователи сделали вывод, что при поражениях  $\leq 15$  мм мукозэктомия предпочтительнее, особенно у пациентов с высоким риском осложнений [192]. Ограничением этого исследования является включение

больных с новообразованиями верхних отделов ЖКТ, соответственно, проводимые аналогии могут быть лишь косвенными, но непосредственно указывать на актуальность анализируемых проблем.

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. [77,189], а, по данным европейских ученых, время выполнения подобных вмешательств составляет 142-176 мин [78, 144, 187]. Тем не менее, согласно имеющимся данным литературы, время выполнения диссекции значительно снижается с ростом опыта оперирующего хирурга [157].

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

Учитывая круг охарактеризованных проблем в качестве первого этапа исследования нами был проведен систематический обзор литературы и метаанализ, целью которого было сравнить непосредственные (радикальность вмешательств, частота осложнений, продолжительность операций) и отдаленные (частота рецидивов) результаты методик EMR и ESD.

## Глава 2. Мукозэктомия и диссекция в подслизистом слое в лечении доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки. Метаанализ.

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» [115]. 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 (Рисунок 11).

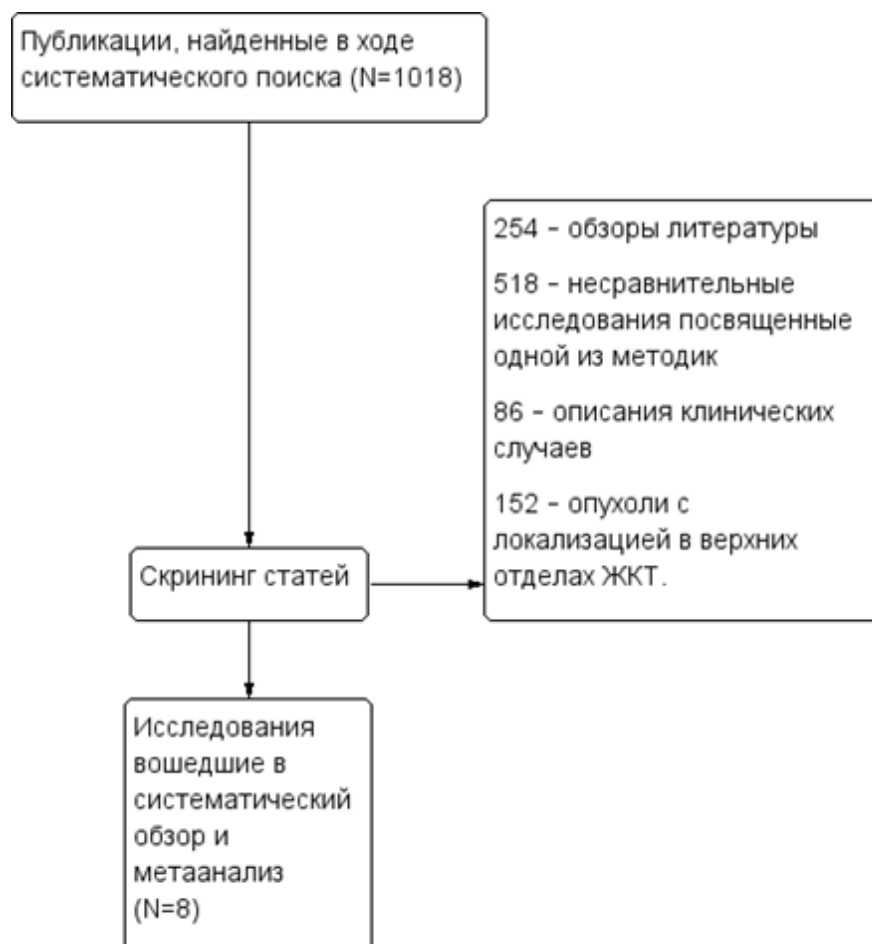


Рисунок 11 – Схема отбора публикаций для анализа

В исследование вошли 8 исследований, 6 из которых носили ретроспективный характер, одно по типу случай-контроль и лишь одно проспективное (Таблицы 2-4) [84, 103, 112, 154, 182, 187, 189, 201]. 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 характеристики оперативного лечения 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 припомощи программы Review Manager 5.3.

Автор	Год	Страна	Тип исследования	Общее количество пациентов	Количество в группе EMR	Количество в группе ESD	Размер опухоли, мм (EMR)	Размер опухоли, мм (ESD)	Возраст (EMR)	Возраст (ESD)
Iizuka	2009	Япония	ретроспективное	127	83	43	31±17	39±20	66±12 (32–91)	69±12 (34–86)
Saito	2009	Япония	ретроспективное	373	228	145	28 ± 8	37 ± 14	64 ± 4	64 ± 11
Toyonaga	2009	Япония	ретроспективное	492	24	468	20(13–34)	30(6–158)	нд	нд
Lee	2011	Корея	проспективное	454	140	314	21,7 ± 3,5 (20–40)	28,9 ± 12,7	63 (23–90)	61 (25–85)
Tajika	2011	Япония	ретроспективное	189	104	85	31,6± 9,0	25,5± 6,8	59,9±10,6	64,3± 9,2
Terasaki	2011	Япония	ретроспективное	125	69	56	37,4 ± 17,7 (20–100)	42,1 ± 17,1 (20–100)	69,4 ± 11,1 (39–92)	65,0 ± 10,5 (42–86)
Kobayashi	2012	Япония	случай-контроль	84	56	28	25(9,0)	27,1 (10,1)	65,1(9,7)	65,9 (9,9)
Yang	2017	Корея, США	ретроспективное	136	34	102	22,3±3,9	22,9±2,4	61,6±8,0	62,2±10,1

Таблица 2 – Характеристика исследований, вошедших в систематический обзор литературы и метаанализ

Таблица 3 – Характеристика исследований, вошедших в систематический обзор литературы и метаанализ (продолжение)

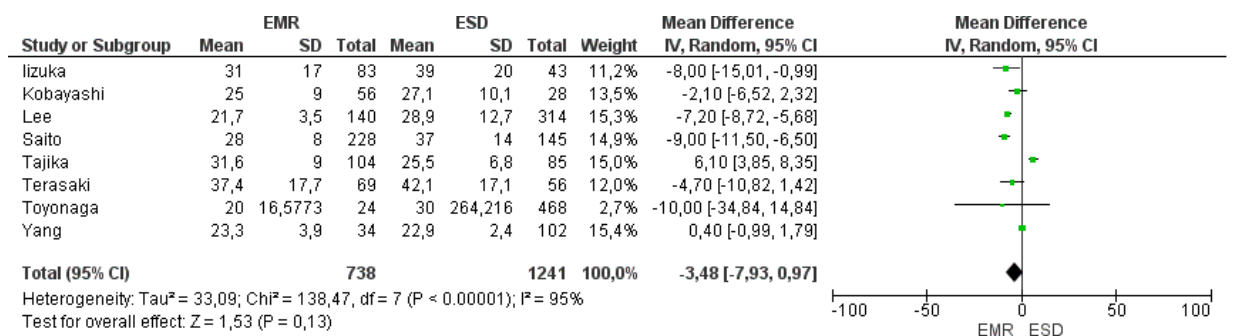
Автор	Отношение М/Ж (EMR)	Отношение М/Ж (ESD)	Продолжительность операции, мин (EMR)	Продолжительность операции, мин (ESD)	En bloc резекция (EMR)	En bloc резекция ESD	R0 резекция (EMR)	R0 резекция (ESD)	Адено карциномы (EMR)	Адено карциномы (ESD)
Iizuka	нд	нд	110±74 (30–360)	нд	45	23	31	22	33	24
Saito	нд	нд	29 ± 25 (3–120)	108 ± 7 (15–360)	74	122	нд	нд	нд	нд
Toyonaga	нд	нд	19 (3–35)	60(11–335)	20	468	нд	нд	5	307
Lee	нд	нд	нд	54,73 ± 40,9	60	291	46	275	22	119
Tajika	61/39	49/36	29,4±26,1(3–115)	87,2 ± 49,7 (19–256)	71	50	нд	нд	23	54
Terasaki	59/49	38/23	нд	85 (30–360)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Kobayashi	25/31	19/9	11(2–280)	140(45–400)	21	27	нд	нд	40	20
Yang	нд	нд	12,7±7,0	45,6±30,1	32	102	26	92	нд	нд

Таблица 4 – Характеристика исследований, вошедших в систематический обзор литературы и метаанализ (продолжение)

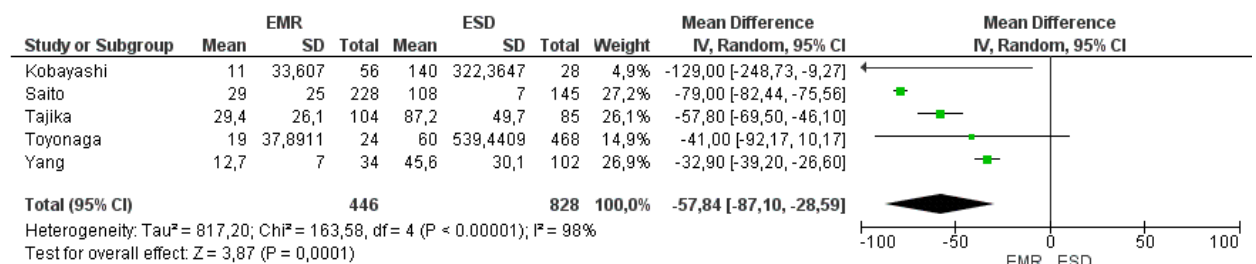
Автор	Отсроченные кровотечения (EMR)	Отсроченные кровотечения (ESD)	Перфорации (EMR)	Перфорации (ESD)	Последующая резекция (EMR)	Последующая резекция (ESD)	Рецидив (EMR)	Рецидив (ESD)	Средний период наблюдения, мес (EMR)	Средний период наблюдения, мес (ESD)
Iizuka	нд	нд	1	8	7	9	нд	нд	нд	нд
Saito	7	2	3	9	Нд	нд	33	3	26 ± 17 (6–68)	20 ± 13 (6–61)
Toyonaga	0	7	0	7	Нд	нд	нд	нд	нд	нд
Lee	0	2	0	25	9	26	29	2	26 (13-41)	17 (10-23)
Tajika	3	2	0	5	Нд	нд	16	1	53,8 ±44,6 (3–191)	14,3±13,4 (3–53)
Terasaki	5	7	1	0	1	5	1	0	нд	нд
Kobayashi	1	2	0	3	Нд	нд	12	0	19,8 (6,4–45)	38 (2,8–112)
Yang	1	1	2	3	Нд	нд	нд	нд	нд	нд

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 12А).

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 12 В).



**A**



**B**

Рисунок 12. Древоподобный график метаанализа размеров опухолей (А) и продолжительность оперативных вмешательств (В)

При сравнении основного показателя правильности 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 13).

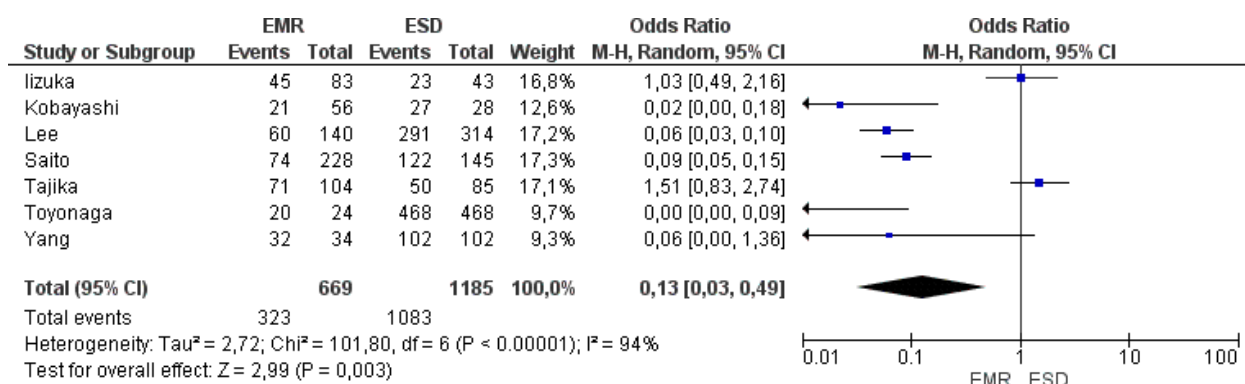


Рисунок 13. Древоподобный график метаанализа частоты en bloc резекций

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 14).

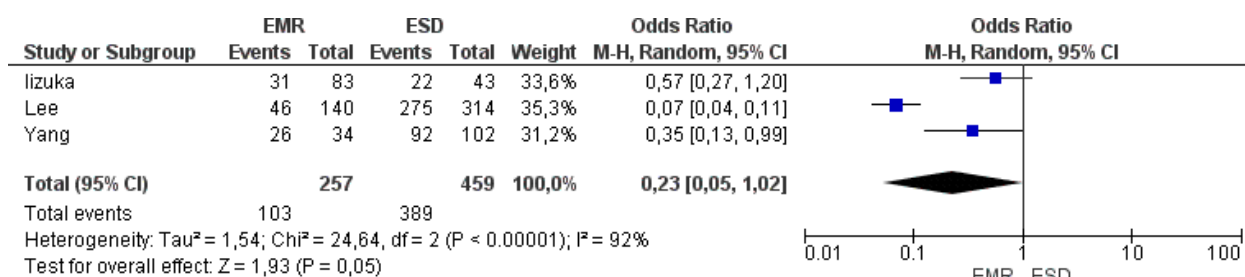
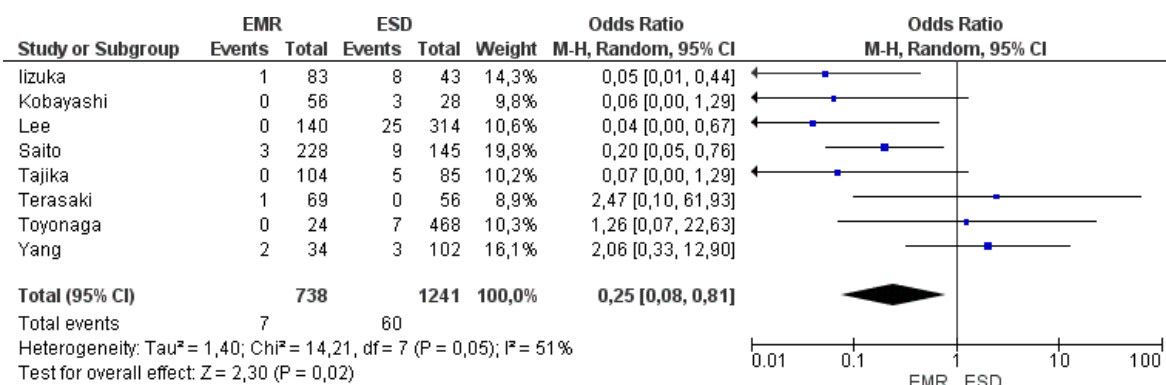
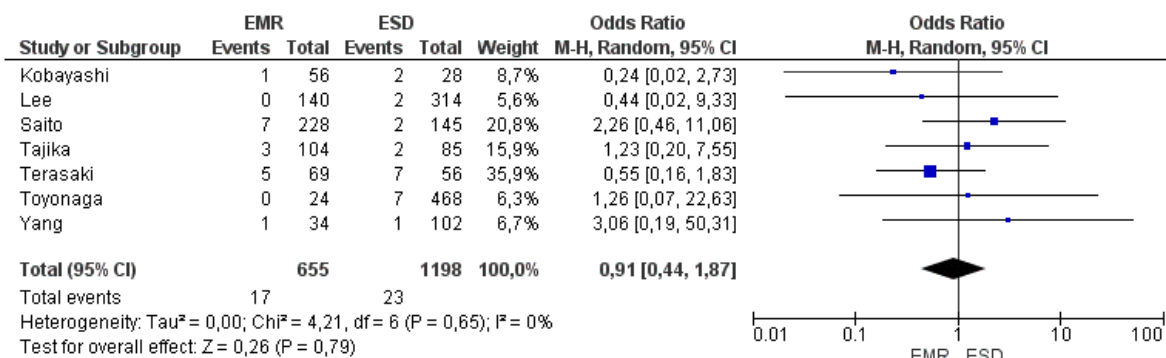


Рисунок 14. Древоподобный график метаанализа частоты R0 резекций

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 15В).



A



B

Рисунок 15. 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 хирургии «спасения» (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 16).

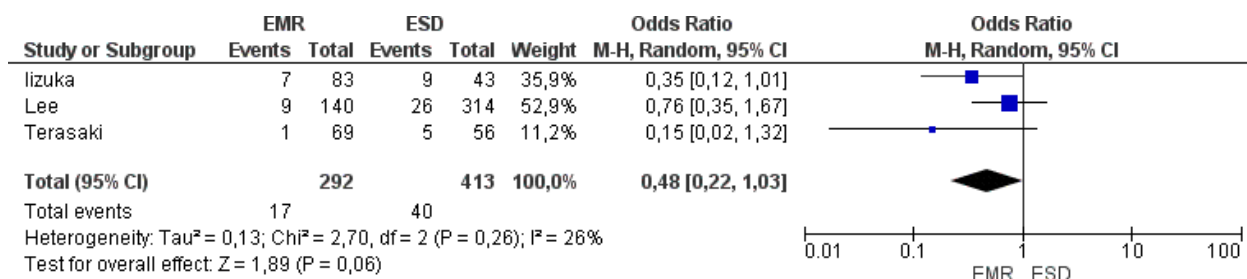


Рисунок 16. Древоподобный график метаанализа частоты последующих операций для достижения онкологической адекватности

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 17).

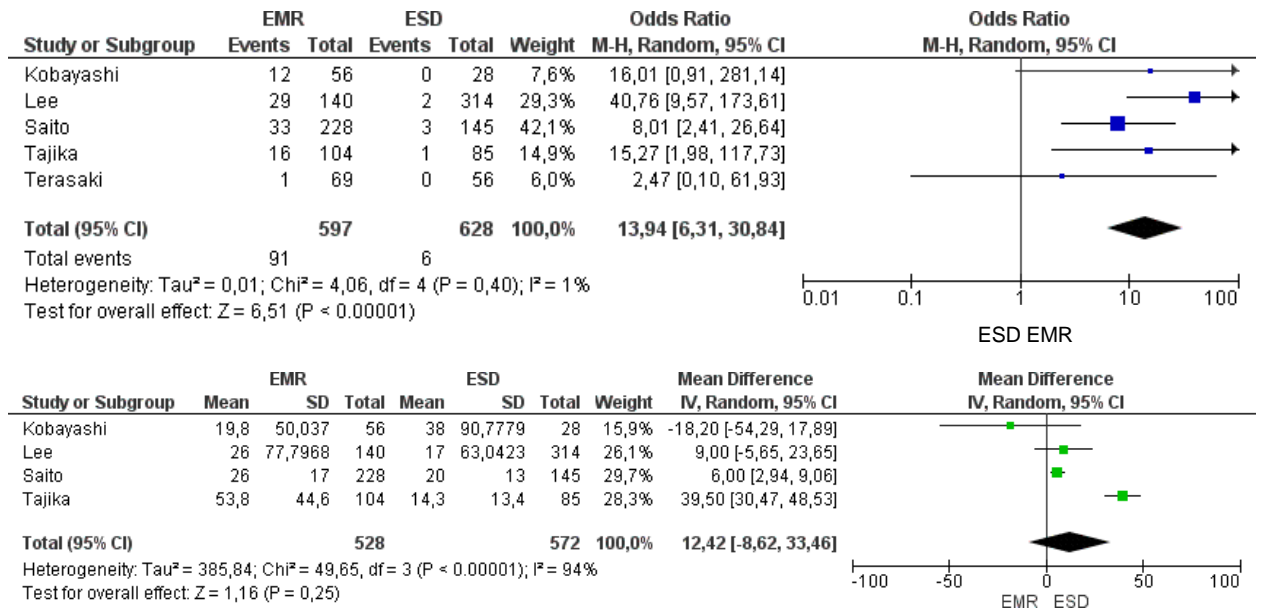


Рисунок 17. Древоподобный график метаанализа частоты рецидивов (сверху) и среднего периода наблюдения (снизу).

По результатам проведенного нами метаанализа шанс удаления опухоли единым блоком при выполнении ESD в 6 раз больше, по сравнению с EMR (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,03-0,49;  $p=0,003$ ). Частота R0 резекций оценивалась лишь в трех исследованиях, включенных в метаанализ, однако, она также была статистически значимо выше при выполнении ESD (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,05-1,02;  $p=0,05$ ). Таким образом, закономерными являются результаты частоты местного рецидивирования, которая в 13 раз выше при мукозэктомии, чем при ESD (ОШ 13,94; 95% ДИ 6,3-30,8;  $p=0,00001$ ).

Несмотря на большую оправданность ESD с точки зрения радикальности операции, имеются другие также немаловажные показатели качества оперативного лечения, выгодно отличающие технику EMR. Так, продолжительность оперативного вмешательства при выполнении мукозэктомии статистически значимо меньше на 57 минут, чем при удалении опухолей методом ESD (95% ДИ -87-(-28);  $p=0,0001$ ). Частота отсроченных кровотечений статистически значимо не различалась между группами (0,91 95% ДИ 0,44-1,87;  $p=0,79$ ), однако при выполнении ESD риск перфорации стенки ободочной кишки в 4 раза выше, чем при EMR (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,08-0,81;  $p=0,02$ ).

Аналогичным образом, проведенный в 2016 году метаанализ Ceglie A. и соавт. показал, что частота резекций en-bloc при помощи мукозэктомии (62,8%), значимо ниже чем при диссекции в подслизистом слое (90,5%) (ОШ = 0,18;  $p < 0,0001$ ; 95% CI 0,16–0,2), что напрямую влияет на частоту рецидивов (ОШ = 8,19; 95% ДИ: 6,2–10,9;  $p < 0,0001$ ). В процессе исследования, авторы также отмечали повышенную частоту осложнений в группе ESD, чем в группе EMR ( $p < 0,0001$ , ОШ = 0,19, 95% ДИ 0,15–0,24) [42].

Результаты нашего исследования также коррелируют с метаанализом Zhao H. и соавт., объединившим результаты 12 ретроспективных исследований на английском и китайских языках. Согласно полученным данным частота резекции единым блоком при ESD составила 95%, и была значимо выше, чем при EMR - 42,8%, (ОШ = 0,07; 95%ДИ: 0,02 - 0,07,  $p < 0,00001$ ), что объясняет более высокую частоту рецидивов в группе EMR (15,9% против 0,5%) (ОШ = 23,06; 95% ДИ: 11,11 - 47,85;  $p < 0,00001$ ). Кроме того, были получены достоверные различия в частоте перфораций между EMR и ESD: данное осложнение значимо чаще возникало после диссекции в подслизистом слое – в 2,4% случаев (ОШ = 0,56; 95% ДИ: 0,32 - 0,97;  $p=0,04$ ) [206].

Однако, результаты данного систематического обзора ограничены включением не только полнотекстовых статей, но и кратких резюме, а также

статей на китайском языке, что обуславливает разницу в количестве анализируемых работ. Тем не менее, схожие выводы говорят о воспроизводимости результатов и закономерности формулируемых выводов. Важно также отметить, что авторы не делали поправку на размер образования, что является основным фактором, компрометирующим результаты мукозэктомии. Общим недостатком проведенных метаанализов является отсутствие поправки на размер новообразований. Методика мукозэктомии ограничен размерами эндоскопической петли и не позволяет радикально удалять крупные новообразования ободочной кишки.

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

Таким образом, методика мукозэктомии не позволяет удалять крупные аденомы ободочной кишки единым блоком, что является значимым ограничением. 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.

## **Глава 3. Характеристика клинических наблюдений. Методы исследования.**

### **3.1. Характеристика больных. Дизайн исследования.**

Диссертационная работа основана на результатах обследования, лечения и динамического наблюдения 481 пациента с 565 доброкачественными 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 одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

#### **Критерии включения**

В исследование включались больные с доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки, размерами до 40 мм, включительно, которым была выполнена эндоскопическая мукозэктомия. Группы сравнения включали больных, которым была выполнена полипэктомия через колоноскоп 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-Ір 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 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 5.

Таблица 5 – 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 локализовались в левых отделах ободочной кишки. Локализация новообразований была нами 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 6).

Таблица 6 – параметры подбора группы традиционной полипэктомии

<b>Параметр</b>	<b>Мукозэктомия</b>	<b>Полипэктомия</b>	<b>p</b>
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 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 7).

Таблица 7 – параметры подбора группы диссекции в подслизистом слое

<b>Параметр</b>	<b>Мукозэктомия</b>	<b>Диссекция</b>	<b>p</b>
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 8. Важно отметить, что пациенты, которым были выполнены симультанные эндоскопические вмешательства с применением разных методов исключались из исследования.

Таблица 8 – 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
Всего	481	565

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.

### **3.2. Характеристика 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 бранш биопсийных щипцов, 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.

Для макроскопического описания использовалась Парижская классификация. Фактор латерального роста аденом, который отмечался в 112/260 (43%) случаев основной группы, был нами отдельно проанализирован в качестве фактора риска послеоперационных осложнений или риска фрагментации препарата. Технические сложности выполнения эндоскопических вмешательств дополнительно могли быть обусловлены наличием сходящихся складок – конвергенцией, которая была оценена эндоскопически и отражена в протоколе исследования в 48/260 (18,5%) случаев.

Предварительный забор биопсийного материала для гистологического подтверждения диагноза рутинно не производили, в связи с риском отека/фиброза подслизистой основы, затрудняющего выполнение последующих эндоскопических вмешательств.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивали согласно классификации Clavien-Dindo [46].

### 3.3. Методы исследования.

Все больные (n=481) находились на стационарном лечении в клинических подразделениях ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Минздрава России. Программа предоперационного осмотра и обследования включала сбор анамнеза, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию, колоноскопию, эзофагогастроуденоскопию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и ультразвуковое исследование брюшной полости.

**Физикальное исследование** пациентов включало в себя клинический осмотр, пальпацию периферических лимфатических узлов; перкуссию, пальпацию и аускультацию грудной клетки и живота. Перед выполнением пальцевого исследования прямой кишки производился визуальный осмотр перианальной области, у женщин выполняли вагинальное и при необходимости бимануальное исследование.

**Эндоскопическое исследование.** Видеоэндоскопические методики исследования ЖКТ проводились в отделе эндоскопической диагностики и хирургии (Веселов В.В. - руководитель отдела, доктор медицинских наук, профессор).

Рутинно, всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась гастроскопия для определения патологических изменений верхних отделов ЖКТ, а также выявления сопутствующих заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. При выполнении исследования использована видеоэндоскопическая система Olympus EVIS EXERAII CV-180 с гастроскопами Olympus GIF-Q180 и Olympus GIF-Q150 (Япония). Исследование проводилось натощак, под местной анестезией путём орошения глоточного кольца 10%-м раствором лидокаина.

Видеогастроскоп проводили в пищевод, затем в желудок и двенадцатиперстную кишку. Производили тщательный осмотр стенок, слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Для

полноценного осмотра слизистой оболочки производили расправление её складок путем инфуляции воздуха и аспирации остаточного содержимого.

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена диагностическая колоноскопия до купола слепой кишки, дополненная осмотром 10-15см терминального отдела подвздошной кишки. В случае предшествующей колоноскопии, выполненной в другой клинике, колоноскопию повторяли в условиях эндоскопического отдела ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Видеоколоноскопию выполняли по методике ротационного введения, при которой наряду с поступательным проведением колоноскопу придавали еще и вращательные движения. В случаях, когда сложно было избежать формирования петель - при удлинённых, петлистых или избыточно подвижных отделах ободочной кишки, использовалась методика сегментарного присборивания. Для фиксации и удержания «собранных» петель применялось ручное пособие через переднюю брюшную стенку, что предотвращало их повторное образование. Тщательный осмотр слизистой оболочки выполнялся при извлечении эндоскопа. Остаточное кишечное содержимое и промывные воды аспирировали, при необходимости отмывали слизистую направленной струей воды с разведенным в ней пеногасителем.

Колоноскопию выполняли при помощи видеоэндоскопических систем EVIS EXERA III («Olympus», Япония), оснащенных обычными колоноскопами (CF-N190L), колоноскопами экспертного класса (CF-HQ190L) и педиатрическими колоноскопами PCF-N180AL. Также использовались видеоэндоскопические системы Pentax – EPK-i7000 с обычными колоноскопами (EC-38i10L), колоноскопами с оптическим увеличением (EC-3890LZi), педиатрическими колоноскопами (EC-34i10L, EC-3490TLi). Отмывание слизистой оболочки производили при помощи водяной помпы OlympusAFU-100 или встроенной в электрохирургический блок ERBE 300D водяной помпы EIP2.

**Рентгенологическое исследование** выполняли в отделе рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» (руководитель отдела – доктор медицинских наук И.В. Зароднюк). Всем пациентам выполняли рентгенографию грудной клетки в прямой проекции для выявления сопутствующих заболеваний и исключения очаговых поражений легких при злокачественных опухолях. Исследование проводилось на аппарате Arelem DX-90.

**Ультразвуковое исследование** выполняли в отделе ультразвуковой диагностики ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» (руководитель отдела — кандидат медицинских наук Ю.Л. Трубачева).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполняли на ультразвуковом аппарате Philips U 22 (Нидерланды) при помощи датчика с частотой 2,5-6,5 МГц. Исследование проводили натощак с хорошо наполненным мочевым пузырем. Оценивали состояние печени, внутренних половых органов, мочевого пузыря и наличие увеличенных лимфатических узлов по ходу крупных кровеносных сосудов.

**Патоморфологическое исследование** предоперационных биоптатов и удаленных операционных препаратов выполняли в лаборатории патоморфологии ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» МЗ РФ (руководитель лаборатории – кандидат медицинских наук О.А. Майновская). При морфологическом исследовании оценивали целостность препарата, вид и размер опухоли, наличие и ширину резецированной слизистой по периферии, маркировали края резекции. Затем препарат фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 12-24 часов. Фиксированный препарат исследовали тотально на серийных параллельных срезах толщиной 2-3мм, гистологическая обработка которых осуществлялась по стандартной проводке в вакуумном гистопроцессоре Leica ASP6025.

Обработанный материал заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 2 мкм. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. При необходимости подтверждения наличия инвазии в подслизистый слой и

лимфоваскулярной инвазии, срезы дополнительно окрашивались иммуногистохимическим методом с антителами к десмину, CD34, D2-40. Гистологический тип опухоли и степень дисплазии определяли в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЖКТ (2010). Малигнизацию аденомы определяли при наличии структур аденокарциномы с инвазией в подслизистый слой с оценкой глубины и ширины инвазивного компонента опухоли, измеряемых в мкм (по классификации Ueno H.). Оценку краев резекции проводили в соответствии с рекомендациями ESGE (2015).

Периферический/горизонтальный край резекции расценивался как интактный, если расстояние от опухоли до края резекции слизистой составляло не менее 1 мм. Глубокий (вертикальный край резекции) оценивался в случаях малигнизированных аденом и расценивался как интактный, если расстояние от инвазивных структур опухоли до края резекции было не менее 1мм. Опухоль считалась радикально удаленной (R0) если была удалена единым блоком (без фрагментации) с интактными краями резекции.

**Лабораторные исследования** выполнялись в отделе изучения клинико-биохимических исследований с клинико-диагностической лабораторией (руководитель отдела – Каменева А.В.). Они включали подсчет элементов крови и определения содержания гемоглобина крови с помощью аппарата KONDENMEK-7222K (Япония). Обязательным было определение альбумина и уровня общего белка, прямого и непрямого билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аминотрансферазы АЛТ и АСТ. Для этого использовали аппарат Synchron CX5 PRO Beckman Coulter (США). Ионограмму, гемостазиограмму и тромбоэластиограмму определяли на аппаратах Na/KA nalyser Medica Easylyte (США) и Sysmex CA 500 (Япония).

### **3.4 План динамического наблюдения**

После окончания лечения и, соответственно, после выписки из стационара всем больным была рекомендована динамическая колоноскопия в условиях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава



России. В течение первого года после операции больным с аденомами контрольный осмотр рекомендовали каждые 6 месяцев. По истечении одного года контрольное исследование рекомендовали проводить ежегодно.

### **3.5 Статистическая обработка результатов исследования**

Первичные данные о больных были внесены в электронную таблицу Microsoft Excel 2018 для Windows 10. При нормальном распределении вариационного ряда количественные параметры описывали при помощи средних величин и стандартного отклонения. При ненормальном распределении вариационного ряда использовались медианы и его крайние значения. Для сравнения средних величин был применен непарный t-тест с поправкой Стьюдента для малых выборок. Для сравнения медиан использовали тест Манна-Уитни. Различия в дихотомических величинах оценивали с помощью точного двустороннего теста Фишера или  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для оценки факторов риска, отношение шансов (ОШ) определяли при помощи четырехпольных таблиц с 95% доверительным интервалом. Кривые выживаемости строили с помощью метода Каплан-Майера, сравнение проводили методом log-rank. Многофакторный анализ с логистической регрессией проводили для исключения взаимозависимых факторов. Оценку уровня логистической регрессии проводили по значению  $\chi^2$  и стандартизированному коэффициенту. По уравнению логистической регрессии была построена номограмма для определения рисков рецидива после мукозэктомии. Определение точек отсечки (Cut-off point) для количественных параметров проводили при помощи ROC-анализа с построением ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic) и определением критерия Йодена. Результаты признавались значимыми при площади под ROC-кривой составляющей не менее 0,5. Статистический анализ проводили при помощи программного обеспечения SPSS 23.0 для Windows (SPSS Inc., USA). Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Глава 4. Технические особенности выполнения эндоскопических вмешательств на ободочной кишке

### Подготовка пациента к операции

Один из факторов успешного выполнения операции является подготовка кишки. В зависимости от операционного плана пациентам рекомендовалась соответствующая одно- или двух этапная подготовка.

Одноэтапная подготовка, то есть соблюдение бесшлаковой диеты 2 дня и прием препарата подготовки накануне операции, была проведена у 256/481 (53,2%) пациентов. Качество подготовки нами оценивалась при помощи Бостонской шкалы, предусматривающей 9 бальную оценку, где 9 - это лучший результат, которой состоит из суммы оценок сегментов ободочной кишки. По этой шкале выделяют 3 сегмента ободочной кишки: левые - прямая, сигмовидная и нисходящая кишка; поперечная ободочная кишка и изгибы; правые отделы - восходящая и слепая кишка. Каждый сегмент оценивается от 0 до 3 баллов. Где 0 - сегмент не готов, слизистая оболочка не доступна осмотру (все проксимальные сегменты получают 0 баллов); 1 – отдел частично доступен осмотру, слизистая оболочка закрыта каловыми массами, непрозрачной жидкостью, пеной; 2 – незначительные остатки промывных вод, пены, которые легко могут быть аспирированы; 3 - сухая, чистая кишка.



Рисунок 18 - Бостонская шкала подготовки (слева-направо) неудовлетворительная, удовлетворительная и хорошая подготовка).

Оставшаяся часть пациентов 225/481 (46,8%) готовилась по методике двухэтапной подготовки, то есть соблюдение бесшлаковой диеты 2 дня, прием препарата подготовки накануне (1 порция) и в день операции (2 порция) рано утром, причем последний прием жидкости был за 3 часа до начала операции.

#### 4.1 Техника выполнения мукозэктомии

При проведении эндоскопического вмешательства на начальном этапе необходимо отмыть новообразование от наложений слизи и фрагментов кишечного содержимого с последующей полной аспирацией жидкости. Далее установить аппарат в положение, когда полностью визуализируется новообразование и наиболее удобно использовать инструменты.

Следующим, наиболее важным этапом проведения операции является правильный лифтинг новообразования, то есть его подъем над плоскостью кишечной стенки, путем введения в подслизистый слой окрашенной жидкости.

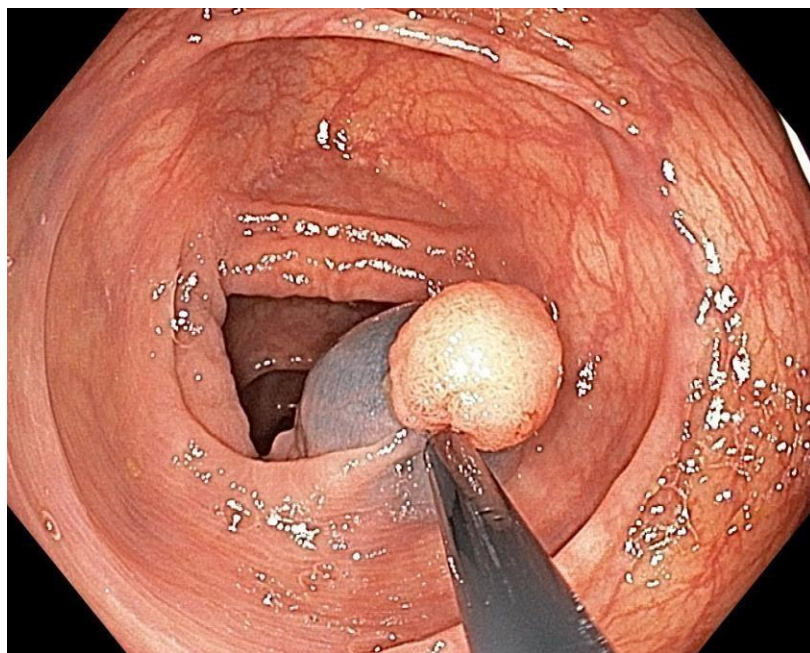


Рисунок 19 – создание жидкостной подушки путем инъекции раствора в подслизистую основу

Залог успешной мукозэктомии – создание жидкостной подушки, для отделения новообразования от подлежащих слоев путем инъекции в подслизистую основу. Инъекционная игла проводится в подслизистую оболочку по краю полипа. Игла должна проводиться под углом 30 градусов и войти в основание полипа почти тангенциально к окружающей слизистой оболочке. Атака иглы под прямым углом приводит к проникновению в стенку ободочной кишки и введению вещества в брюшную полость. Рекомендуется плавная инъекция жидкости ассистентом, так как слишком большая и быстрая инъекция создаст большой подслизистый пузырь и полип не сможет подняться в удобное для удаления положение. В отдельных случаях может потребоваться несколько инъекций. Если полип не поднимается (отсутствие лифтинга), это может быть признаком инвазии опухоли в подслизистую основу.

Объем вводимого раствора варьируется в зависимости от размера основания новообразования, а также от возможности его полной, адекватной визуализации. Инъекция должна распространяться на расстояние не менее 1см от края образования. В случае необходимости, при отсутствии возможности удаления новообразования единым блоком, следует дополнительно повторить подслизистую инъекцию.

При проведении инъекции в подслизистый слой важно определить наиболее неудобный для визуализации и удаления край новообразования и начинать лифтинг именно с этого участка. Если неоплазия расположена на ровном, одинаково доступном участке кишки, лифтинг производится сначала в проксимальной части новообразования, а потом инъецируются более дистальные участки до полного равномерного подъема его над кишечной стенкой.

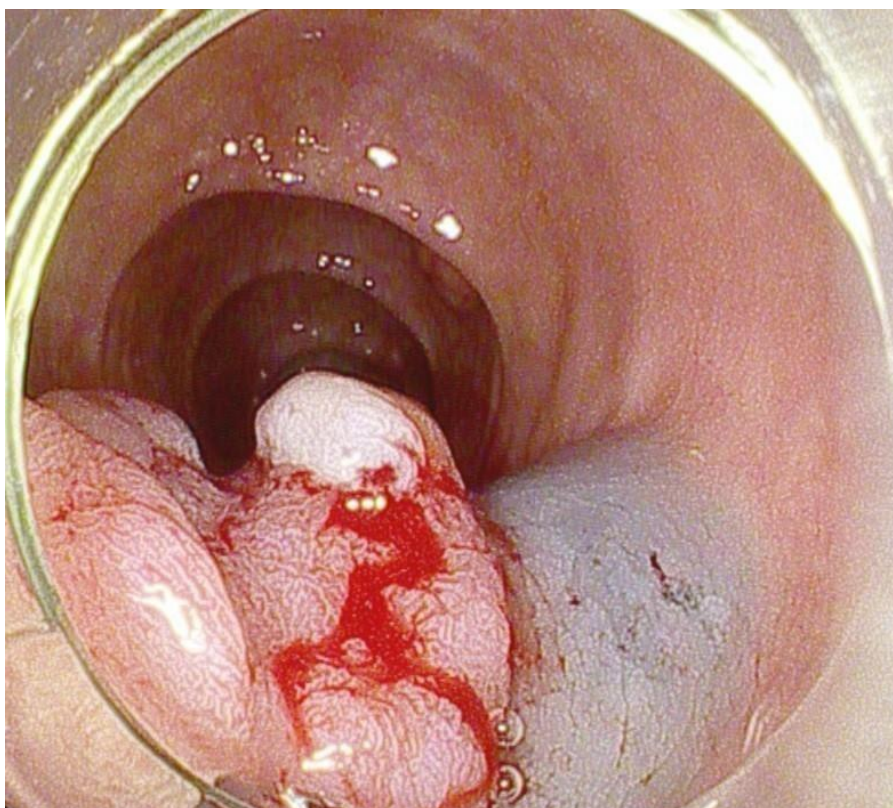


Рисунок 20 – отсутствие лифтинга при проведении подслизистой инъекции

В случае неравномерного лифтинга, а это возможно в случае фиброза в подслизистом слое, необходима повторная инъекция через другой прокол. При последующем отсутствии лифтинга следует отказаться от эндоскопического вмешательства из-за высокой степени вероятности малигнизации новообразования и его инвазии в более глубокие слои кишечной стенки. Также при отсутствии лифтинга высока вероятность перфорации кишечной стенки при продолжении эндоскопической операции.

После адекватно проведенной инъекции в подслизистый слой и оценки размера основания образования выбирается эндоскопическая петля соответствующего диаметра для возможного удаления новообразования единым блоком или для удаления максимально крупного и неудобного для удаления фрагмента. Выбранная для данной операции петля набрасывается на образование и затягивается на его основании с небольшим захватом неизменной слизистой оболочки для резекции слизистой оболочки в пределах здоровой ткани. Далее вместе с затягиванием петли производится

подача тока в различных режимах резки и коагуляции в зависимости от вида и размера новообразования, а также в зависимости от используемого электрохирургического блока. При невозможности удалить образование единым блоком применяется методика фрагментации с повторной инъекцией и многократной петлевой электрорезекцией.

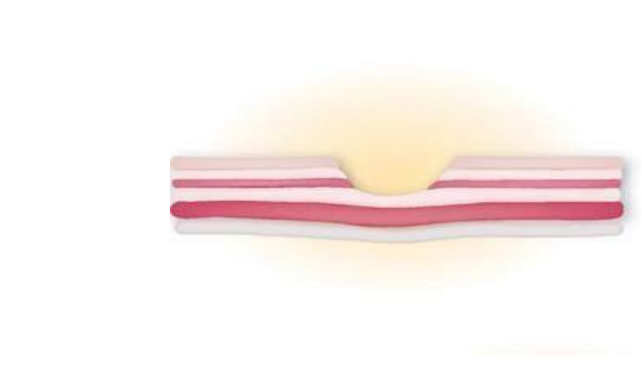
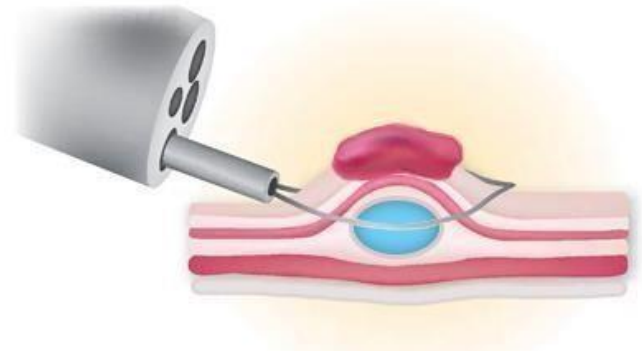
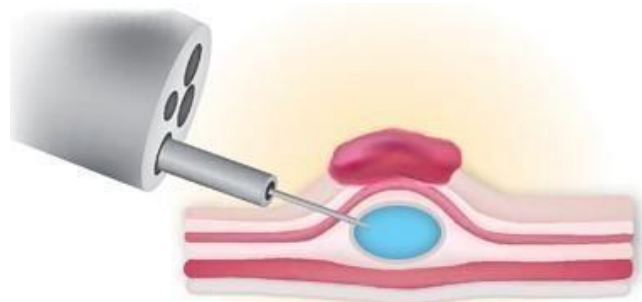
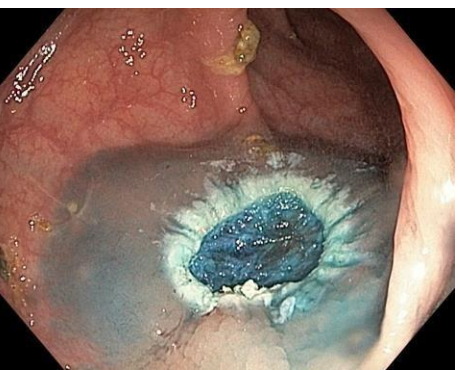
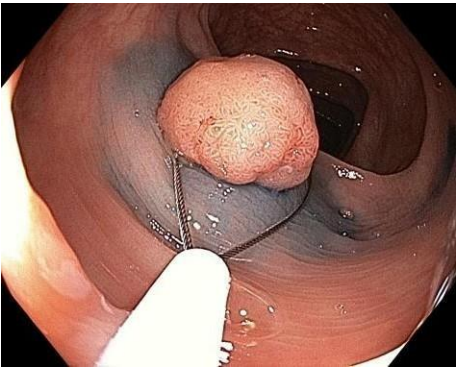
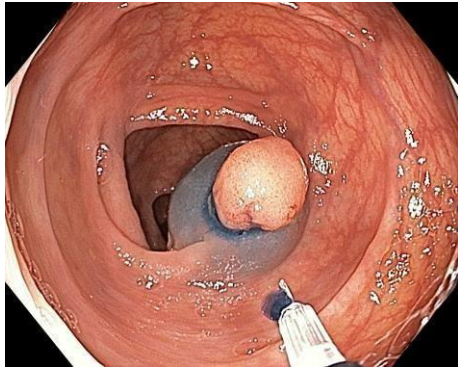


Рисунок 21 – Мукозэктомия, этапы выполнения и непосредственная схема

В случае отсутствия импульсного режима, как у блока ERBE VIO 300D, предпочтительнее начало удаления проводить в режиме коагуляции, а окончание – в режиме резки. Это приводит к хорошему гемостатическому эффекту и отсутствию ожога глубоких слоев кишечной стенки в области центра основания новообразования.

Следующим этапом операции является контроль радикальности удаления новообразования, контроль гемостаза и извлечение удаленного препарата для морфологического исследования.

Во время кровотечения или при выявлении опасных для кровотечения сосудов в краях послеоперационной раны производится их коагуляция. Если неэффективна электрокоагуляция – используются эндоклипсы.

При отсроченных кровотечениях применяется клипирование, а также орошение места операции гемостатическими препаратами.

В конце оперативного вмешательства в зависимости от диаметра дефекта, его формы, глубины и состояния краев послеоперационной раны принимается решение о полном клипировании слизистой оболочки и подслизистого слоя или о завершении манипуляции без эндоскопического закрытия дефекта.

После проведенного эндоскопического вмешательства и контроля гемостаза удаленное новообразование при помощи эндоскопической петли или эндокорзины извлекается для морфологического исследования, если удаление проводится методом фрагментации, то все фрагменты извлекаются эндоскопической петлей или, при малом размере фрагментов, через биопсийный канал аспирируется в ловушку.

## 4.2 Техника выполнения классической полипэктомии

На первом этапе проведения полипэктомии аналогичным образом выполняется отмывание слизи, фрагментов кишечного содержимого и аспирация остаточной жидкости из просвета кишки.

Далее аппарат ставится в наиболее удобное положение для проведения операции и полной визуализации новообразования.

На образование накидывается диатермическая петля с дополнительной проверкой радикального захвата. Удаление производится многожильной электропетлём в режиме коагуляции или в комбинированном импульсном режиме. Если невозможно удаление неоплазии единым блоком, выполняется несколько захватов ткани новообразования петлей до полного его удаления.

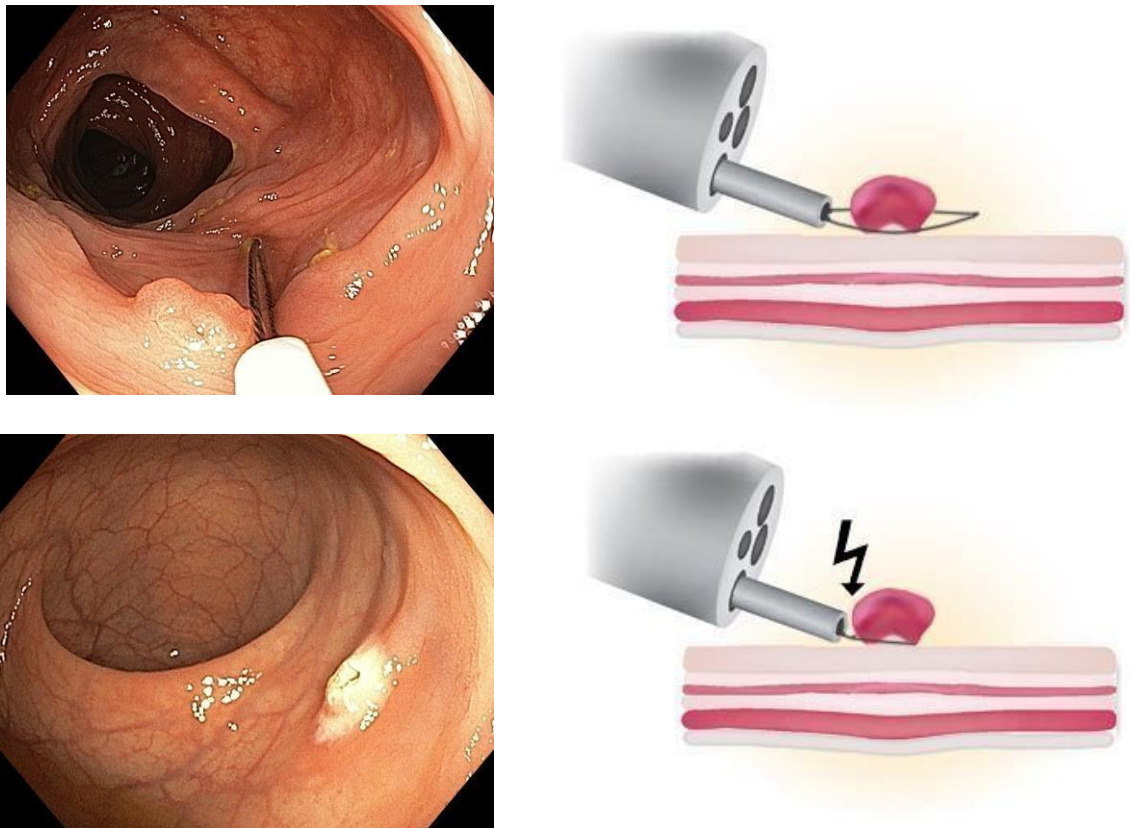


Рисунок 22 – традиционная полипэктомия – интраоперационные фотографии и непосредственная схема



При возможном послеоперационном кровотечении производится клипирование или термическая обработка основания гемостатическими щипцами.

В конце операции выполняется извлечение удаленного образования целиком или всех его кусков при фрагментации для гистологического исследования.

#### 4.3. Техника диссекции в подслизистом слое

Для успешного проведения операции эндоскоп устанавливается в кишке в удобном положении для максимальной визуализации новообразования, производится отмывание образования и прилегающей к нему слизистой оболочки от слизи и примесей кишечного содержимого, полностью аспирируется жидкость.

В подслизистый слой при помощи инъекционной иглы вводится раствор гиалуроновой кислоты или гелофузин подкрашенные раствором индигокармина. Введение раствора производится до полного подъема новообразования и части слизистой оболочки вокруг него более, чем на 1 см.

Следующим этапом производится окаймляющий разрез слизистой оболочки в пределах здоровой ткани на расстоянии 0,7 см и более от неоплазии (Рисунок 23).

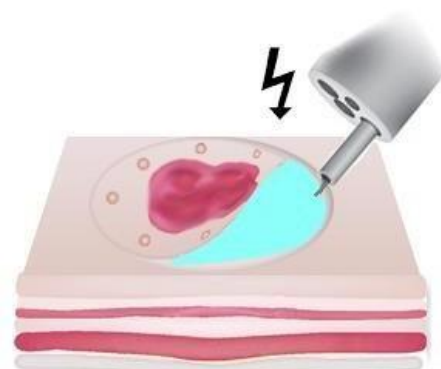


Рисунок 23 – окаймляющий разрез слизистой – интраоперационная фотография и непосредственная схема

В ряде случаев предварительно производится разметка вокруг новообразования путем точечного прожигания слизистой оболочки эндоножом в режиме коагуляции. Окаймляющий разрез производится либо циркулярно, либо чаще всего полукругло, начиная от дистального края образования. Частичный разрез выполняется для сохранения натяжения оставшейся вокруг образования слизистой оболочки. Это позволяет сохранить ориентиры и предотвратить сворачивание слизистой. Хорошая визуализация всего операционного поля при работе в подслизистом слое предотвращает различные осложнения. Формирование правильного слизистого лоскута и адекватное проникновение в подслизистый слой при создании окаймляющего разреза является наиболее важной частью проведения диссекции. В работе эндоножом в подслизистом слое также применяется режим коагуляции.

Сформированный лоскут приподнимается и начинается вскрытие подслизистого слоя с одновременной коагуляцией сосудов при помощи гемостатических щипцов.

Далее выполняется непосредственно диссекция в подслизистом слое, манипуляция производится в подслизистом слое электроножом в режиме коагуляции, выполняется периодическое повторное введение необходимого для адекватного лифтинга раствора и контроль гемостаза (Рисунок 24).

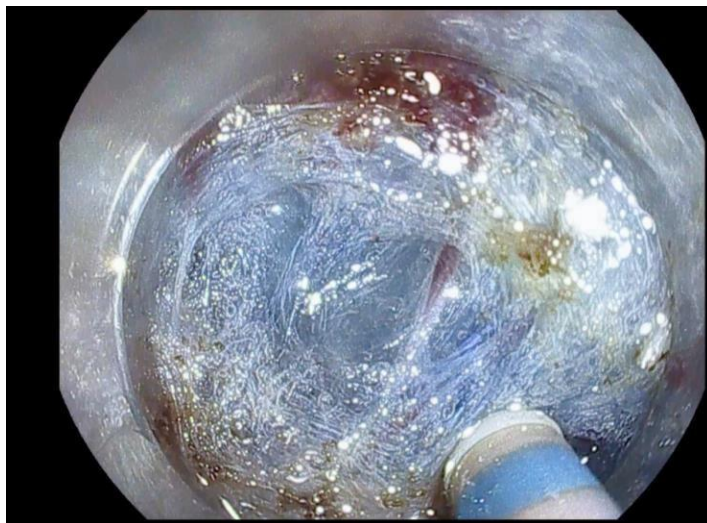


Рисунок 24 – интраоперационная фотография – диссекция в подслизистом слое

Финальным этапом диссекции является обработка краёв и ложа послеоперационного дефекта с использованием гемостатических щипцов или эндоклипс (Рисунок 25).

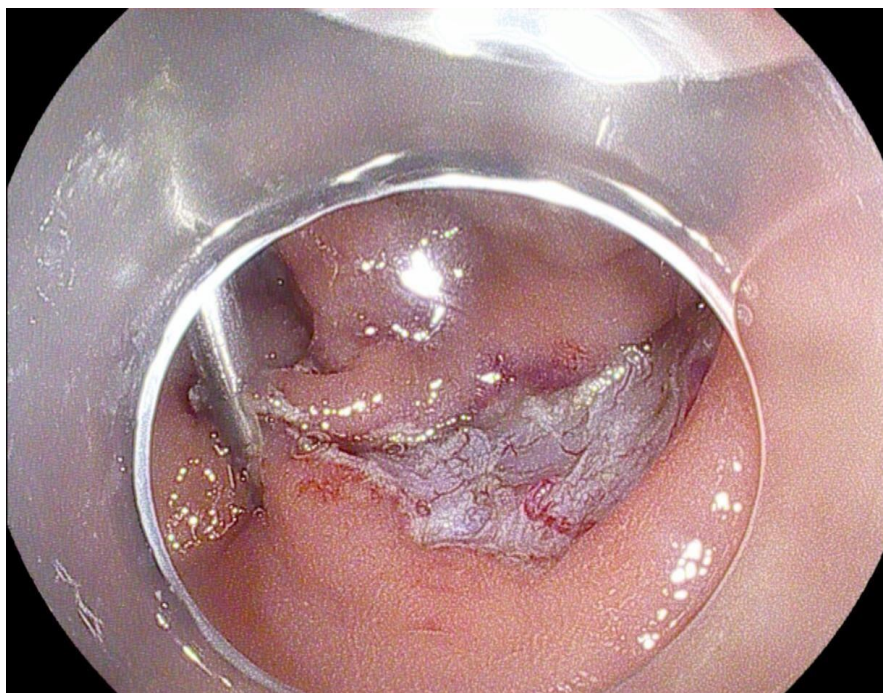


Рисунок 25 – интраоперационная фотография – обработка ложа опухоли

В обычной практике после проведения диссекции послеоперационный дефект полностью не закрывается (не клипируется). В ряде случаев выполняется последовательное ушивание дефекта эндоклипсами от краев к центру, особенно в случае подозрения на перфорацию или излишне глубокое проникновение в сторону мышечного слоя кишки.

Операция заканчивается извлечением удаленного единым блоком новообразования для гистологического исследования.

После проведения операции извлеченный препарат растягивается иглами на пенопластовой пластине (Рисунок 26). Производится оценка границ резекции, измерение размеров новообразования и его фото фиксация.

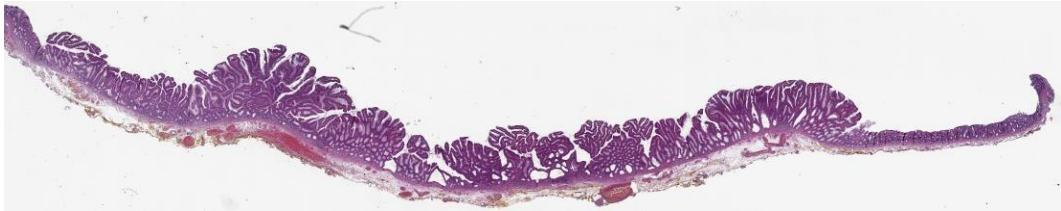
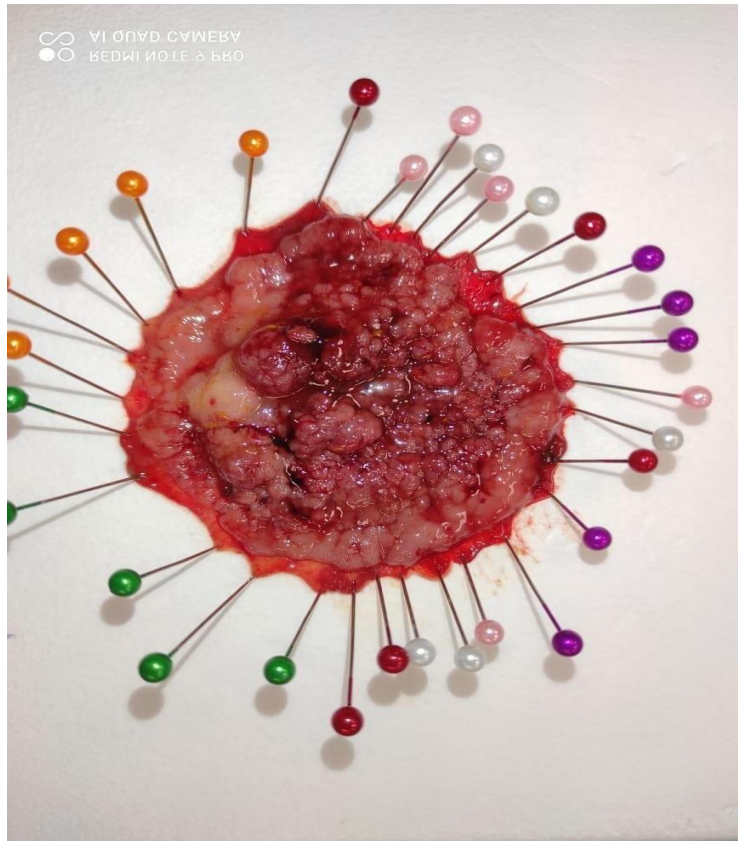


Рисунок 26 – сверху: макропрепарат опухоли, удаленной методикой эндоскопической диссекции в подслизистом слое – латерально стелящаяся аденома сигмовидной кишки. Снизу: микроскопически - тубулярно-ворсинчатая аденома с тяжелой дисплазией эпителия (увеличение 10х).

## Глава 5. Непосредственные результаты мукозэктомии

В рамках диссертационной работы анализу подвергнуты результаты лечения 207 пациентов с 260 доброкачественными новообразованиями ободочной кишки, которым была выполнена мукозэктомия.

Медианное время выполнения мукозэктомии 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.

С целью определения влияния размера новообразования на время выполнения операции нами был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена. Согласно полученным данным время мукозэктомии не зависит от размеров новообразований ( $r = 0,2$ ,  $p = 0,001$ ). Таким образом, можно сделать вывод, что время непосредственного вмешательства (мукозэктомии) занимает меньшую часть процедуры и, мало зависит от размеров новообразования, поскольку при относительно крупных (>25мм) новообразованиях возрастает риск их фрагментации, что сказывается на качестве операционного препарата, но не влияет на время вмешательства.

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.

### 5.1. Анализ послеоперационных осложнений после мукозэктомии

Летальных исходов после мукозэктомии не было. Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней возникли у 13/207 (6,3%) пациентов.

Наиболее частое послеоперационное осложнение, возникающее после мукозэктомии – постполипэктомический синдром, который возникает вследствие трансмурального ожога, который может сопровождаться гипертермией и требует назначения внутрипросветных или системных антибактериальных препаратов. Локальная воспалительная реакция с гипертермией с последующим назначением антибактериальных препаратов возникла у 9 пациентов после мукозэктомии (4,3%).

Еще у 4х пациентов (1,9%) после операции возникло кровотечение, потребовавшее повторного эндоскопического вмешательства. При этом в двух случаях несмотря на наличие сгустков крови в просвете кишки, признаков продолжающегося кровотечения не отмечено. У остальных двух пациентов кровотечение было остановлено при помощи наложения эндоклипс. Характер и структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 10. 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 10 – характеристика послеоперационных осложнений мукозэктомии

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

## 5.2. Факторы риска послеоперационных осложнений

Учитывая, что риски послеоперационных осложнений складываются независимо для каждого новообразования, расчет рисков производился по каждому отдельному полипу ( $n=260$ ).

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 стелящимися 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 11).

Таблица 11 - Факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений после мукозэктомии (унивариантный анализ).

<b>Фактор</b>	<b>ОШ</b>	<b>95%ДИ</b>	<b>р</b>
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 12). 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 12 – факторы, влияющие на развитие постполипэктомического синдрома после мукозэктомии (унивариантный анализ)

<b>Фактор</b>	<b>ОШ</b>	<b>95%ДИ</b>	<b>р</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 эндоскопическая классификация 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.

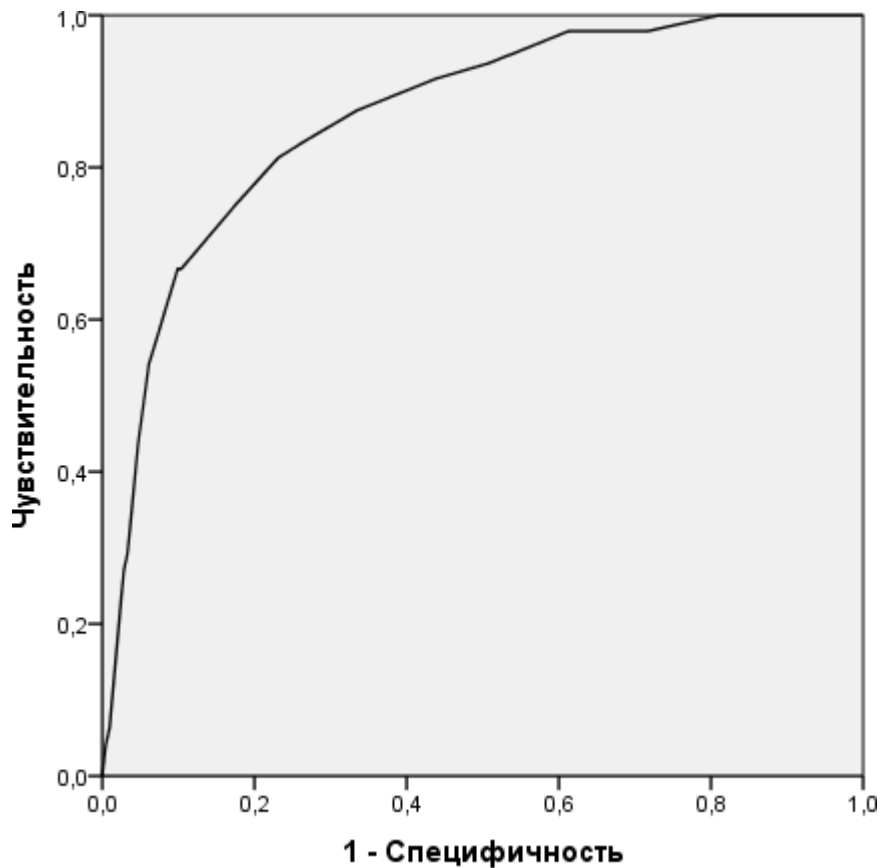
Таким образом, мукозэктомия – безопасная методика с низкой частотой осложнений, которые практически всегда могут быть купированы консервативно или, в крайних случаях, малоинвазивными методами. Отсутствие модифицируемых факторов риска, на которые, при этом, возможно повлиять, связано, скорее всего, с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

### **5.3. 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 27).

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.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 27 – ROC кривая зависимости частоты фрагментации от размеров опухоли при мукозэктомии. Площадь под кривой = 0,866.

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 13).

Таблица 13 – 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

Недостаток настоящего исследования – его ретроспективный характер, но важно понимать, что проспективный и рандомизированный дизайн исследования в данном случае невозможен в соответствии с требованиями GCP в виду этических ограничений. Это обусловлено, очевидно более высокой частотой фрагментации новообразований, размеры которых превышают 25 мм.

Таким образом, вероятность фрагментации при новообразованиях более 25 м, возрастает значительно (ОШ = 18,1; 95% ДИ = 8,5-38,5). Это обусловлено ограничениями методики в виде размеров петли и единовременной визуализацией всего новообразования. 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. В данном контексте показателен следующий пример.

Больная Б. 89 лет, ИБ №1898, находилась на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в феврале 2018г. Пациентка обратилась в консультативную поликлинику с

жалобами на выделение алой крови при дефекации. При первичном визите к колопроктологу был установлен диагноз геморрой 2 степени, однако, учитывая неспецифичность жалоб пациентке была рекомендована колоноскопия. При колоноскопии в сигмовидной кишке определяется стелящееся новообразование до 3,5 см в Д, JNET 2В. При гистологическом исследовании биоптата опухоли – фрагменты тубулярной аденомы. Важно отметить, что у пациентки имели место сразу несколько сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, выраженный атеросклероз и постоянная форма мерцательной аритмии. Учитывая высокий анестезиологический риск пациентке было рекомендовано удаление опухоли методом мукозэктомии.

Пациентке была выполнена эндоскопическая резекция слизистой оболочки методикой фрагментации (Рисунок 28). Течение послеоперационного периода прошло без осложнений. Пациентка выписана на 4 день после хирургического вмешательства.

Данный клинический пример в очередной раз демонстрирует безопасность мукозэктомии и возможность его выполнения у соматически тяжелых пациентов с высоким анестезиологическим риском.

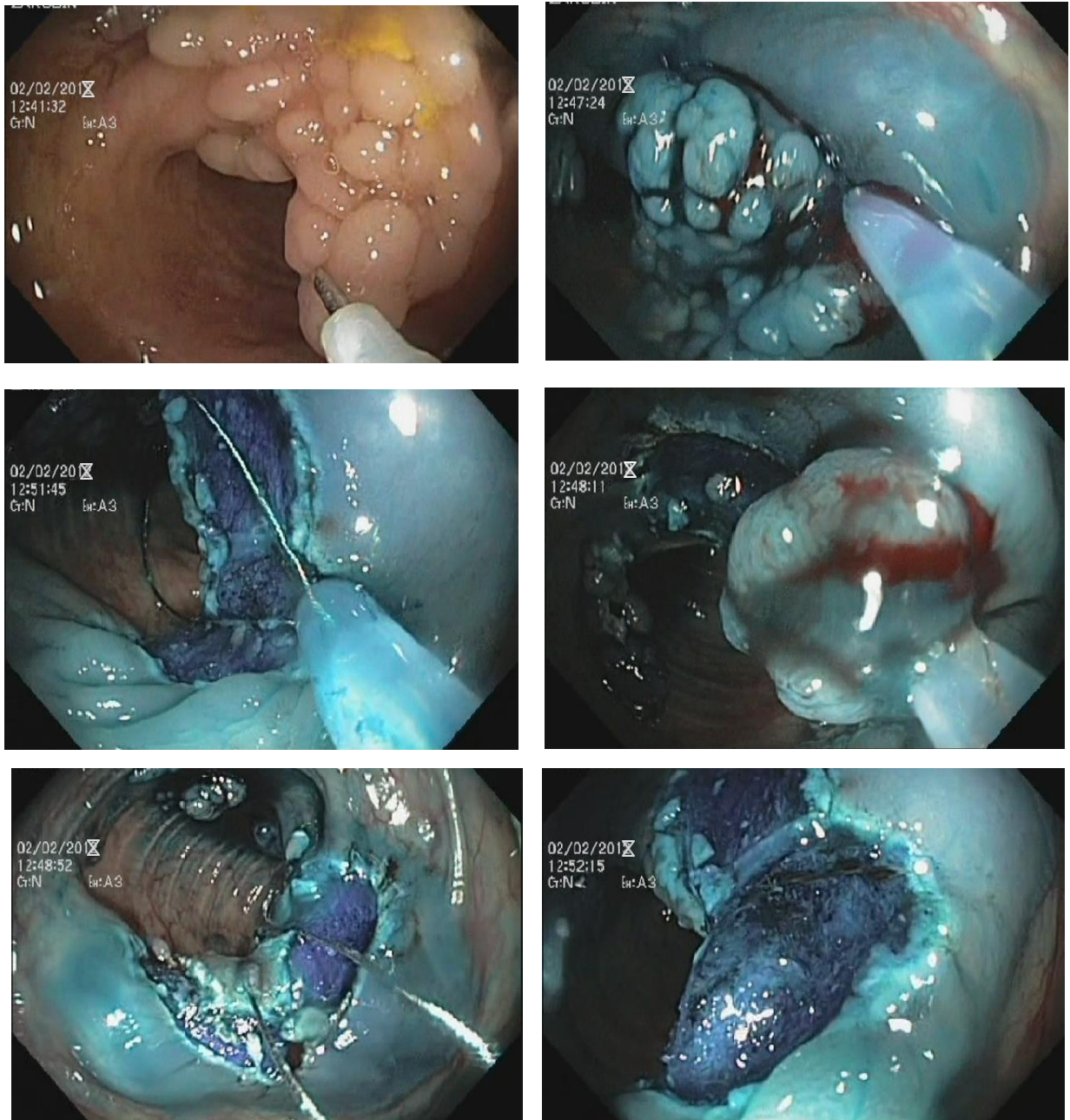


Рисунок 28 – Интраоперационные фотографии, больная Б., 89 лет, ИБ №1898.  
Удаление аденомы сигмовидной кишки методом фрагментации

#### **5.4. 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 новообразованиями ободочной кишки (см. главу 2).

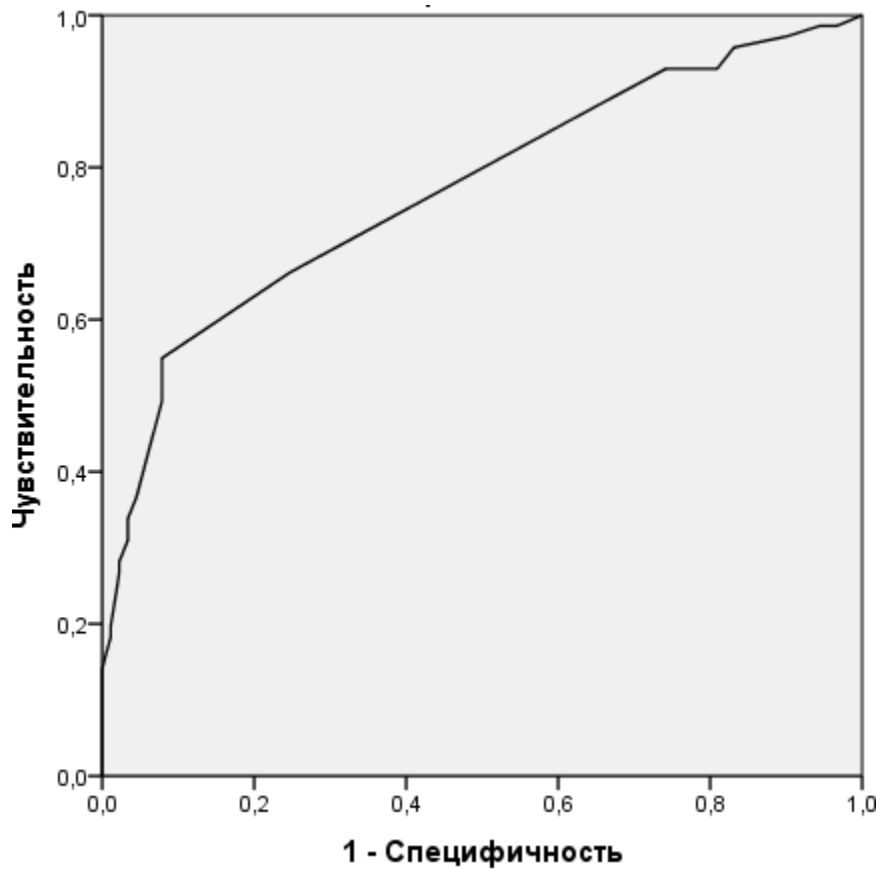
Послеоперационные осложнения в группе пациентов с традиционной полипэктомией в сроки до 30 дней после операции возникли у четырех (2,5%) пациентов. У 1 пациента развилось кровотечение, которое было купировано эндоскопически, и у 3 пациентов возник постполипэктомический синдром. При сравнении непосредственных 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 29), 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 29 – 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,  $p = 0,037$ ).

## 5.5. 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 новообразованиями ободочной кишки в соответствии с критериями отбора (см. главу 2).

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 методами (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.

В этом контексте показателен следующий клинический пример:

Пациент С. 89 лет. При колоноскопии, выполненной в связи с жалобами больного на неустойчивую кишечную функцию, выявлена опухоль слепой кишки до 4,5 см в диаметре с эндоскопическими признаками малигнизации, что послужило показанием к ее удалению диссекцией в



подслизистом слое. На 4 сутки после операции пациент отметил появление чувства дискомфорта в животе, снижение артериального давления и темпа диуреза. Было выполнено срочное КТ брюшной полости, при котором была заподозрена перфорация слепой кишки (Рисунок 30), что послужило показанием к экстренному оперативному вмешательству.

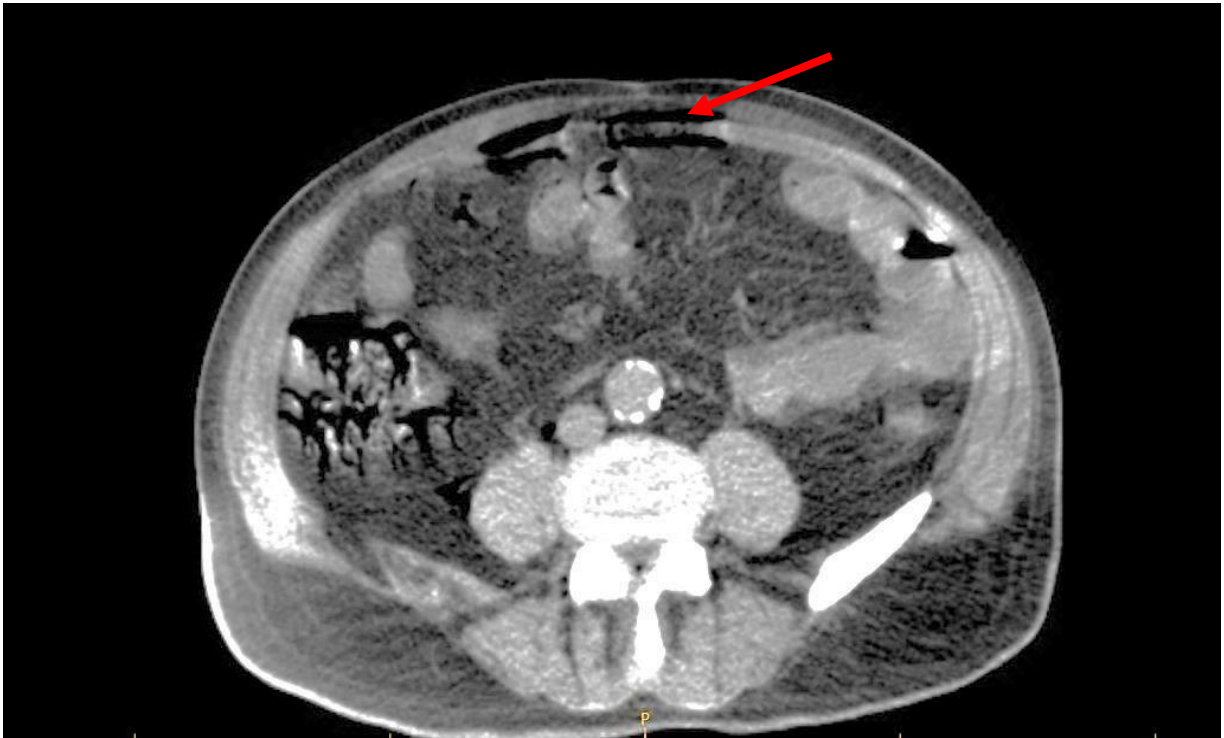


Рисунок 30 – компьютерная томография пациента С. 89 лет. История болезни №5065. В брюшной полости определяется газ (указано стрелкой), в правом латеральном канале в области слепой кишки определяется скопление газов и кишечного содержимого.

При интраоперационной ревизии в брюшной полости определено небольшое количество мутного выпота (до 200 мл) с примесью кишечного содержимого во всех отделах брюшной полости, преимущественно в правом латеральном канале. Обнаружена перфорация слепой кишки, 1x0,6 см в зоне ранее перенесенного вмешательства. Учитывая отсутствие выраженных признаков перитонита, перфоративное отверстие было ушито, а брюшная полость была промыта и дренирована.

В послеоперационном периоде состояние больного было крайне тяжелым, обусловленным развитием сепсиса, полиорганной недостаточности (сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной), эндотоксикозом и энцефалопатией смешанного генеза. Отмечено нарастание почечной недостаточности, сопровождающееся повышением уровня азотистых шлаков (креатинин 360,0 мкмоль/л; мочевины 70,8 ммоль/л). Несмотря на проводимую терапию состояние пациента прогрессивно ухудшалось и на 8 сутки после операции на фоне нарастающей сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточности на кардиомониторе зарегистрирована брадикардия и остановка сердечной деятельности. Проводимые реанимационные мероприятия без успеха. Констатирована биологическая смерть больного.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует, что в некоторых случаях целесообразно отказаться от диссекции в подслизистом слое в пользу мукозэктомии методикой фрагментации с целью снижения рисков послеоперационных осложнений.

Мукозэктомия выполняется значительно 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.

## Глава 6. Отдаленные результаты лечения

При анализе отдаленных результатов лечения больных с доброкачественными новообразованиями ободочной кишки, которым был выполнен один из вариантов их эндоскопической эксцизии, нами была изучена частота местных рецидивов. Под местным рецидивом считали появление опухоли в области послеоперационного рубца. Контрольную колоноскопию пациентам рекомендовали при выписке из стационара через 6 месяцев после удаления новообразований единым блоком и через 3 месяца при фрагментации. Информация о состоянии пациентов получена при непосредственном осмотре в условиях консультативной поликлиники ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с последующей колоноскопией в представленных условиях или при дистанционном обращении по телефону в случаях обследования по месту жительства.

### 6.1 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 возникала 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, эндоскопическая классификация и патоморфологическая структура опухоли в виде тяжелой дисплазии (Таблица 14).

Таблица 14 – 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

При унивариантном анализе выявлено, что местные рецидивы опухоли статистически значимо чаще возникали при фрагментации новообразований (ОШ = 3,8; 95% ДИ = 1,4-10,3; p = 0,015), при размерах опухоли более 25 мм (ОШ = 5,1; 95% ДИ = 1,9-13,9; p = 0,001), при тяжелой дисплазии эпителия (ОШ = 5,5; 95% ДИ = 1,7-17,4; p = 0,002) и при технических сложностях в виде конвергенции складок (ОШ = 2,8; 95% ДИ = 1,02-7,9; p = 0,05).

Для выявления независимых факторов риска местного рецидива аденомы после мукозэктомии в представленном исследовании был проведен мультивариантный анализ (Таблица 15). 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.

Таблица 15 – факторы, влияющие на развитие местного рецидива аденомы после мукозэктомии (мультивариантный анализ)

<b>Фактор</b>	<b>EXP (B)</b>	<b>95% ДИ</b>	<b>p</b>
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 31)

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.

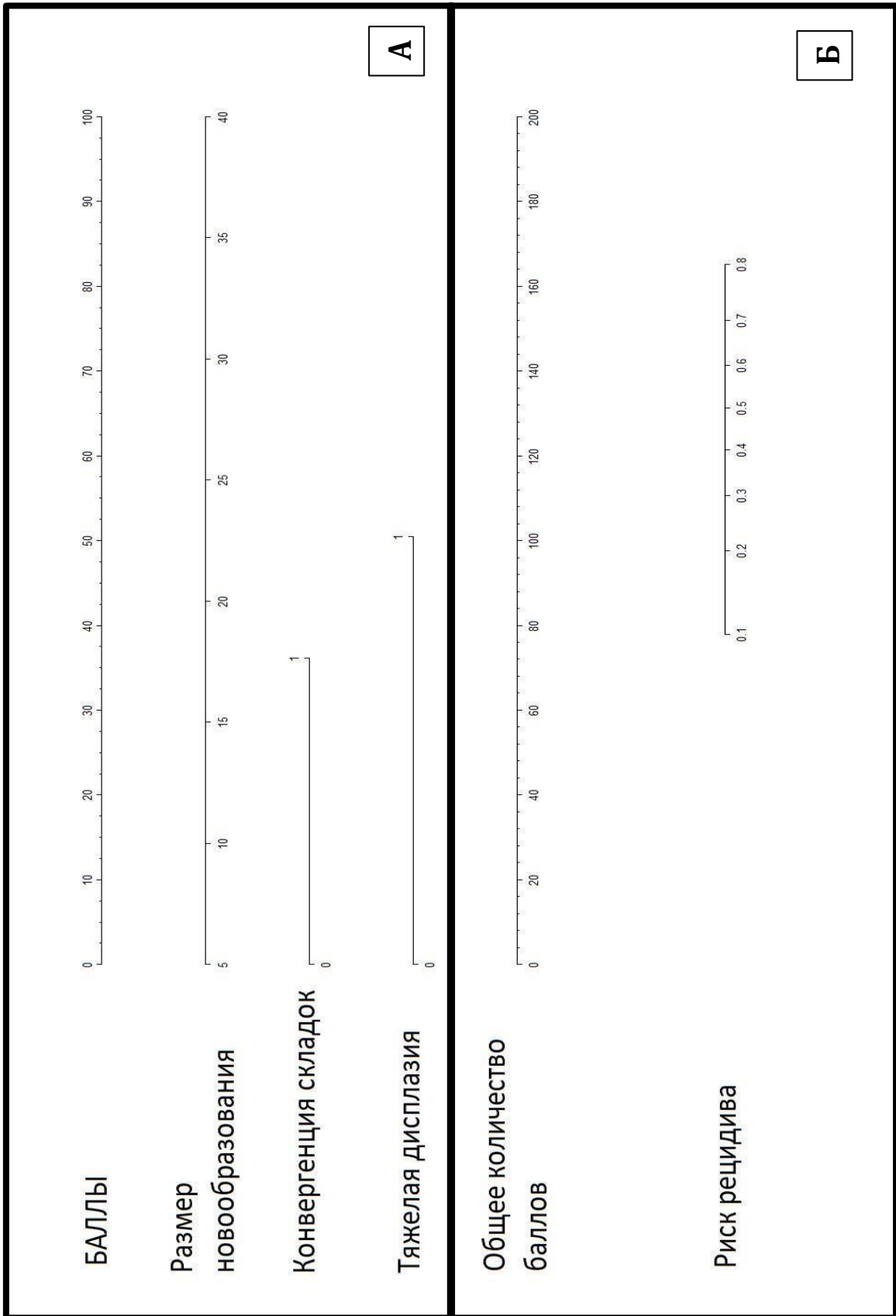


Рисунок 31 – номограмма риска рецидива аденом при мукозэктомии.

Представленная номограмма имеет большое научное и практическое значение в повседневной практике оперирующего эндоскопического хирурга. Еще на этапе проведения диагностического эндоскопического исследования врач может определить возможности удаления каждого из визуализированных новообразований методикой мукозэктомии, оценивая вместе все независимые факторы рецидива.

Особенную важность номограмма приобретает если предоперационное исследование проводилось врачом в другом учреждении. Важно точно по протоколу исследования определиться с предстоящим методикой эндоскопической эксцизии, учитывая тот фактор что мукозэктомия производится без анестезиологического пособия, а при проведении диссекции в подслизистом слое применение наркоза обязательно.

При анализе особенностей удаляемого новообразования, номограмма, позволяя оценить риски рецидива, четко указывает эндоскопическому хирургу на сокращение срока контрольного послеоперационного обследования, что значительно упрощает проведение повторной операции в случае рецидива.

Конечно, выбор проводимого эндоскопического вмешательства целиком остается за хирургом, но представленная номограмма предупреждает его о необходимости перемены выбранной ранее методикой эндоскопической операции или вообще отказаться от эндоскопического удаления данного новообразования.

Важно отметить, что даже в случае рецидива, большая часть новообразований может быть повторно удалена эндоскопически. В этом контексте показателен следующий пример.

Больная Н. 54 лет, ИБ №1823 обратилась в поликлинику ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России для прохождения скрининговой колоноскопии. Специфических жалоб пациентка не предъявляла. При эндоскопическом исследовании в поперечной ободочной кишке верифицировано латерально стелющееся новообразование до 25 мм, располагающееся на конвергенции складок, 2 типа по JNET (Рисунок 32).

Учитывая локализацию новообразования, его размер, пациентке была выполнена одномоментная мукозэктомия. При гистологическом исследовании определялась тубуло-ворсинчатая аденома с тяжелой дисплазией эпителия.

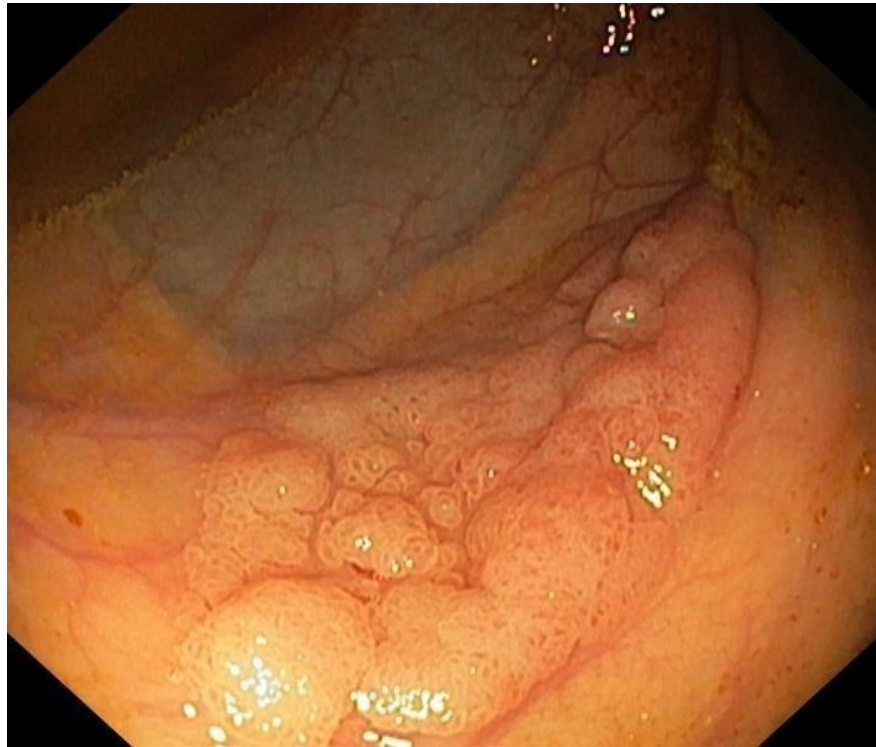


Рисунок 32 – интраоперационная фотография, больная Н., 54 лет, ИБ №1823. Латерально стелящаяся опухоль поперечной ободочной кишки

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана на 5 день после хирургического вмешательства. Учитывая наличие сразу нескольких факторов риска рецидива, пациентке была рекомендована контрольная колоноскопия через 6 месяцев, при которой в рубце была выявлена рецидивная опухоль до 1,5 см в Д (Рисунок 33). Учитывая локализацию опухоли пациентке была выполнена эндоскопическая диссекция в подслизистом слое.



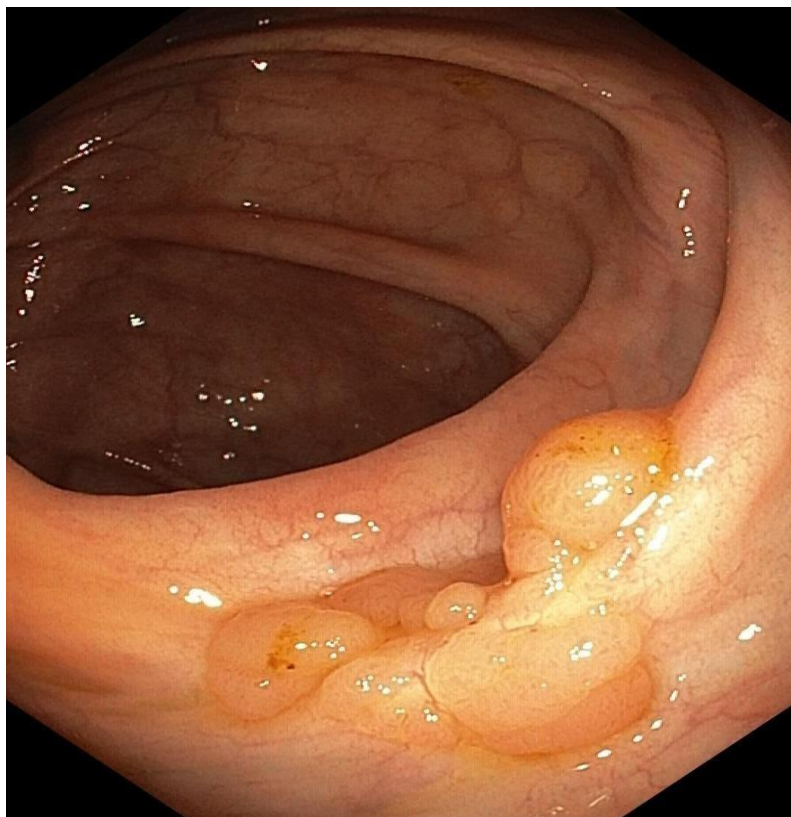


Рисунок 33 – интраоперационная фотография, больная Н., 54 лет, рецидив опухоли сигмовидной кишки, выявленный через 6 месяцев после мукозэктомии

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 5 день после хирургического вмешательства.

Данный клинический пример показателен с двух позиций. Первая – практическая значимость разработанной шкалы риска рецидива. Вторая – показывает возможность удаления методикой диссекции в подслизистом слое даже рецидивных новообразований.

Особо следует отметить, что использование в диссертационной работе термина рецидив по отношению к доброкачественным эпителиальным новообразованиям ободочной кишки следует однозначно трактовать как продолженный рост из-за неполного удаления.

Продолженный рост после удаления в большинстве случаев возникает при крупном размере новообразования, при тяжелой дисплазии, а также при конвергенции складок в области основания удаляемого образования.

Иногда крупные новообразования намеренно не удаляются сразу целиком, а мукозэктомия производится в несколько этапов. Подобная тактика лечения крупных эпителиальных образований используется при невозможности применения диссекции в подслизистом слое или лапароскопической операции из-за соматического состояния пациента, не позволяющего выполнять радикальные операции, требующие анестезиологического пособия.

В таких случаях мукозэктомия выполняется за несколько этапов. Операция производится, начиная от краёв новообразования, стараясь посткоагуляционным ожогом не вызвать фиброз подслизистого слоя кишечной стенки в области основания центральной части удаляемого новообразования. Следующий этап производится спустя месяц и более после эпителизации стенки кишки на месте удаленного фрагмента. Финальным этапом операции является мукозэктомия центральной части новообразования. При использовании тактики поэтапной мукозэктомии рекомендуется контрольное эндоскопическое исследование через 3, 6 и 12 месяцев после операции.

## **6.2. Сравнительный анализ отдаленных результатов мукозэктомии и традиционной полипэктомии**

В отдаленные сроки 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 больных (23,1%), в 24/108 (22,2 %)

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 (Таблица 16) 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;  $p = 0,016$ ).

Таблица 16 – риск возникновения рецидива в зависимости от метода эксцизии новообразования

Метод	Прослежено	Рецидив
Полипэктомия	108/160 (67,5%)	24 (22,2%)
Мукозэктомия	173/260 (66,5%)	19 (11,0%)

Тем не менее, при сравнении кумулятивной безрецидивной выживаемости группы пациентов после мукозэктомии с группой традиционной полипэктомии методом Log-rank выявлено отсутствие статистически значимых различий между группами ( $p = 0,15$ ) (Рисунок 34).

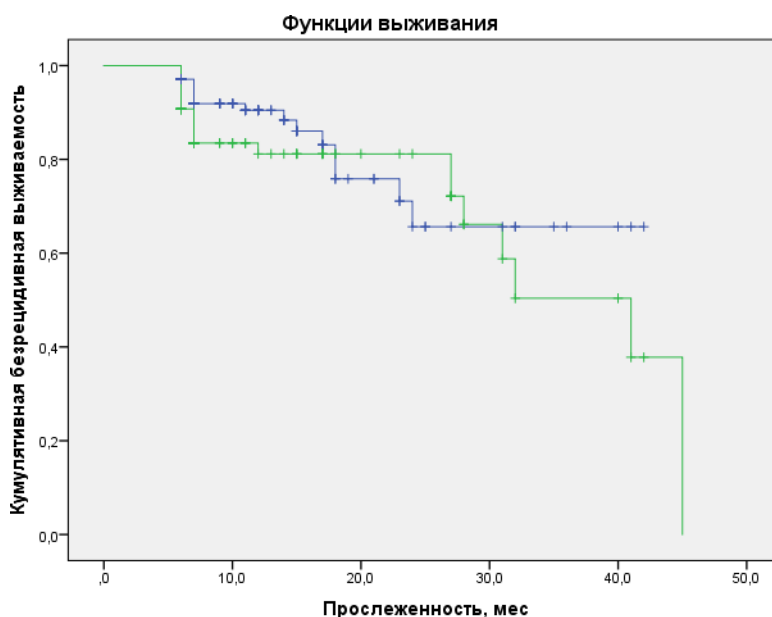


Рисунок 34 – кумулятивная безрецидивная выживаемость пациентов, которым была выполнена мукозэктомия (синяя линия) или традиционная полипэктомия (зеленая линия).

Таким образом, традиционная полипэктомия сопоставимых с мукозэктомией по размерам аденом ободочной кишки несет более высокий риск местных рецидивов. Однако большая часть этих рецидивных образований могут быть удалены эндоскопически, и не оказывает достоверного влияния на безрецидивную выживаемость.

### **6.3. Сравнительный анализ отдаленных результатов мукозэктомии и эндоскопической диссекции в подслизистом слое**

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 (Таблица 17) 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.

Таблица 17 – риск возникновения рецидива в зависимости от методики эксцизии новообразования

Методика	Прослежено	Рецидив
Диссекция в подслизистом слое	120/145 (82,7%)	5 (4,1%)
Мукозэктомия	173/260 (66,4%)	19 (11,0%)

При сравнении кумулятивной безрецидивной выживаемости группы пациентов после мукозэктомии с группой эндоскопической диссекции в подслизистом слое методом Log-rank выявлены более высокие показатели безрецидивной выживаемости в группе ESD ( $p = 0,01$ ) (Рисунок 35).

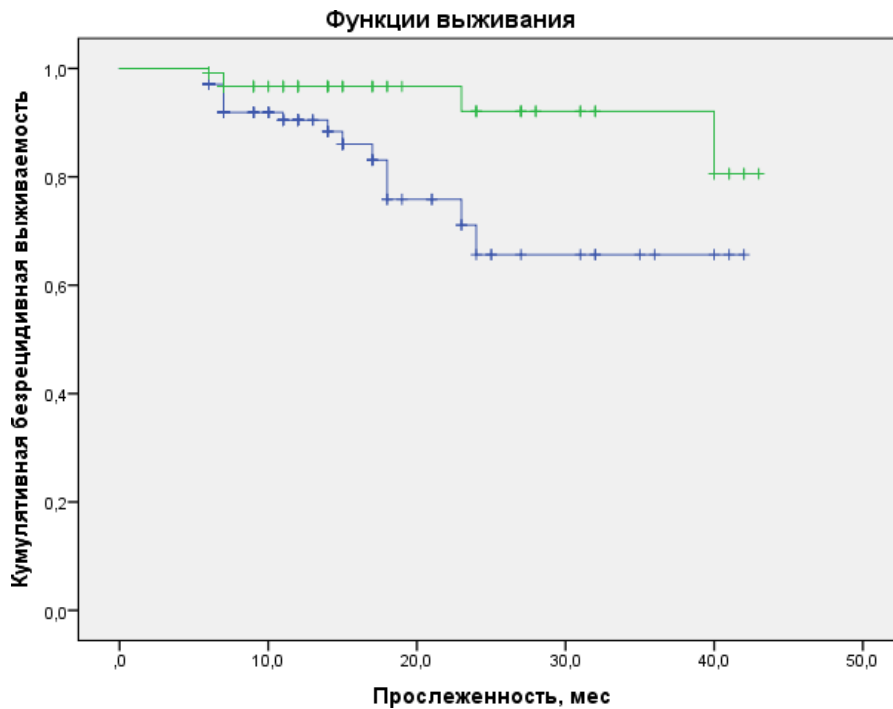


Рисунок 35 - кумулятивная безрецидивная выживаемость пациентов, которым была выполнена мукозэктомия (синяя линия) или диссекция в подслизистом слое (зеленая линия).

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое позволяет радикально удалять новообразования ободочной кишки более 25 мм, что, естественным образом, сказывается на риске рецидива заболевания и показателях безрецидивной выживаемости.

## Заключение

Диагностика и лечение доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки – актуальная проблема колоректальной хирургии, поскольку позволяет сократить рост и смертность от злокачественных новообразований данной локализации. Широкая распространенность среди населения трудоспособного возраста делает эту задачу социально значимой [48].

В рамках диссертационной работы анализу подвергнуты результаты лечения 207 пациентов с 260 доброкачественными новообразованиями ободочной кишки, которым была выполнена их эндоскопическая эксцизия методикой мукозэктомии. Важно отметить, что размеры выборки анализируемых больных соответствуют нормам факторного анализа, что позволяет экстраполировать результаты на целевую популяцию и дополнительно указывают на воспроизводимость результатов исследования.

В процессе исследования было проведено сравнение непосредственных и отдаленных результатов мукозэктомии, эндоскопической диссекции в подслизистом слое и традиционной полипэктомии.

Установлено, что 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 ( $p = 0,0001$ ).

Метаанализ Wang J. и соавт., объединивший результаты 6 исследований, сравнивающих мукозэктомию и ESD, включавших 1642 новообразования показал, что эндоскопическая диссекция в подслизистом слое сопровождается более высокой частотой en bloc резекций (ОШ = 7,94; 95%ДИ = 3,96-15,91) и более низкой частотой локорегионарных рецидивов

(ОШ = 0.09, 95%ДИ = 0,04-0,19). Кроме того, аналогично результатам, полученным в нашем исследовании – были выявлены достоверные различия во времени выполнения эндоскопического вмешательства ( $p = 0,0001$ ). По данным представленного метаанализа значимых различий в частоте послеоперационных осложнений между группами получено не было [196].

В ходе проведенного нами исследования, интраоперационных осложнений, которые потребовали бы перехода в полостную резекцию или увеличения объема хирургического вмешательства не было, как не было и летальных исходов. Послеоперационные осложнения в сроки до 30 дней возникли у 13/207 (6,2%) пациентов.

Наиболее частое послеоперационное осложнение, возникающее после мукозэктомии – постполипэктомический синдром, который возникает вследствие трансмурального ожога, который может сопровождаться гипертермией и требует назначения внутрипросветных или системных антибактериальных препаратов. Локальная воспалительная реакция с гипертермией с необходимостью назначения антибактериальных препаратов возникла у 9 (4,3%) пациентов после мукозэктомии.

Еще у 4 (2%) пациентов после операции возникло кровотечение, потребовавшее повторного эндоскопического вмешательства. При этом в 2х случаях, не смотря на наличие сгустков крови в просвете кишки, признаков продолжающегося кровотечения не отмечено. У остальных двух пациентов, кровотечение было остановлено при помощи наложения эндоклипс.

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

Полученные результаты коррелируют с данными метаанализа А. Arezzo и соавт. 11 исследований, объединившего 4678 пациентов. Согласно опубликованным данным частота удаления препарата единым блоком при ESD составила 89,9% против 34,9% в группе EMR ( $p < 0,001$ ). Частота перфораций была значимо выше в группе ESD (4,9% против 0,9%,  $p < 0,001$ ), равно как и частота отсроченных кровотечений ( $OR = 0,68$ ,  $p = 0,07$ ) [17].

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

При унивариантном анализе факторов риска послеоперационных осложнений значимых факторов найдено не было.

Однако, при анализе подгруппы пациентов с полипэктомическим синдромом, последний значимо чаще возникал у пациентов с новообразованиями, расположенными в правых отделах ободочной кишки, что может быть связано с меньшей толщиной кишечной стенки и, как следствие, трансмурального ожога в случае использования электрокоагуляции.

Повышенный риск осложнений в правых отделах ободочной кишки ( $OШ = 1,6$ ) был также подтвержден в процессе метаанализа 12 статей, включавших 14313 пациентов Jaruvongvanich V. И соавт., что указывает на воспроизводимость представленных данных. Авторами представленного метаанализа были также выделены размер новообразования более 10 мм ( $OШ = 3,4$ ), заболевания сердечно-сосудистой системы ( $OШ = 1,55$ ) и артериальная гипертензия ( $OШ = 1,53$ ). Тем не менее, результаты данного метаанализа скомпromетированы высокой гетерогенностью данных:  $I^2 = 96\%$  [90].



Таким образом, доказано, что мукозэктомия – безопасная методика с низким количеством осложнений, которые практически всегда могут быть купированы консервативно или, в крайнем случае, малоинвазивными методами. Отсутствие модифицируемых факторов риска, на которые, при этом, возможно повлиять, связано, скорее всего, с малым процентом осложнений, но тем самым подтверждает их клиническую незначимость.

В анализируемой группе больных интраоперационная фрагментация новообразования произошла 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 послеоперационных осложнений, нами был проведен ROC анализ, при котором установлена точка отсечки – 25 мм, площадь под кривой составила 0,866, что отражает хорошую прогностическую значимость модели.

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.

Установлено, что фрагментация препарата значимо чаще происходит при новообразованиях более 25 мм.

Результаты нашего исследования коррелируют с данными мультицентрового исследования А.М. Buchner, и соавт. Так, при образованиях размером менее 20 мм эндоскопическая резекция слизистой оболочки позволяет удалить единым блоком 93,3% опухолей (78,3% — в пределах здоровых тканей – R0 резекции). Авторы отмечали, что вероятность удаления единым блоком была выше для образований размером до 10 мм, чем 10-20 мм (95,1 и 85,1%), для полиповидных образований по сравнению с непалиповидными (95,5 и 87,1%) и для опухолей левой половины ободочной кишки по сравнению с таковыми, локализовавшимися в правой половине

ободочной кишки (96,7% и 91,6%, соответственно). Частота удаления новообразования единым блоком прогрессивно уменьшается с размером новообразования. Так, при среднем размере новообразования более 22 мм, en bloc могут быть удалены лишь 53,5% опухолей [34].

Таким образом, учитывая, что вероятность фрагментации при новообразованиях более 25 мм вырастает значительно (ОШ = 18,1; 95% ДИ = 8,5-38,5), что обусловлено ограничениями методики в виде размеров петли уже на данном этапе исследования, можно сказать что мукозэктомия не позволяет радикально удалять en-bloc новообразования более 25 мм.

Нами был проведен сравнительный анализ удаления препарата единым блоком при помощи мукозэктомии, диссекции в подслизистом слое и традиционной полипэктомии.

При анализе частоты фрагментаций были получены достоверные различия между группами традиционной полипэктомии и мукозэктомии. 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, 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.

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

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

При анализе частоты фрагментаций были также получены достоверные различия между группами ESD и мукозэктомии. Фрагментация, при этом, значимо чаще отмечалась при мукозэктомии (ОШ = 0,2; 95% ДИ = 0,05 – 0,4,  $p = 0,001$ ).

При анализе отдаленных результатов лечения больных с доброкачественными новообразованиями ободочной кишки, которым был выполнен один из вариантов их эндоскопической эксцизии нами были изучены частота местных рецидивов. Под местным рецидивом считали появление опухоли в области послеоперационного рубца. Контрольную колоноскопию пациентам рекомендовали при выписке из стационара через 6 месяцев после удаления новообразований единым блоком и через 3 месяца при фрагментации. Информация о состоянии пациентов получена при непосредственном осмотре в условиях консультативной поликлиники ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России или при дистанционном обращении по телефону.

После выполнения 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 больных (8,3%), в 19/173 (10,9 %) наблюдений.

Нами было проведено сравнение частоты рецидивов и безрецидивной выживаемости в группах мукозэктомии, традиционной полипэктомии и эндоскопической диссекции в подслизистом слое. Так, в группе полипэктомии в отдаленные сроки прослежено 95/137 (69,3%) больных со 108/160 (67,5%) полипами ободочной кишки со средним периодом наблюдения 12 месяцев (6-45 месяцев). Местный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца после полипэктомии развился у 22 больных (23,1%), в 24/108 (22,2 %) наблюдений.

При анализе нами были 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;  $p = 0,016$ ).

Тем не менее, при сравнении кумулятивной безрецидивной выживаемости группы пациентов после мукозэктомии с группой традиционной полипэктомии методом Log-rank выявлено отсутствие статистически значимых различий между группами ( $p = 0,15$ ).

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 (6-43 месяцев). Местный рецидив опухоли в области послеоперационного рубца после ESD развился у 5 (4,1%) больных. 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.

При сравнении кумулятивной безрецидивной выживаемости группы пациентов после мукозэктомии с группой эндоскопической диссекции в подслизистом слое методом Log-rank выявлены более высокие показатели безрецидивной выживаемости в группе ESD ( $p = 0,01$ ).

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

Данный фактор был нами отдельно проанализирован как фактор риска возврата заболевания. Дополнительно нами были оценены факторы: конвергенция складок, локализация новообразования, эндоскопическая классификация и патоморфологическая структура опухоли в виде тяжелой дисплазии.

При унивариантном анализе выявлено, что местные рецидивы опухоли статистически значимо чаще возникали при фрагментации новообразований (ОШ = 3,8; 95% ДИ = 1,4-10,3;  $p = 0,015$ ), при размерах

опухоли более 25 мм (ОШ = 5,1; 95% ДИ = 1,9-13,9;  $p = 0,001$ ), при тяжелой дисплазии эпителия (ОШ = 5,5; 95% ДИ = 1,7-17,4;  $p = 0,002$ ) и при технических сложностях в виде конвергенции складок (ОШ = 2,8; 95% ДИ = 1,02-7,9;  $p = 0,05$ ).

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

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

Значимое ограничение настоящего исследования – его ретроспективный характер, но важно понимать, что проведение проспективного и рандомизированного исследования в данном случае невозможен 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 адекватным 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 (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.

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 (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 после удаления 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 его удаление 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;  $p = 0,015$ ).



## Литература

1. Агейкина, Н.В. Комбинированное эндоскопическое лечение малигнизированных полипов толстой кишки: автореф. дис.....канд. мед. наук : 14.01.17 / Агейкина Наталья Владимировна. — М., 2011. — 24 с.
2. Баждугов, К.А. Эндоскопическое лечение новообразований толстой кишки с использованием модифицированных способов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Баждугов Кантемир Артагович. — Нальчик, 2011. — 25 с.
3. Бунцева, О.А. Современная эндоскопическая диагностика предраковых изменений и раннего рака желудка толстой кишки с применением компьютерных систем поддержки принятия решений / О.А. Бунцева, З.В. Галкова, Р.В. Плахов [и др.] // Эксп. и клин. гастроэнтерология. — 2014. — Т. 110, № 10. — С. 88-96.
4. Веселов, А.В. Оптимизация организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным колопроктологического профиля: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.03 / Веселов Алексей Викторович. — М., 2012. — 24 с.
5. Веселов, В.В. Эндоскопическая диагностика плоских эпителиальных новообразований толстой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Веселов Владимир Викторович. — М., 2018. — 28 с.
6. Веселов, В.В. Эндоскопическое лечение больных с большими и гигантскими аденомами толстой кишки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Веселов Виктор Владимирович. — М., 1997. — 45 с.
7. Мтвралашвили, Д.А. Влияет ли локализация опухоли в различных отделах толстой кишки на результаты эндоскопической диссекции в подслизистом слое? / Д.А. Мтвралашвили Д.А., А.А. Ликотов, В.В. Веселов // Колопроктология. — 2019. — 18(2). — 33–48.
8. Никишаев, В.И. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака / В.И. Никишаев, А.Р. Патий, А.Н. Тумак [и др.] //

Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. — 2012. — Т. 16, № 1. — С. 35-55.

9. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Медиа Сфера. 1998. — 67 с

10. Харлова, О. А. Морфологические и иммуногистохимические критерии дифференциальной диагностики предопухолевых образований толстой кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02 / Харлова Ольга Андреевна. — М., 2018. — 24 с.

11. Харлова, О.А. Клинико-морфологические особенности зубчатых образований толстой кишки / О.А. Харлова, Н.В. Данилова, П.Г. Мальков [и др.] // Архив патологии. — 2015. — № 4. — С. 24-32.

12. Цуканов, А.С. Рекомендации по отбору пациентов для молекулярно-генетической диагностики синдрома Линча А.С. Цуканов, Ю.А. Шельгин, С.А. Фролов и соавт. / Методические рекомендации // - Москва, - 2019.

13. Цуканов, А.С. Синдром Линча. Современное состояние проблемы А.С. Цуканов, Ю.А. Шельгин, Д.А. Семенов и соавт. / Медицинская генетика // - 2017. — Т.16(2). — С. 11-18.

14. Ahlenstiel, G. Actual endoscopic versus predicted surgical mortality for treatment of advanced mucosal neoplasia of the colon / G. Ahlenstiel, L.F. Hourigan, G. Brown [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2014. — Vol. 80. — P. 668-676.

15. Alatise, O.I. Polyp prevalence at colonoscopy among Nigerians: A prospective observational study / O.I. Alatise, A.O. Arigbabu, A.E. Agbakwuru [et al.] // Niger J Clin Pract. — 2014. — Vol. 17. — P. 756-776.

16. Al-Enezi, S.A. Adenomatous colorectal polyps in patients referred for colonoscopy in a regional hospital in Kuwait / S.A. Al-Enezi, S.A. Alsurayei, A.E. Ismail [et al.] // Saudi J Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16. — P. 188-193.

17. Arezzo A., Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. /

Arezzo A, Passera R, Marchese N, Galloro G, Manta R, Ciocchi R. // *United European Gastroenterol J.* – 2016. – 4. – p. 18–29.

18. Arnold, M. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality / M. Arnold, M.S. Sierra, M. Laversanne [et al.] // *Gut.* — 2017. — Vol. 66. — P. 683-691.

19. Ashktorab, H. Sporadic colon cancer: mismatch repair immunohistochemistry and microsatellite instability in Omani subjects / H. Ashktorab, H. Brim, M. Al-Riyami [et al.] // *Dig Dis Sci.* — 2008. — Vol. 53. — P. 2723-2731.

20. Aswakul, P. Screening colonoscopy from a large single center of Thailand - something needs to be changed? / P. Aswakul, V. Prachayakul, V. Lohsiriwat [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13. — P. 1361-1364.

21. Atkin, W.S. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial / W.S. Atkin, R. Edwards, I. Kralj-Hans, [et al.] // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375. — P. 1624-1633.

22. Bafandeh, Y. Clinical predictors of colorectal polyps and carcinoma in a low prevalence region: results of a colonoscopy based study / Y. Bafandeh, M. Khoshbaten, A.T. Eftekhar Sadat [et al.] // *World J Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 1534-1538.

23. Bafandeh, Y. Demographic and anatomical survey of colorectal polyps in an Iranian population / Y. Bafandeh, D. Daghestani, H. Esmaili // *Asian Pac J Cancer Prev.* — 2005. — № 6. — P. 537-540.

24. Bafandeh, Y. Distribution of cancer and adenomatous polyps in the colorectum: study in an Iranian population / Y. Bafandeh, D. Daghestani, H. Esmaili [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* — 2006. — № 7. — P. 65-68.

25. Bahin, F.F. Prediction of clinically significant bleeding following wide-field endoscopic resection of large sessile and laterally spreading colorectal lesions:

a clinical risk score / F.F. Bahin, K.N. Rasouli, K. Byth [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 111. — P. 1115-1122.

26. Barret, M. Factors associated with adenoma detection rate and diagnosis of polyps and colorectal cancer during colonoscopy in France: results of a prospective, nationwide survey / M. Barret, C. Boustiere, J.M. Canard [et al.] // *PLOS One.* — 2013. — Vol. 8.

27. Berr, F. Atlas of Early Neoplasias of the Gastrointestinal Tract. / Berr, F., Oyama, T., Ponchon, T., & Yahagi, N. // Springer International Publishing. — 2019. — 318p.

28. Bettington, M. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges / M. Bettington, N. Walker, A. Clouston [et al.] // *Histopathology.* — 2013. — Vol. 62. — P. 367-386.

29. Bettington, M.L. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas / M.L. Bettington, N.I. Walker, C. Rosty [et al.] // *Mod Pathol.* — 2015. — Vol. 28. — P. 414-427.

30. Bettington, M.L. Traditional serrated adenoma: an update / M.L. Bettington, R. Chetty // *Hum Pathol.* — 2015. — Vol. 46. — P. 933-938.

31. Binmoeller, K.F. “Underwater” EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video) / K.F. Binmoeller, F. Weilert, J. Shah [et al.] // *Gastrointest Endos.* — 2012. — Vol. 75. — P. 1086-1091.

32. Boroff, E.S. Polyp and adenoma detection rates in the proximal and distal colon / E.S. Boroff, S.R. Gurudu, J.G. Hentz, [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 993-999.

33. Bourke, M. Current status of colonic endoscopic mucosal resection in the west and the interface with endoscopic submucosal dissection / M. Bourke // *Dig Endosc.* — 2009. — Vol. 21, suppl. 01. — P. 22-27.

34. Buchner, A.M. Outcomes of EMR of defiant colorectal lesions directed to an endoscopy referral center / A.M. Buchner, C. Guamer-Argente, G.G. Ginsberg // *Gastrointest Endosc.* — 2012. — Vol. 76, № 2. — P. 255-263.

35. Burgess, N.G. A management algorithm based on delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions / N.G. Burgess, S.J. Williams, L.F. Hourigan [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2014. — Vol. 12. — P. 1525-1533.
36. Burgess, N.G. Risk factors for intraprocedural and clinically significant delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions / N.G. Burgess, A.J. Metz, S.J. Williams [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2014. — Vol. 12. — P. 651-661.
37. Calderwood A.H. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale / A.H. Calderwood, B.C. Jacobson / Gastrointest Endosc. — 2010. — Vol. 72. — P. 686-692.
38. Carpenter, S. Polypectomy devices / S. Carpenter, B.T. Petersen, R. Chuttani [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2007. — Vol. 65. — P. 741-749.
39. Carroll M.R. Tests and investigations for colorectal cancer screening / Carroll M.R., Seaman H.E., Halloran S.P. // Clin Biochem. — 2014. — N. 47(10-11). — P.921-39.
40. Carter, D. A survey of colonoscopic polypectomy practice amongst Israeli gastroenterologists / D. Carter, M. Beer-Gabel, A. Zbar [et al.] // Ann Gastroenterol. — 2013. — Vol. 26. — P. 135-140.
41. Chang, K. The effect of prophylactic hemoclips on the risk of delayed post-endoscopic mucosal resection bleed for upper and lower gastrointestinal lesions: a retrospective cohort study / K. Chang, B.S. Lee, T. Tekeste [et al.] // BMC Gastroenterology. — 2020. — Vol. 20, № 1. — P. 60.
42. Ceglie A., Hassan C., Mangiavillano B., Matsuda T., Saito Y., Ridola L., et al. / Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. // Critical reviews in oncology/hematology. — 2016. — 104. — 138–55.
43. Chung, S.J. Prevalence and risk of colorectal adenoma in asymptomatic Koreans aged 40-49 years undergoing screening colonoscopy / S.J. Chung,

Y.S. Kim, S.Y. Yang [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 519-525.

44. Church, J. Complications of colonoscopy / J. Church // *Gastroenterol Clin North Am.* — 2013. — Vol. 42. — P. 639-657.

45. Chuttani, R. Endoscopic clip application devices / R. Chuttani, A. Barkun, S. Carpenter [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2006. — Vol. 63. — P. 746-750.

46. Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: fiveyear experience. / Clavien P.A., Barkun J., Oliveira M.L. de, Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., Santibanes E. de, Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. // *Annals of surgery* – 2009. – V. 250 – № 2 – P.187–196.

47. Coman, R.M. Training in endoscopic submucosal dissection / R.M. Coman, T. Gotoda, P.V. Draganov // *World J Gastrointest Endosc.* — 2013. — Vol. 16, № 5(8). — P. 369-378.

48. Corley, D.A. Variation of adenoma prevalence by age, sex, race, and colon location in a large population: implications for screening and quality programs. / Corley D.A., Jensen C.D., Marks A.R. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – 11(2). p. 172–180.

49. De Jong, A. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. / De Jong AE, Morreau H, Van Puijenbroek M, et al // *Gastroenterology.* – 2004. - 126(1). – p. 42-48.

50. Di Giorgio, P. Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study / P. Di Giorgio, L. De Luca, G. Calcagno [et al.] // *Endoscopy.* — 2004. — Vol. 36. — P. 860-863.

51. Dobrowolski, S. Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: prospective randomized study / Dobrowolski, S., Dobosz, M., Babicki, A. et al // *Surg Endosc.* – 2004. – 18. – 990–993

52. 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.
53. Dominitz, J.A. Complications of colonoscopy / J.A. Dominitz, G.M. Eisen, T.H. Baron [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2003. — Vol. 57. — 441-445.
54. Dumonceau, J.M. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Development Policy / J.M. Dumonceau, C. Hassan, A. Riphaus [et al.] // *Endoscopy.* — 2012. — Vol. 44. — P. 626-629.
55. East J.E. Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance / East J.E., Vieth M., Rex D.K. // *Gut.* — 2015. — 64(6). — p.991-1000.
56. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract // *Endoscopy.* — 2005. — Vol. 37. — P. 570-578.
57. Ensari, A. Serrated polyps of the colon: how reproducible is their classification? / A. Ensari, B. Bilezikci, F. Carneiro [et al.] // *Virchows Archiv.* — 2012. — Vol. 461. — P. 495-504.
58. Espey, D.K. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives / D.K. Espey, X.C. Wu, J. Swan [et al.] // *Cancer.* — 2007. — Vol. 110. — P. 2119-2152.
59. Fahrtash-Bahin, F. Snare tip soft coagulation achieves effective and safe endoscopic hemostasis during wide-field endoscopic resection of large colonic lesions (with videos) / F. Fahrtash-Bahin, B.A. Holt, V. Jayasekeran [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2013. — Vol. 78. — P. 158-163.
60. Ferrara, F. Efficacy, safety and outcomes of «inject and cut» endoscopic mucosal resection for large sessile and flat colorectal polyps / F. Ferrara, C. Luigiano, S. Ghersi [et al.] // *Digestion.* — 2010. — Vol. 82, № 4. — P. 213-220.

61. Ferreira, A.O. Solutions for submucosal injection in endoscopic resection: a systematic review and meta-analysis / A.O. Ferreira, J. Moleiro, J. Torres [et al.] // *Endosc Int Open*. — 2016. — № 4. — E1-E16.
62. Friedland, S. Endoscopic mucosal resection with an over-the-counter hyaluronate preparation / S. Friedland, S. Kothari, A. Chen [e al.] // *Gastrointest Endosc*. — 2012. — Vol. 75. — P. 1040-1044.
63. Fry, L.C. Diagnostic quality of: polyps resected by snare polypectomy: does the type of electrosurgical current used matter? / L.C. Fry, A.J. Lazenby, I. Mikolaenko [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2006. — Vol. 101. — P. 2123-2127.
64. Fujimori, T. Pathological diagnosis of early colorectal carcinoma and its clinical implications. / Fujimori T, Fujii S, Saito N, Sugihara K. // *Digestion*, – 2009, - 79 Suppl 1. – p. 0-51.
65. Fujishiro, M. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection / M. Fujishiro, N. Yahagi, K. Kashimura [et al.] // *Endoscopy*. — 2004. — Vol. 36. — P. 579-583.
66. Fujiya, M. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection / M. Fujiya, K. Tanaka, T. Dokoshi [et al.] // *Gastrointest Endosc*. — 2015. — Vol. 81. — P. 583-595.
67. Fukami, N. Surgery Versus Endoscopic Mucosal Resection Versus Endoscopic Submucosal Dissection for Large Polyps: Making Sense of When to Use Which Approach / N. Fukami // *Gastrointest Endosc Clin N Am*. — 2019. — Vol. 29, № 4. — P. 675-685.
68. García Sánchez, J. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal cancer deaths / J. García Sánchez // *Rev Clin Esp*. — 2012. — Vol. 212. — P. 408.



69. Goto, H. Proportion of de novo cancers among colorectal cancers in Japan. / Goto H, Oda Y, Murakami Y, et al // - Gastroenterology. – 2006. - 131(1). – p.40-46.

70. Niimi, K. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms / Niimi K, Fujishiro M, Kodashima S, [et al.] // Endoscopy. – 2010. – 42(9). – p. 723-729.

71. Haruki, S. Comparison of diagnostic accuracies of various endoscopic examination techniques for evaluating the invasion depth of colorectal tumors / S. Haruki, K. Kobayashi, K. Yokoyama [et al.] // Gastroenterol Res Practice. — Vol. 2012. — Article ID 621512. — 7 p.

72. Hasegawa, S. Endoscopic discrimination of sessile serrated adenomas from other serrated lesions / S. Hasegawa, K. Mitsuyama, H. Kawano [et al.] // Oncol Lett. — 2011. — Vol. 2, № 5. — P. 785-789.

73. Hassan, C. Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis / C. Hassan, A. Repici, P. Sharma [et al.] // Gut. — 2016. — Vol. 65. — P. 806-820.

74. Hazewinkel, Y. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy / Y. Hazewinkel, T.R. de Wijkerslooth, E.M. Stoop [et al.] // Endoscopy. — 2014. — Vol. 46. — P. 219-224.

75. Hewett, D.G. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging / D.G. Hewett, T. Kaltenbach, Y. Sano [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 143, № 3. — P. 599-607.

76. Holt, B.A. Topical submucosal chromoendoscopy defines the level of resection in colonic EMR and may improve procedural safety (with video) / B.A. Holt, V. Jayasekeran, R. Sonson [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2013. — Vol. 77. — P. 949-953.

77. Hotta, K. Current opinions for endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors from our experiences: indications, technical aspects and

complications / K. Hotta, Y. Yamaguchi, Y. Saito [et al.] // *Dig Endosc.* — 2012. — Vol. 24, № 1. — P. 110-116.

78. Hotta, K. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors / K. Hotta, T. Oyama, T. Shinohara [et al.] // *Dig Endosc.* — 2010. — Vol. 22, № 4. — P. 302-306.

79. Huang, C.S. The clinical significance of serrated polyps / C.S. Huang, F.A. Farraye, S. Yang [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 229-240.

80. Huang, Y. Clinicopathologic features and endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumors: experience from China / Y. Huang, S. Liu, W. Gong [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* — 2009. — Vol. 24, № 12. — P. 1441-1450.

81. Hurlstone, D.P. Colonoscopic resection of lateral spreading tumours: a prospective analysis of endoscopic mucosal resection / D.P. Hurlstone, D.S. Sanders, S.S. Cross [et al.] // *Gut.* — 2004. — Vol. 53, № 9. — P. 1334-1339.

82. Hwang, J.H. Endoscopic mucosal resection / J.H. Hwang, V. Konda, B.K. Abu Dayyeh [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2015. — Vol. 82. — P. 215-226.

83. Inada, Y. Multicenter study of endoscopic mucosal resection using 0,13% hyaluronic acid solution of colorectal polyps less than 20 mm in size / Y. Inada [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* — 2013. — Vol. 28, № 7. — P. 985-991.

84. Iizuka, H. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. / Iizuka H, Okamura S, Onozato Y, Ishihara H, Kakizaki S, Mori M. *Gastroenterologie clinique et biologique.* // — 2009. — 33(10–11). — 1004–11.

85. Inoue, H. Endoscopic mucosal resection with a cap-fittedpanendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions / H. Inoue, K. Takeshita, H. Hori [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 1993. — Vol. 39, № 1. — P. 58-62.

86. Iravani, S. Screening of colorectal diseases among individuals without family history in a private hospital, Tehran, Iran from 2011 to 2013 / S. Iravani,

E. Nazemalhosseini-Mojarad, S.M. Kashfi [et al.] // *Transl Gastrointest Cancer*. — 2014. — № 3. — P. 165-168.

87. Ishiguro, A. Correlation of lifting versus non-lifting and microscopic depth of invasion in early colorectal cancer / A. Ishiguro, Y. Uno, Y. Ishiguro [et al.] // *Gastrointest Endosc*. — 1999. — Vol. 50. — P. 329-333.

88. Iwatate, M. Japan NBI Expert Team (JNET) Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions / M. Iwatate, Y. Sano, S. Tanaka [et al.] // *Dig Endosc*. — 2018. — Vol. 30, № 5. — P. 642-651.

89. Jass, J.R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features / J.R. Jass // *Histopathology*. — 2007. — Vol. 50, № 1. — P. 113-130.

90. Jaruvongvanich, V. Risk factors for delayed colonic post-polypectomy bleeding: a systematic review and meta-analysis. / N.Prasitlumkum, B.Assavapongpaiboon, S. Suchartlikitwong, A.Sanguankeo, S. Upala // *Int J Colorectal Dis*. — 2017. — 32(10). -p.1399-1406.

91. Jensen, D.M. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage / D.M. Jensen, G.A. Machicado, R. Jutabha [et al.] // *N Engl J Med*. — 2000. — Vol. 342. — P. 78-82.

92. Jovanovic, I. Accessories used for hemostasis in gastrointestinal bleeding / I. Jovanovic, T. Milosavljevic // *Front Gastrointest Res*. — 2010. — Vol. 27. — P. 18-26.

93. Jovanovic, I. Feasibility of endoscopic closure of an iatrogenic colon perforation occurring during colonoscopy / I Jovanovic, L. Zimmermann, L.C. Fry [et al.] // *Gastrointest Endosc*. — 2011. — Vol. 73. — P. 550-555.

94. Kashida, H. Endoscopic characteristics of colorectal serrated lesions / H. Kashida, N. Ikehara, S. Hamatani [et al.] // *Hepatogastroenterol*. — 2011. — Vol. 58, №109. — P. 1163-1167.

95. Kato, H. Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: implications for the assessment of respectability /

H. Kato, S. Haga, S. Endo [et al.] / Endoscopy. — 2001. — Vol. 33. — P. 568-573.

96. Keswani, R.N. Adverse events after surgery for benign colon polyps are common and associated with increased length of stay and costs / R.N. Keswani, R. Law, J.D. Ciolino [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2016. — Vol. 84. — P. 296-303.

97. Khatibzadeh, N. The indirect role of site distribution in high-grade dysplasia in adenomatous colorectal polyps / N. Khatibzadeh, S.A. Ziaee, N. Rahbar [et al.] // J Cancer Res Ther. — 2005. — № 1. — P. 204-207.

98. Kim, H.H. Risk factors for incomplete resection and complications in endoscopic mucosal resection for lateral spreading tumors / H.H. Kim, J.H. Kim, S.J. Park [et al.] // Dig Endosc. — 2012. — Vol. 24. — P. 259-266.

99. Kim, H.S. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study / H.S. Kim, T.I. Kim, W.H. Kim [et al.] // Am J Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1333-1341.

100. Kim, Y.J. Comparison of clinical outcomes among different endoscopic resection methods for treating colorectal neoplasia / Y.J. Kim, E.S. Kim, K.B. Cho [et al.] // Dig Dis Sci. — 2013. — Vol. 58, № 6. — P. 1727-1736.

101. Kishihara, T. Usefulness of sodium hyaluronate solution in colorectal endoscopic mucosal resection / T. Kishihara, A. Chino, N. Uragami [et al.] // Dig Endosc. — 2012. — Vol. 24. — P. 348-352.

102. Klein, A. Advanced polypectomy and resection techniques / A. Klein, M.J. Bourke // Gastrointest Endosc Clin N Am. — 2015. — Vol. 25. — P. 303-333.

103. Kobayashi, N. Matched case-control study comparing endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for colorectal tumors / N. Kobayashi, N. Yoshitake, Y. Hirahara [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. — 2012. — Vol. 27, №4. — P. 728-733.

104. Komeda, Y. Magnifying Narrow Band Imaging (NBI) for the Diagnosis of Localized Colorectal Lesions Using the Japan NBI Expert Team (JNET) Classification / Y. Komeda, H. Kashida, T. Sakurai. [et al.] // *Oncology*. — 2017. — Vol. 93, suppl. 1. — P. 49-54.

105. Komeda, Y. Risk factors for local recurrence and appropriate surveillance interval after endoscopic resection / Y. Komeda, T. Watanabe, T. Sakurai [et al.] // *World J Gastroenterol*. — 2019. — Vol. 25, №12. — P. 1502-1512.

106. Kudo, S. Colorectal tumours and pit pattern / S. Kudo, S. Hirota, T. Nakajima [et al.] // *J Clin Pathol*. — 1994. — Vol. 47, № 10. — P. 880-885.

107. Kudo, S. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa / S. Kudo, R. Lambert, J.I. Allen [et al.] // *Gastrointest Endosc*. — 2008. — Vol. 68. — P. 3-47.

108. Lambert, R. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions / R. Lambert, S. Kudo, M. Vieth [et al.] // *Gastrointest Endosc*. — 2009. — Vol. 70. — P. 1182-1199.

109. Langner, C. Serrated and non-serrated precursor lesions of colorectal cancer / C. Langner // *Dig Dis*. — 2015. — Vol. 33. — P. 28-37.

110. Lash, R.H. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients / R.H. Lash., R.M. Genta, C.M. Schuler // *J Clin Pathol*. — 2010. — Vol. 63, № 8. — P. 681-686.

111. 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. — P. 1593-1600.

112. Lee, E.J. Endoscopic treatment of large colorectal tumors: comparison of endoscopic mucosal resection, endoscopic mucosal resection-precutting, and endoscopic submucosal dissection / E.J. Lee, J.B. Lee, S.H. Lee [et al.] // *Surg Endosc*. — 2012. — Vol. 26. — P. 2220-2230.

113. Lee, E.Y. Endoscopic mucosal resection should be the first-line treatment for large laterally spreading colorectal lesions / E.Y. Lee, M.J. Bourke // *Gastrointest Endosc.* — 2016. — Vol. 64. — P. 326-328.

114. Leung, W.K. Detection rates of proximal or large serrated polyps in Chinese patients undergoing screening colonoscopy / W.K. Leung, V. Tang, P.C. Lui. // *J Dig Dis.* — 2012. — Vol. 13. — P. 466-471.

115. Liberati, A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P.A., et al. / The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. // *BMJ [Internet]*. — 2009. — 339. — 2700–b2700.

116. Lian, J. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer / J. Lian, S. Chen, Y. Zhang [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2012. — Vol. 76, № 4. — P. 763- 770.

117. Liu, H.H. Pit pattern analysis by magnifying chromoendoscopy for the diagnosis of colorectal polyps / H.H. Liu, S.E. Kudo, J.P. Juch // *J Formos Med Assoc.* — 2003. — Vol. 102, № 3. — P. 178-182.

118. Lucendo, AJ. The relationship between proximal and distal colonic adenomas: is screening sigmoidoscopy enough in the presence of a changing epidemiology? / A.J. Lucendo, D. Guagnozzi, T. Angueira [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* — 2013. — Vol. 25. — P. 973-980.

119. Luigiano, C. Endoscopic mucosal resection for large and giant sessile and flat colorectal polyps: a single-center experience with long-term follow-up / C. Luigiano, P. Consolo, M.G. Scaffidi [et al.] // *Endoscopy.* — 2009. — Vol. 41, № 10. — P. 829-835.

120. Macrae, F.A. Towards safer colonoscopy: a report on the complications of 5000 diagnostic or therapeutic colonoscopies / F.A. Macrae, K.G. Tan, C.B. Williams // *Gut.* — 1983. — Vol. 24. — P. 376-383.

121. Matsui, Y. Hyaluronic acid stimulates tumor-cell proliferation at wound sites / Y. Matsui, M. Inomata ,K. Izumi [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2004. — Vol. 60. — P. 539-543.

122. Metz, A.J. A blinded comparison of the safety and efficacy of hot biopsy forceps electrocauterization and conventional snare polypectomy for diminutive colonic polypectomy in a porcine model / A.J. Metz, A. Moss, D. McLeod [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2013. — Vol. 77. — P. 484-490.
123. Metz, A.J. Factors that predict bleeding following endoscopic mucosal resection of large colonic lesions / A.J. Metz, M.J. Bourke, A. Moss [et al.] // *Endoscopy.* — 2011. — Vol. 43. — P. 506-511.
124. Mirzaie, A.Z. The Frequency of gastrointestinal polyps in Iranian population / A.Z. Mirzaie, M. Abolhasani, R.M. Moghaddam [et al.] // *Iran J Pathol.* — 2012. — № 7. — P. 183-189.
125. Mnkemller, K. Use of antibiotics in therapeutic endoscopy / K. Mnkemlller, Q. Akbar, L.C. Fry // *Front Gastrointest Res.* — 2010. — Vol. 27. — P. 9-17.
126. Mönkemüller, K. Advanced colon polypectomy / K. Mönkemüller, H. Neumann, P. Malfertheiner [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2009. — № 7. — P. 641-652.
127. Mönkemüller, K. Polypectomy techniques for difficult colon polyps / K. Mönkemüller, H. Neumann, L.C. Fry [et al.] // *Dig Dis.* — 2008. — Vol. 26. — P. 342-346.
128. Mönkemüller, K.E. Histological quality of polyps resected using the cold versus hot biopsy technique / K.E. Mönkemüller, L.C. Fry, B.H. Jones [et al.] // *Endoscopy.* — 2004. — Vol. 36. — P. 432-436.
129. Moss, A. A randomized, double-blind trial of succinylated gelatin submucosal injection for endoscopic resection of large sessile polyps of the colon / A. Moss, M.J. Bourke, A.J. Metz // *Am J Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2375-2382.
130. Moss, A. Completing the circle of informed consent for EMR versus surgery for nonmalignant large or complex colorectal polyps / A. Moss, K. Nalankilli // *Gastrointest Endosc.* — 2016. — Vol. 84. — P. 304-306.

131. Moss, A. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia / A. Moss, M.J. Bourke, S.J. Williams [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 140. — P. 1909-1918.

132. Moss, A. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study / A. Moss, S.J. Williams, L.F. Hourigan [et al.] // *Gut*. — 2015. — Vol. 64. — P. 57-65.

133. Muto, M. Endoscopic mucosal resection in the stomach using the insulated tip needle knife / M. Muto, S. Miyamoto, A. Hosokawa [et al.] // *Endoscopy*. — 2005. — Vol. 37, № 2. — P. 178-182.

134. Noffsinger, A.E. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy / A.E. Noffsinger // *Annu Rev Pathol*. — 2009. — Vol. 4. — P. 343-364.

135. 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. — P. 95-99.

136. Oka, S. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer / S. Oka, S. Tanaka, I. Kaneko [et al.] // *Gastrointest Endosc*. — 2006. — Vol. 64, № 6. — P. 877-883.

137. Oka, S. Local recurrence after endoscopic resection for large colorectal neoplasia: a multicenter prospective study in Japan / S. Oka, S. Tanaka, Y. Saito [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2015. — Vol. 110. — P. 697-707.

138. Ortner, M.A. Endoscopic interventions for preneoplastic and neoplastic lesions: mucosectomy, argon plasma coagulation, and photodynamic therapy / M.A. Ortner, G. Dorta, A.L. Blum [et al.] // *Dig Dis*. — 2002. — Vol. 20, № 2. — P. 167-72.



139. Pachlewski, J. Endoscopic mucosal resection for colorectal polyps / J. Pachlewski, J. Regula // *Front Gastrointest Res.* — 2010. — Vol. 27. — P. 269-286.

140. Parra-Bianco, A. Risk for high-grade dysplasia or invasive carcinoma in colorectal flat adenomas in a Spanish population / A. Parra-Bianco, A.Z. Gimeno-Garcia, D. Nicolas-Perez [et al.] // *Gastroenterol Hepatol.* — 2006. — Vol. 29, № 10. — P. 602-609.

141. Parra-Blanco, A. Hemoclipping for postpolypectomy and postbiopsy colonic bleeding / A. Parra-Blanco, N. Kaminaga, T. Kojima [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2000. — Vol. 51. — P. 37-41.

142. Parra-Blanco, A. Colonoscopic polypectomy with cutting current: is it safe? / A. Parra-Blanco, N. Kaminaga, T. Kojima, [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2000. — Vol. 51. — P. 676-681.

143. Paspatis, G.A. Complications of colonoscopy in a large public county hospital in Greece. A 10-year study / G.A. Paspatis, E. Vardas, A. Theodoropoulou [et al.] // *Dig Liver Dis.* — 2008. — Vol. 40. — P. 951-957.

144. Probst, A. Endoscopic submucosal dissection in large sessile lesions of the rectosigmoid: Learning curve in a European center / A. Probst, D. Golger, M. Anthuber [et al.] // *Endoscopy.* — 2012. — Vol. 44, № 7. — P. 660-667.

145. 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. — P. 4273-4277.

146. Rajendra, S. Risk of colorectal adenomas in a multiethnic Asian patient population: race does not matter / S. Rajendra, J.J. Ho, J. Arokiasamy // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 51-55.

147. Raskin, L. Targeted sequencing of established and candidate colorectal cancer genes in the Colon Cancer Family Registry Cohort / L. Raskin, Y. Guo, L. Du [et al.] // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8, № 55. — P. 93450-93463.

148. Rau, T.T. Defined morphological criteria allow reliable diagnosis of colorectal serrated polyps and predict polyp genetics / T.T. Rau, A. Agaimy, A. Gehoff [et al.] // *Virchows Archiv.* — 2014. — Vol. 464. — P. 663-672.

149. Rex, D.K. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel / D.K. Rex, D.J. Ahnen, J.A. Baron [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1315-1329.

150. Ricci, E. Inter-centre variability of the adenoma detection rate: a prospective, multicentre study / E. Ricci, C. Hassan, L. Petruzzello [et al.] // *Dig Liver Dis.* — 2013. — Vol. 45. — P. 1022-1027.

151. Ron-Tal Fisher, O. Endoscopic hemostasis is rarely used for hemochezia: a population-based study from the Clinical Outcomes Research Initiative National Endoscopic Database / O. Ron-Tal Fisher, I.M. Gralnek, G.M.Eisen [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2014. — Vol. 79. — P. 317-325.

152. Rutter, M.D. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English Bowel Cancer Screening Programme / M.D. Rutter, C. Nickerson, C.J. Rees [et al.] // *Endoscopy.* — 2014. — Vol. 46. — P. 90-97.

153. Saito, Y. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video) / Y. Saito, T. Uraoka, Y. Yamaguchi [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2010. — Vol. 72. — P. 1217-1225.

154. Saito, Y. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection / Y. Saito, M. Fukuzawa, T. Matsuda [et al.] // *Surg Endosc.* — 2010. — Vol. 24, № 2. — P. 343-352.

155. Saitoh, Y. Invasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancers by combined use of videoendoscopy and chromoendoscopy / Y. Saitoh, T. Obara, J. Watari [et al.] // *Gastrointestinal Endoscop.* — 1998. — Vol. 48, № 4. — P. 362-370.

156. Sakamoto, T. Efficacy of endoscopic mucosal resection with circumferential incision for patients with large colorectal tumors / T. Sakamoto,

T Matsuda, T. Nakajima [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2012. — № 10. — P. 22-26.

157. Sakamoto, T. Learning curve associated with colorectal endoscopic submucosal dissection for endoscopists experienced in gastric endoscopic submucosal dissection / T. Sakamoto, Y. Saito, S. Fukunaga [et al.] // Dis Colon Rectum. — 2011. — Vol. 54, № 10. — P. 1307-1312.

158. Sakata N. Repeated screening with fecal immunochemical tests reduced the incidence of colorectal cancers in Saga, Japan / Sakata N., Sakata Y., Shimoda R. et al. // Hepatogastroenterology. — 2014. — N. 61(133). — P. 1224-1228.

159. Sano, Y. Optical digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow-band imaging system / Y. Sano, M. Muto, H. Tajiri [et al.] // Dig Endosc. — 2005. — Vol. 17. — P. 60-65.

160. Savides, T.J. Randomized controlled study of injury in the canine right colon from simultaneous biopsy and coagulation with different hot biopsy forceps / T.J. Savides, J.A. See, D.M. Jensen [et al.] // Gastrointest Endosc. — 1995. — Vol. 42. — P. 573-578.

161. Sawyer, E.J. Molecular characteristics of serrated adenomas of the colorectum / E.J. Sawyer, A. Cerar, A.M. Hanby [et al.] // Gut. — 2002. — Vol. 51. — P. 200-206.

162. Schlemper, R.J. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia / R.J. Schlemper, R.H. Riddell, Y. Kato [et al.] // Gut. — 2000. — Vol. 47, № 2. — P. 251-255.

163. Seifert, B. Results of the Czech National Colorectal Cancer screening programme - faecal occult blood tests / Seifert B., Májek O., Zavoral M. et al. // Klin. Onkol. — 2014. — N. 27(2). — P. 87-97.

164. Seo, E.H. Optimal preparation-to-colonoscopy interval in split-dose PEG bowel preparation determines satisfactory bowel preparation quality: an observational prospective study / E.H. Seo, T.O. Kim, M.J. Park [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. — 2012. — Vol. 75, № 3. — P. 583-590.

165. Serrano, M. Endoscopic mucosal resection of superficial colorectal neoplasms: review of 140 procedures / M. Serrano, S. Mao de Ferro, P. Fidalgo [et al.] // *Acta Med Port.* — 2012. — Vol. 25, № 5. — P. 288-296.

166. Shershnev, V.G. Effect of nitroglycerin and platyphilline on hemodynamics in patients with coronary insufficiency caused by arteriosclerosis / V.G. Shershnev, V.V. Zubarev // *Vrach Delo.* — 1975. — Vol. 89. — P. 10-12.

167. Shimoda, T. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. / Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, et al. // *Cancer.* — 1989. — 64(5). — p.1138-1146.

168. Simmons, D.T. Impact of endoscopist withdrawal speed on polyp yield: implications for optimal colonoscopy withdrawal time / D.T. Simmons, G.C. Harewod, T.H. Baron [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2006. — Vol. 24. — P. 965-971.

169. Singh, N. A survey of colonoscopic polypectomy practices among clinical gastroenterologists / N. Singh, M. Harrison, D.K. Rex. // *Gastrointest Endosc.* — 2004. — Vol. 60. — P. 414-418.

170. Snover, D.C. Serrated Polyps of the Colon and Rectum and Serrated Polyposis. WHO Classification of Tumours of the Digestive System / D.C. Snover, D. Ahnen, R. Burt [et al.] // IARC, Lyon, France. 4th edition. — 2010.

171. Snover, D.C. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma / D.C. Snover // *Hum Pathol.* — 2011. — Vol. 42. — P. 1-10.

172. Sonnenberg, A. Management of delayed postpolypectomy bleeding: a decision analysis / A. Sonnenberg // *Am J Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 339-342.

173. Sonwalkar, S. Characterization of colonic polyps at conventional (nonmagnifying) colonoscopy after spraying with 0,2% indigo carmine dye / S. Sonwalkar, O. Rotimi, B.J. Rembacken // *Endoscopy.* — 2006. — Vol. 38, № 12. — P. 1218-1223.

174. Soreide, K. Microsatellite instability in colorectal cancer / K. Soreide, E.A. Janssen, H. Soiland [et al.] // *Br J Surg.* — 2006. — Vol. 93, № 4. — P. 395-406.
175. Stewart, S.L. A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998-2001 / S.L. Stewart, J.M. Wike, I. Kato [et al.] // *Cancer.* — 2006. — Vol. 107. — P. 1128-1141.
176. Strate, L.L. ACG Clinical Guideline: Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding / L.L. Strate, I.M. Gralnek // *Am J Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 111. — P. 459-474.
177. Strul, H. Fecal occult blood test for colorectal cancer screening / Strul H., Arber N. // *Ann Oncol.* — 2002. — 13(1). — p. 51-6.
178. Stryker, S.J. Natural history of untreated colonic polyps / S.J. Stryker, B.G. Wolff, C.E. Culp [et al.] // *Gastroenterology.* — 1987. — Vol. 93. — P. 1009-1013.
179. Swan, M.P. Large refractory colonic polyps: is it time to change our practice? A prospective study of the clinical and economic impact of a tertiary referral colonic mucosal resection and polypectomy service (with videos) / M.P. Swan, M.J. Bourke, S. Alexander [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2009. — Vol. 70. — P. 1128-1136.
180. Swan, M.P. The target sign: an endoscopic marker for the resection of the muscularis propria and potential perforation during colonic endoscopic mucosal resection / M.P. Swan, M.J. Bourke, A. Moss [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2011. — Vol. 73. — P. 79-85.
181. Tada, M. Development of the strip-off biopsy / M. Tada, M. Shimada, F. Murakami [et al.] // *Gastroenterol Endosc.* — 1984. — Vol. 26. — P. 833-839.
182. Tajika, M. Comparison of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for large colorectal tumors / M. Tajika, Y. Niwa, V. Bhatia [ — et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* — 2011. — Vol. 23, № 11. — P. 1042-1049.

183. Tanaka, S. Clinicopathologic features and endoscopic treatment of superficially spreading colorectal neoplasms larger than 20 mm / S. Tanaka, K. Haruma, S. Oka [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2001. — Vol. 54, № 1. — P. 62-66.
184. Tanaka, S. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection / S. Tanaka, H. Kashida, Y. Saito [et al.] // *Dig Endosc.* — 2020. — Vol. 32, № 2. — P. 219-239.
185. Tanaka, S. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection / S. Tanaka, H. Kashida, Y. Saito. [et al.] // *Dig Endosc.* — 2015. — Vol. 27. — P. 417-434.
186. Tanaka, S. Warning for unprincipled colorectal endoscopic submucosal dissection: accuratediagnosis and reasonable treatment strategy / S. Tanaka, M. Terasaki, N. Hayashi [et al.] // *Dig Endosc.* — 2013. — Vol. 25, № 2. — P. 107-116.
187. Terasaki M., Tanaka S., Oka S., Nakadoi K., Takata S., Kanao H., et al. / Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for laterally spreading tumors larger than 20 mm. // *Journal of gastroenterology and hepatology.* — 2012. — 27(4). — 734–40.
188. Togashi, K. Flat and depressed lesions of the colon and rectum: Pathogenesis and clinical management / K. Togashi, F. Konishi, K. Koinuma [et al.] // *Ann Acad Med Singapore.* — 2003. — Vol. 32, № 2. — P. 152-158.
189. Toyonaga, T. The new resources of treatment for early stage colorectal tumors: EMR with small incision and simplified endoscopic submucosal dissection. *Digestive endoscopy: official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society.* / Toyonaga T, Man-I M, Morita Y, [et al.] // *Digestive endoscopy: official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society.* — 2009. — 21(S)1. — 31-7.
190. Uedo, N. Endoscopic management of early gastric cancer: endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: data from a Japanese

high volume center and literature review / N. Uedo, Y. Takeuchi, R. Ishihara // *Ann Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 25. — P. 281-290.

191. Uno, Y. The non-lifting sign of invasive colon cancer / Y. Uno, A. Munakata // *Gastrointest Endosc.* — 1994. — Vol. 40. — P. 485-489.

192. Urabe, Y. Advantages of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic oblique aspiration mucosectomy for superficial esophageal tumors / Y. Urabe, T. Hiyama, S. Tanaka [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, № 2. — P. 275-280.

193. Uraoka, T. Submucosal injection solution for gastrointestinal tract endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection / T. Uraoka, Y. Saito, K. Yamamoto [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* — 2009. — № 2. — P. 131-138.

194. Varadarajulu, S. Evaluation of dextrose 50 % as a medium for injection-assisted polypectomy / S. Varadarajulu, A. Tamhane, R.L. Slaughter // *Endoscopy.* — 2006. — Vol. 38. — P. 907-912.

195. Vogelstein, B. Genetic alterations during colorectal-tumor development. / Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. // *N Engl J Med.* — 1988, - 319(9), – p. 525-532.

196. Wang, J. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal tumors: a meta-analysis. / Wang J, Zhang XH, Ge J, Yang CM, Liu JY, Zhao SL. // *World J Gastroenterol.* – 2014. – 20. – p. 8282–8287.

197. 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. — P. 73-78.

198. Wayne, J.D. It ain't over 'til it's over: retrieval of polyps after colonoscopic polypectomy / J.D. Wayne // *Gastrointest Endosc.* — 2005. — Vol. 62. — P. 257-259.

199. Won, J.H. Clinical features, treatment and outcomes of colorectal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: literature

reviews published in English between 1993 and 2017 / J.H. Won, S.M. Kim, J.W. Kim [et al.] // *Cancer Manag Res.* — 2019. — Vol. 11. — P. 8577-8587.

200. Woolf, S. H. The Best Screening Test for Colorectal Cancer. A Personal Choice / Woolf S. H. // *N Engl J Med.* – 2000. – N. 3. (22). - p. 1603-1607

201. Yang, D., Endoscopic Mucosal Resection vs Endoscopic Submucosal Dissection For Barrett's Esophagus and Colorectal Neoplasia / *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* // - 2019. - 17(6). – 1019–28.

202. Yamamoto, H. Usefulness and safety of 0.4% sodium hyaluronate solution as a submucosal fluid “cushion” in endoscopic resection for gastric neoplasms: a prospective multicenter trial / H. Yamamoto, N. Yahagi, T. Oyama [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2008. — Vol. 67. — P. 830-839.

203. Yoshida, N. Endoscopic mucosal resection with 0.13% hyaluronic acid solution for colorectal polyps less than 20 mm: a randomized controlled trial / N. Yoshida, Y. Naito, Y. Inada [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2012. — Vol. 27. — P. 1377-1383.

204. Zauber, A.G., et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. / *N Engl J Med.* – 2012. – 366. – p. 687–96.

205. Zuckerman, M.J. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures / M.J. Zuckerman, W.K. Hirota, D.G. Adler [et al.] // *Gastrointest Endosc.* — 2005. — Vol. 61. — P. 189-194.

206. Zhao, H. Endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors: a meta-analysis / Zhao H, Yin J, Ji C, Wang X, Wang N. // *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* – 2020;