

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

На правах рукописи

Югай Олег Михайлович

ТОННЕЛЬНАЯ ПОДСЛИЗИСТАЯ ДИССЕКЦИЯ ПРИ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ
ТОЛСТОЙ КИШКИ

3.1.9 – Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
О.И. Сушков

Москва, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ... ..	12
1.1 Роль эндоскопического исследования при выборе метода лечения пациентов с крупными аденомами толстой кишки	12
1.1.1 Подготовка толстой кишки к эндоскопическому исследованию и оперативному вмешательству	13
1.1.2 Методы улучшения визуализации поверхности новообразования при колоноскопии	15
1.1.2.1 Хромоскопия в диагностике опухолей толстой кишки	16
1.1.2.2 Увеличительная колоноскопия	17
1.2 Методы эндоскопического удаления крупных новообразований толстой кишки	19
1.2.1 Эндоскопическая мукозэктомия	19
1.2.2 Эндоскопическая подслизистая диссекция	22
1.2.3 Эндоскопическая подслизистая тоннельная диссекция.	25
1.3 Систематический обзор и мета-анализ. Сравнение тоннельного и классического метода эндоскопической подслизистой диссекции при удалении эпителиальных опухолей толстой кишки	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1 Дизайн исследования	36
2.2 Характеристика больных основной и контрольной группы	38
2.3 Эндоскопическая диагностика новообразований толстой кишки.	41
2.3.1 Оценка ямочного рисунка поверхности новообразований по классификации S. Kudo и T. Kimura	42
2.3.2 Оценка сосудистого рисунка по классификации Y.Sano	43
2.3.3 Оценка новообразований по Парижской и Прагматической эндоскопическим классификациям	44
2.4 Методы обследования больных	46

2.5 Методы лабораторных и инструментальных исследований.....	47
2.6 Анестезиологическое пособие.....	50
2.7 Методы динамического контроля	51
2.8 Методы статистического анализа.....	52
ГЛАВА 3. ТЕХНИКА ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ГРУППАХ	53
3.1 Классический метод подслизистой диссекции	54
3.2 Тоннельный метод подслизистой диссекции	58
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ	62
4.1 Непосредственные результаты эндоскопического лечения в группах.....	62
4.1.1 Анализ факторов риска фрагментации операционного препарата.....	78
4.1.2 Анализ факторов риска R1-резекции	81
4.1.3 Анализ факторов риска развития посткоагуляционного синдрома.....	83
4.1.4 Анализ факторов риска наличия подслизистого фиброза.....	87
4.2 Отдаленные результаты лечения в группах.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Наиболее распространенной морфологической формой злокачественных новообразований толстой кишки является аденокарцинома, которая в подавляющем числе наблюдений развивается из доброкачественной аденомы [29].

Известно, что своевременное выявление и эндоскопическое удаление аденом толстой кишки является методом профилактики КРР, и, следовательно, может способствовать снижению показателей смертности от этого заболевания [40, 88].

При всем многообразии уточняющих методик эндоскопической диагностики, до настоящего времени не всегда удается дифференцировать доброкачественную опухоль от злокачественной [30, 63]. Около 20% всех эндоскопически удаляемых новообразований толстой кишки, по данным патоморфологического исследования, оказываются злокачественными [30]. Из них в половине случаев уровень подслизистой инвазии не превышает глубины прорастания в подслизистый слой, что соответствует стадии T1sm1, по классификации R. Kikuchi, и не требует дополнительного хирургического лечения [30, 87].

Своевременная диагностика опухолей толстой кишки, а так же стремление уменьшить операционную травму и сохранить качество жизни пациентов привели к появлению и внедрению новых методик малоинвазивной хирургии при лечении больных с доброкачественными новообразованиями и ранними формами рака толстой кишки [20, 24, 92].

Потребность в расширении возможностей внутрипросветного удаления опухолей толстой кишки привела к появлению эндоскопической подслизистой диссекции (англ. – Endoscopic submucosal dissection – ESD). В настоящее время, мировой хирургической общественностью этот метод признается весьма перспективным при удалении доброкачественных новообразований, а также начальных форм злокачественных опухолей толстой кишки [6, 30]. По сравнению с эндоскопической мукозэктомией (англ. – Endoscopic mucosal resection – EMR),

при которой возможность выполнения резекции единым блоком (en bloc) ограничивается размерами новообразования [23], удаление опухоли единым блоком методом ESD позволяет это ограничение существенно редуцировать [84].

Степень разработанности темы

С появлением эндоскопической подслизистой диссекции за последние 20 лет можно говорить об изменении подходов к лечению пациентов с крупными доброкачественными опухолями толстой кишки. По данным сравнительных и рандомизированных исследований, ESD позволяет удалять единым блоком новообразования протяженностью до 160 мм, а медиана максимального их размера достигала 120 мм [15, 25, 38].

В своем исследовании, Мгвралашвили Д.А. и соавт. (2019) доказали, что ESD является достаточно безопасным и эффективным методом удаления аденом толстой кишки. Авторами были проанализированы результаты удаления 104 крупных доброкачественных новообразований ободочной кишки у 104 больных. Частота интраоперационных осложнений в серии не превышала 3,5%, а послеоперационных – 1,5%. В подавляющем большинстве случаев опухоли были удалены единым блоком – в 91% и в 89% наблюдений, при локализации в правых и левых отделах ободочной кишки, соответственно [5]. В то же время, было показано, что при размере новообразований более 30 мм частота en bloc резекции при стандартной технике ESD снижается до 74% [95]. Наличие же кишечного спазма, активной перистальтики и фиброза в подслизистом слое значительно увеличивает продолжительность операции, а также частоту развития послеоперационных осложнений до 10,1% [18, 95].

Сочетание же указанных выше факторов может скомпрометировать метод ESD, особенно в случае вмешательств по поводу новообразований, при которых невозможно дооперационно исключить наличие подслизистой инвазии опухоли [70].

Тоннельная эндоскопическая подслизистая диссекция (англ.- Endoscopic submucosal tunnel dissection – ESTD) – это альтернативная стандартной технике ESD методика, в основе которой лежит принцип создания тоннеля в подслизистом

слое под опухолью с последующей отсепаровкой ее от центра к латеральным границам резекции. Данный способ был впервые применен Inoue H. и соавт. (2010) в Японии при выполнении пероральной эндоскопической миотомии для лечения ахалазии кардии [35]. В отношении крупных новообразований толстой кишки, в литературе имеются лишь два исследования, отражающих предварительные результаты применения данного метода [94, 97]. Одно из них было проспективным обсервационным, в котором Yang J.L. и соавт. (2017) оценили результаты эндоскопического лечения 19 пациентов с новообразованиями прямой кишки методом ESTD. Авторы пришли к выводу, что метод ESTD является эффективным и безопасным при удалении новообразований прямой кишки, однако, по их мнению, было необходимо проведение крупных сравнительных исследований для более однозначного суждения об этом. Второе исследование, представленное Zou J. и соавт. (2020) было проведено, как проспективное сравнительное. 143 пациента с латерально распространяющимися опухолями прямой кишки были разделены на 2 группы: ESD – 84; ESTD- 59 наблюдений. Оказалось, что тоннельная диссекция выполняется быстрее, чем классическая. Так, площадь рассеченного подслизистого слоя опухоли за минуту была статистически значимо больше при ESTD, чем при ESD – 15,2 (10,7–23,9) и 24,5 (14,9–27,5) мм²/мин. При сравнении частоты en bloc и R0 резекций, а также частоты интраоперационных осложнений, статистически значимых различий между группами выявлено не было. В заключении авторы отметили высокую эффективность и безопасность метода ESTD по сравнению с ESD при опухолях прямой кишки при меньшей скорости выполнения операции [97].

В России тоннельный способ подслизистой диссекции также нашел свое применение при удалении новообразований в верхних отделах ЖКТ [4, 7, 9, 10, 48]. В то же время, отсутствуют исследования, сравнивающие ESD и ESTD при удалении крупных новообразований толстой кишки. В связи с этим, в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с сентября 2019 по август 2022 гг. было проведено проспективное исследование, направленное на сравнение результатов выполнения эндоскопической диссекции в подслизистом

слое эпителиальных новообразований толстой кишки более 30 мм классическим и тоннельным способом.

Объект исследования

Пациенты с доброкачественными эпителиальными новообразованиями толстой кишки размером более 30 мм.

Цель исследования

Улучшить результаты эндоскопического лечения пациентов с доброкачественными эпителиальными новообразованиями толстой кишки более 30 мм в максимальном измерении.

Задачи исследования:

1. Выполнить систематический обзор литературы и метаанализ методов тоннельной и классической эндоскопической подслизистой диссекции при удалении новообразований толстой кишки.
2. Сравнить непосредственные результаты тоннельной и классической эндоскопической подслизистой диссекции при удалении крупных эпителиальных новообразований толстой кишки.
3. На основании патоморфологического исследования операционных препаратов изучить частоту en bloc и R0 резекции при тоннельной и классической эндоскопической подслизистой диссекции.
4. Выявить факторы риска R1-резекции и фрагментации операционного препарата, а также развития посткоагуляционного синдрома при использовании методов тоннельной и классической эндоскопической подслизистой диссекции.
5. Изучить частоту рецидивов после удаления новообразований методами тоннельной и классической эндоскопической подслизистой диссекции.

Научная новизна исследования

В процессе исследования впервые произведена сравнительная оценка результатов классической и тоннельной подслизистой диссекции при удалении крупных эпителиальных новообразований толстой кишки более 30 мм в максимальном измерении.

Впервые проведен анализ критериев радикальности эндоскопического удаления крупных эпителиальных опухолей толстой кишки методом ESTD.

Впервые была проведена сравнительная оценка качества операционных препаратов крупных эпителиальных новообразований толстой кишки, полученных при удалении методами ESD и ESTD, а именно частоты en bloc и R0-резекции.

Практическая значимость работы

Высокая частота фрагментации крупных новообразований толстой кишки и наличие рецидивов при применении метода ESD обуславливают необходимость использования модифицированного подхода при эндоскопическом лечении пациентов с опухолями более 30 мм в максимальном измерении. Принимая во внимание полученные данные о большей радикальности и сравнимой безопасности методов ESTD и ESD, можно сделать вывод, что использование первого является более оправданным, особенно в случае трудной локализации опухоли толстой кишки и вмешательства в условиях ограниченного пространства.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что метод эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции, по сравнению с классической ESD при удалении крупных эпителиальных новообразований толстой кишки более 30 мм в максимальном измерении демонстрирует лучшее качество операционного препарата в отношении частоты en bloc и R0-резекции – 98,2% против 84,2% ($p=0,01$) и 90,7% против 68,4% наблюдений ($p=0,003$), соответственно.

2. Определено, что продолжительность эндоскопического вмешательства более 150 мин., является независимым фактором риска развития посткоагуляционного синдрома (ОШ=5,6; 95% ДИ: 1,4-22; $p=0,01$).

3. Доказано, что фиброз подслизистого слоя (ОШ=7,7; 95% ДИ: 1,9-32; $p=0,004$) является независимым фактором, статистически значимо повышающим риск фрагментации опухоли.

4. Установлено, что метод ESTD является столь же эффективным методом удаления эпителиальных новообразований более 30 мм в максимальном

измерении, как и метод ESD, о чем свидетельствует низкая частота локальных рецидивов – 4% и 3,9%, соответственно ($p=0,9$).

Степень достоверности результатов исследования

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

Апробация работы

Диссертационная работа апробирована 10 марта 2023 года на совместной научно-практической конференции отдела общей колопроктологии и отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Основные положения работы доложены на отечественных и международных конференциях:

1) IX Первенство России по эндоскопии, в рамках 11 научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии», г. Санкт-Петербург, 26 марта 2020 г.

2) XI Конференция молодых ученых «Трансляционная медицина: возможное и реальное», г. Москва, 2–3 апреля 2020 г.

3) Междисциплинарная научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный подход в организации помощи, диагностики и лечении пациентов с заболеваниями толстой кишки», г. Самара, 17 апреля 2021 г.

4) Конгресс «Endoonco» в рамках IV Международного Форума онкологии и радиотерапии, г. Москва, 20 сентября 2021 г.

5) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Первый Байкальский колопроктологический форум молодых ученых», г. Иркутск, 28–30 июля 2022 г.

б) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Съезд колопроктологов России», г. Москва, 6–8 октября 2022 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные в ходе диссертационной работы результаты используются в практической деятельности отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также МНИОИ имени П.А. Герцена - филиала «НМИЦ Радиологии» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Югай О.М. соответствует п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» паспорта научной специальности 3.1.9 «Хирургия», поскольку включает оценку результатов хирургического лечения больных с доброкачественными новообразованиями толстой кишки.

Личный вклад автора

Соискателем проведен систематический обзор и мета-анализ литературы по изучаемому вопросу, на основании чего была обоснована актуальность, разработан дизайн, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Диссертант участвовал в операциях в составе хирургической бригады, как в качестве ассистента, так и оператора. Автором была осуществлена статистическая обработка клинического материала, получены результаты, на основании которых сформулированы и изложены положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликована 5 научных работ в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций материалов докторских и кандидатских диссертаций.

1. Югай, О.М. Сравнение тоннельного и классического метода эндоскопической подслизистой диссекции при эпителиальных опухолях толстой кишки (систематический обзор и мета-анализ) / О.М. Югай, Д.А. Мтвралашвили, В.В. Веселов, Ю.Е. Ваганов, О.А. Майновская, А.А. Ликотов, М.А. Нагудов, С.В.

Чернышов // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 2(72). – С. 39-52. – doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-39-52.

2. Югай, О.М. Тоннельная эндоскопическая подслизистая диссекция гигантской аденомы слепой кишки (клиническое наблюдение) / О.М. Югай, Д.А. Мтвралашвили, А.А. Ликотов, Ю.Е. Ваганов // Колопроктология. – 2021. – Т. 20, № 1(75). – С. 41-45. – doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-41-45.

3. Хомяков, Е.А. Эффективность и факторы риска эндоскопической диссекции в подслизистом слое при опухолях правых отделов толстой кишки / Е.А. Хомяков, Д.А. Мтвралашвили, Ю.Е. Ваганов, С.В. Чернышов, О.М. Югай, Т.В. Качанова // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 4. – С. 29-35. – doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-29-35.

4. Ликотов, А.А. Факторы, лимитирующие выполнение подслизистой диссекции в толстой кишке / А.А. Ликотов, Д.А. Мтвралашвили, М.А. Нагудов, О.М. Югай, Ю.Е. Ваганов, С.В. Чернышов, О.А. Майновская // Колопроктология. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 50-56. – doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-50-56.

5. Югай, О.М. Тоннельная эндоскопическая диссекция при лечении крупных доброкачественных опухолей толстой кишки. Непосредственные результаты / О.М. Югай, В.В. Веселов, Д.А. Мтвралашвили, А.А. Ликотов, Э.У. Абдулжалиева, О.А. Майновская, С.В. Чернышов, О.И. Сушков // Колопроктология. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 105-113. – doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-2-105-113.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста в текстовом редакторе Microsoft Word 2013 для Windows, шрифтом Times New Roman, кеглем 14 с полуторным интервалом. Работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 97 отечественных и зарубежных источника. В диссертации – 13 таблиц и 34 рисунка.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль эндоскопического исследования при выборе метода лечения пациентов с крупными аденомами толстой кишки

В настоящее время колоректальный рак (КРР) занимает 3 место в мире по распространенности среди всех онкологических заболеваний [77]. В России, по данным Каприна А.Д. (2021), рак ободочной и прямой кишки в совокупности составляет 10,5% случаев среди всех локализаций злокачественных новообразований [3].

Существует множество различных методов диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки, однако основным, по-прежнему, остается эндоскопическое исследование. Колоноскопия является “золотым стандартом” диагностики новообразований толстой кишки. В настоящий момент существуют эндоскопические системы, позволяющие получать изображение высокой четкости, что повышает вероятность обнаружения новообразований в толстой кишке [37]. Применение же эндоскопических способов «улучшенной визуализации», таких как узкоспектральный режим (оптическая хромоскопия), колоноскопия с использованием специальных красителей и увеличительная эндоскопия в совокупности с возможностью забора биоматериала для гистологического исследования, при необходимости, способствует повышению достоверности эндоскопической диагностики, тем самым увеличивая вероятность выбора правильной тактики лечения [26, 43].

1.1.1 Подготовка толстой кишки к эндоскопическому исследованию и оперативному вмешательству

Как при колоноскопии, так и при эндоскопических операциях, одним из ключевых факторов успешности манипуляции является адекватная подготовка толстой кишки [32].

Для оценки адекватности подготовки к эндоскопическим исследованиям и вмешательствам существует несколько шкал. Наиболее удобной и надежной с точки зрения клинической практики является Бостонская шкала оценки качества подготовки кишки (Boston Bowel Preparation Scale Score – BBPSS) [44, 50, 57]. Для определения степени подготовленности с помощью BBPSS толстую кишку условно делят на 3 отдела:

- 1 – правый, включающий слепую и восходящую ободочную кишку;
- 2 – средний (поперечная ободочная кишка);
- 3 – левый, объединяющий нисходящую ободочную, сигмовидную и прямую кишку.

Подготовка каждого из трех отделов оценивается по 4-х бальной шкале, где:
0 баллов – соответствует наличию выраженного количества оформленного, не поддающегося отмыванию кишечного содержимого;

1 балл – часть слизистой оболочки оцениваемого сегмента толстой кишки видна, остальная часть сегмента не доступна осмотру и не поддается отмыванию;

2 балла – присутствует небольшое количество непрозрачной жидкости и фрагментов кишечного содержимого, поддающегося отмыванию и аспирации, слизистая оболочка хорошо видна;

3 балла – слизистая оболочка хорошо видна, отсутствуют фрагменты кишечного содержимого и жидкости.

Максимально возможное количество баллов при оценке всех сегментов может достигать 9, что соответствует идеальному очищению кишечника. Минимальная балльная оценка, при которой возможен эндоскопический осмотр равна 6 [50]. Правильная оценка качества подготовки и интерпретация в

соответствии с BBPSS имеет ключевое значение в диагностике и лечении пациентов с опухолями толстой кишки [8]. Неудовлетворительно подготовленной по качеству считается кишка, осмотр слизистой оболочки которой становится невозможным, что приводит к необходимости повторной колоноскопии, которую можно было бы избежать, если качество подготовки кишки было бы удовлетворительным [67]. При этом на фоне плохой подготовки некачественный осмотр толстой кишки реализуется в низкую частоту выявления аденом [41].

В 1980 году Davis G.R. и соавт. разработали уникальную формулу осмотически сбалансированного препарата на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) [21]. Среди многообразия существующих на данный момент средств подготовки толстой кишки, в клинической практике широко применяются препараты ПЭГ и фосфата натрия [68]. Dong Y. и соавт. в 2020 году провели собственное рандомизированное исследование, в котором сравнили результаты применения фосфата натрия и полиэтиленгликоля в качестве средства подготовки к эндоскопическому исследованию толстой кишки. В исследование вошли 586 человек: по 293 в каждой группе. Оказалось, что непереносимость препарата, проявляющаяся диспепсией, была отмечена у 22 (7,5%) пациентов в группе ПЭГ и 2 (0,7%) пациентов в группе фосфата натрия ($p \leq 0,001$). Однако при анализе качества подготовленности толстой кишки авторы не выявили статистически значимых различий между двумя группами, а уровень клиренса соответствовал 7-9 баллам по BBPSS ($p=0,567$). Тем не менее, авторы отметили, что качество подготовки левых отделов толстой кишки в соответствии со шкалой BBPSS, было выше у пациентов группы ПЭГ, чем фосфата натрия – $3,0 \pm 0,2$ против $2,9 \pm 0,4$ баллов, соответственно ($p=0,001$). Время, затраченное на проведение колоноскопии было статистически значимо меньше, хоть и незначительно, в группе ПЭГ, нежели при использовании препаратов фосфата натрия – 10 и 12 мин., соответственно ($p=0,002$). Вдобавок были обнаружены статистически значимые различия в частоте возникновения технических трудностей, связанных с проведением эндоскопа в купол слепой кишки, которые во время проведения колоноскопии были отмечены у 23,2% и 32,8% пациентов групп ПЭГ и фосфата натрия, соответственно ($p=0,036$).

При этом, статистически значимых различий в частоте обнаружения полипов толстой кишки между группами выявлено не было – 32,8% и 30,4%, соответственно ($p=0,05$). Исходя из полученных результатов, авторы пришли к заключению, что подготовка препаратом ПЭГ, по сравнению с препаратами группы фосфата натрия, обеспечивает более качественную подготовку левых отделов толстой кишки, что облегчает интубацию до купола слепой кишки [93]. В то же время отсутствие статистически значимых различий в частоте обнаружения полипов между группами заставило исследователей сделать вывод, что существующие на сегодняшний день препараты очищения кишечника, с одинаковым успехом могут применяться для подготовки к эндоскопическим вмешательствам.

В настоящее время, стандартная схема очищения кишечника подразумевает необходимость соблюдения диеты и прием пероральных слабительных препаратов [11]. Стоит подчеркнуть, что на сегодняшний день нет препарата для подготовки кишечника, отвечающего всем требованиям “идеального” [1]. Тем не менее, диета с низким содержанием клетчатки в сочетании с двухэтапным приемом осмотических слабительных, в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (англ. – European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE), позволяет обеспечить наиболее эффективную подготовку к эндоскопическим вмешательствам, что подтверждается многочисленными исследованиями [39, 57, 61, 76, 91].

1.1.2 Методы улучшения визуализации поверхности новообразования при колоноскопии

Методы улучшения визуализации при колоноскопии позволяют не только повысить индекс частоты выявления аденом (англ. – Adenoma detection rate, ADR), но и с высокой точностью предположить патоморфологическую структуру выявленного новообразования.

Среди существующих на данный момент способов улучшения визуализации эндоскопического изображения необходимо рассмотреть хромокопию с

применением красителей, виртуальную хромоэндоскопию, а также увеличительную колоноскопию (УК).

1.1.2.1 Хромоскопия в диагностике опухолей толстой кишки

Хромоскопия – это один из методов уточняющей диагностики, заключающийся в прижизненном (витальном) окрашивании тканей, благодаря которому усиление контрастности изображения, либо характерное изменение цвета поверхности слизистой оболочки обеспечивает четкую визуализацию патологически измененных тканей. Для диагностики опухолей толстой кишки чаще всего применяют индигокармин, реже – метиленовый синий и генциан фиолетовый [27]. Индигокармин, в отличие от остальных красителей, не всасывается слизистой оболочкой, а обволакивает ее. Темно-синий цвет красителя улучшает визуализацию структур слизистой оболочки и позволяет тщательно различить границы, глубину и микрорельеф поверхности опухоли [16].

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании Hurt С. и соавт. (2019) сравнили результаты хромоколоноскопии и стандартной колоноскопии при выявлении зубчатых новообразований толстой кишки. В группу хромоколоноскопии был включен 381 пациент, а в группу колоноскопии в белом свете – 360 больных. Авторы пришли к выводу, что применение хромоскопии статистически значимо увеличивает частоту выявления плоских эпителиальных опухолей – 45 (11,8%) новообразований в основной, против 23 (6,4%) наблюдений в контрольной группе (ОШ=1,96; 95% ДИ: 1,16–3,32; $p=0,012$). Также, при проведении регрессионного анализа авторы выявили следующую закономерность: у пациентов с зубчатыми аденомами толстой кишки при хромоколоноскопии статистически значимо более чем в 2 раза чаще синхронно выявлялись аденоматозные новообразования, чем при колоноскопии в белом свете (ОШ=2,42; 95% ДИ: 1,19 – 4,93; $p=0,015$) [32].

Эндоскопическое исследование в узком спектре света (англ – Narrow Band Imaging – NBI) – это виртуальная технология, основанная на эффекте

преимущественного поглощения света определенной длины волны гемоглобином [4]. Принцип визуализации в этом режиме состоит в том, что синий свет, длина волны которого составляет 415 нм, распространяется до уровня поверхностных капилляров слизистой оболочки толстой кишки, тогда как зеленый, имея длину волны 540 нм, поглощается сосудами в более глубоких слоях слизистой оболочки и подслизистой основы, что позволяет достоверно отличить ямочный и сосудистый рисунок зоны опухолевого процесса от нормального. В исследовании Visovan I.I. и соавт. (2017) была сравнена частота выявления полипов толстой кишки при колоноскопии в узком спектре света и при стандартной колоноскопии. 226 пациентов было включено в группу NBI и 279 – в группу стандартной колоноскопии. Оказалось, что общее количество выявленных полипов в группе NBI было статистически значимо выше – 325, по сравнению с группой, где NBI не использовался – 189 полипов ($p < 0,01$). ADR при этом составил 35,3% в группе NBI и – 20% в группе стандартной колоноскопии ($p = 0,01$). Таким образом, авторы сделали вывод, что использование технологии NBI статистически значимо увеличивает частоту выявления и полипов в толстой кишке и индекса ADR. Кроме того, авторы отметили высокую ее диагностическую точность, а также чувствительность и специфичность, по сравнению с обычной колоноскопией, где соответствующие показатели оказались равны 91%, 90,9% и 95,2% [82].

1.1.2.2 Увеличительная колоноскопия

Метод увеличительной колоноскопии (УК) основан на изменении фокусного расстояния между линзами на дистальном конце аппарата, осуществляемом с помощью специального оптического привода [2].

Благодаря этой функции на экране монитора отображается увеличенная в 80-85 раз неискаженная эндоскопическая картина. Проведение эндоскопии с увеличением позволяет обнаружить изменения архитектоники слизистой оболочки, ее неоднородность, нерегулярность, что является чрезвычайно важным признаком, особенно при диагностике раннего рака толстой кишки.

Ikematsu H. и соавт. (2015) в своем исследовании выяснили, что сочетанное применение УК и NBI повышает диагностическую ценность колоноскопии при поиске и оценке новообразований толстой кишки менее 5 мм в диаметре. Так, диагностическая ценность, чувствительность и специфичность стандартной колоноскопии составили 87,0%, 89,5% и 79,2%, соответственно, а при сочетании УК и NBI – 94,0%, 96,1% и 87,5%, соответственно [34].

Однако, несмотря на многообразие методов предоперационной эндоскопической, в том числе уточняющей диагностики, не всегда удается отличить злокачественную опухоль от доброкачественной.

В крупном проспективном исследовании, проведенном Schachschal G. и соавт. (2013), в котором сравнивались результаты эндоскопической диагностики с данными, полученными при патоморфологическом исследовании удаленных новообразований, общая диагностическая ценность колоноскопии при выявлении аденоматозных образований составила 76,6%, при чувствительности и специфичности равной 78,1% и 73,4%, соответственно. Важно отметить, что при этом использовались современные колоноскопы экспертного класса с возможностью многократного увеличения и осмотра в узком спектре света [58]. Представленное исследование наглядно продемонстрировало, что использование даже самого современного оборудования не гарантирует 100% точности в предоперационной верификации диагноза и требует обязательного гистологического исследования удаленного препарата для идентификации скрытой малигнизации. При этом, чрезвычайно важно отметить, что риск малигнизации зависит от размеров аденом. При небольших (<5мм) новообразованиях лишь в 2% отмечается тяжелая (high grade) дисплазия эпителия, а риск инвазивного рака практически отсутствует [59]. В другом крупном исследовании Nusko G. и соавт. (1997) были проанализированы результаты патоморфологического исследования 11188 удаленных аденом толстой кишки. Авторы выяснили, что из 5027 (44,9%) новообразований размером менее 5 мм в диаметре ни одна из них не содержала фокус инвазивной карциномы [65]. В то же время, в аденомах от 26 до 35 мм в диаметре частота малигнизации резко возросла, составив 42,7%. В аденомах же

более 35 мм в диаметре этот показатель увеличивался до 75,8% [64, 65, 89]. Важно подчеркнуть, что малигнизация чаще отмечается в аденомах с преобладанием ворсинчатого компонента, по сравнению с тубулярными аденомами – 55,9% и 9,5% наблюдений, соответственно ($p=0,00095$) [29].

1.2 Методы эндоскопического удаления крупных новообразований толстой кишки

1.2.1 Эндоскопическая мукозэктомия

История метода эндоскопической мукозэктомии начинается с 1955 года, когда Rosenberg N. и соавт. впервые использовали инъекцию специального раствора в подслизистый слой перед удалением полипов толстой кишки [78]. Авторы сделали вывод, что данный прием обеспечивает защиту кишечной стенки от воздействия электрического тока. Спустя 29 лет, в 1984 году, Tada M. разработал и впервые предложил технологию эндоскопической резекции слизистой оболочки (англ.- Endoscopic mucosal resection, EMR) для удаления эпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта, позволяющую успешно и радикально оперировать не только полиповидные, но и неполиповидные новообразования [78]. Подробное рассмотрение метода EMR в рамках данного литературного обзора целесообразно, поскольку он стал по своей сути, предтечей метода подслизистой диссекции, обеспечивающего лучший контроль за слоем диссекции, чем эндоскопическое удаление новообразований при помощи петли.

В данном оперативном вмешательстве можно выделить следующие этапы:

1. Создание «подслизистой подушки» путем инъекции солевого раствора с красителем, в качестве которого чаще всего применяют индигокармин [31].
2. Установка эндоскопической петли под основание новообразования и ее затягивание под визуальным контролем. Основная задача этого этапа - контроль процесса затягивания во избежание соскальзывания петли, поскольку удаление должно происходить в пределах здоровой слизистой.

3. Послеоперационный эндоскопический гемостаз осуществляется после удаления новообразования и включает методы клипирования, электро- и аргоноплазменной коагуляции. Также, при необходимости, возможно комбинирование этих методов. Важность этого этапа подтверждается многими исследованиями, одно из которых было проведено в Южной Корее Lee H. S. и соавт. (2019). В рандомизированное исследование было включено 569 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 285 пациентов в 1 группе, где применялся «профилактический» гемостаз после EMR и 284 пациента во 2 группе, где эндоскопический гемостаз не осуществлялся. Оказалось, что частота послеоперационных кровотечений в 1 группе была статистически значимо ниже, чем во 2 группе – 12,6% и 18,7% наблюдений, соответственно ($p=0,048$) [52].

Залогом успешного выполнения EMR является удаление опухоли единым блоком, что позволяет получить операционный препарат хорошего качества с возможностью полноценной патоморфологической оценки краев резекции [28].

Как при EMR, так и при эндоскопической подслизистой диссекции важнейшим критерием качества операционного препарата является наличие негативных, в отношении опухолевой ткани, границ резекции. В этой ситуации негативная в отношении опухоли граница описывается критерием “R0”.

Если при патоморфологическом исследовании в границах резекции выявлены опухолевые клетки, данное сочетание обозначается индексом “R1”.

Невозможность оценить наличие опухолевых клеток по границе резекции препарата принято обозначать индексом “Rx”.

Для удаления крупных новообразований, при которых резекция единым блоком методом EMR не представляется возможной, существует метод фрагментарной эндоскопической резекции (англ. – Piecemeal endoscopic mucosal resection, PEMR), заключающийся в прицельной фрагментации опухоли эндоскопической петлей в пределах здоровой слизистой. Основным компрометирующим моментом данного метода остается высокая частота рецидивов. Данный факт хорошо иллюстрируют результаты ретроспективного исследования Khashab M. и соавт. (2009), в которое было включено 132 пациента

со 136 новообразованиями толстой кишки, средний размер которых составил 33,8 (20–150) мм. При этом частота местных рецидивов после удаления опухолей методом фрагментарной эндоскопической резекции составила 25% [45].

В то же время, важными преимуществами применения PEMR при удалении крупных новообразований толстой кишки следует признать эффективность и безопасность метода.

Анализ результатов исследования израильских коллег, посвященный эндоскопическому лечению 351 пациента с 392 аденомами толстой кишки более 20 мм в диаметре методом PEMR, показал, что en bloc резекция была выполнена в 245 (69,8%) случаях. При регрессионном анализе оказалось, что вероятность выполнения en bloc резекции снижалась при увеличении размера образования (ОШ=1,08; 95% ДИ: 1,04-1,12; $p=0,008$) и его локализации в слепой кишке (ОШ=5,97; 95% Д: 1,60-22,33; $p<0,001$). Было установлено, что потребность в резекции кишки была статистически значимо выше при размере новообразования более 40 мм, по сравнению с опухолями, диаметр которых был в интервале от 20 до 39 мм – 13,3% и 3,8% случаев, соответственно ($p=0,006$). При оценке безопасности метода было установлено, что осложнения развились у 85 (24,2%) пациентов. При этом лишь в 21(6%) случае ситуация потребовала госпитализации для дальнейшего наблюдения и лечения. В заключении авторы отметили, что PEMR возможно использовать при удалении аденом толстой кишки размерами более 20 мм, при невозможности применения метода ESD. Безопасность и эффективность метода PEMR статистически значимо снижаются при удалении новообразований толстой кишки более 40 мм в диаметре [60].

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям ESGE [28], методика эндоскопической мукозэктомии является методом выбора при удалении сидячих и стелющихся новообразований размерами до 19 мм как в ободочной, так и в прямой кишке, что подтверждается многочисленными исследованиями [72, 83]. При новообразованиях более 30 мм вероятность их удаления единым блоком снижается до 48,1%, а частота рецидивов увеличивается до 25,7% [84].

Таким образом, размер новообразований играет важную роль при выборе метода его удаления, так как с увеличением размера опухоли появляется статистически значимая тенденция к фрагментации и, как следствие, ведет к более высокой частоте местных рецидивов [81].

1.2.2 Эндоскопическая подслизистая диссекция

Эндоскопическая подслизистая диссекция – метод, разработанный для эндоскопического удаления опухолей желудочно-кишечного тракта единым блоком. Впервые был применен в Японии в 1990-е годы для лечения ахалазии кардии [62]. Затем, показав свою эффективность, ESD стала активно использоваться и при удалении новообразований толстой кишки [33].

В настоящее время эндоскопическая диссекция в подслизистом слое может применяться для удаления, как доброкачественных, так и неинвазивных форм злокачественных новообразований толстой кишки [86, 90]. В отличие от эндоскопической резекции слизистой, при которой удаление препарата en bloc рекомендовано при размере новообразований менее 25 мм в диаметре, применение ESD возможно и для опухолей большего размера, в том числе при наличии эндоскопических признаков скрытой малигнизации в основании опухоли, а также в случае рецидивов доброкачественных новообразований после ранее выполненных полипэктомий [71].

В 2016 году De Ceglie A. и соавт. опубликовали систематический обзор, в котором объединили результаты 66 публикаций, сравнивающих удаление опухолей методом EMR и ESD (11873 новообразований – в группе EMR и 6077 – в группе ESD). Авторы установили, что частота резекции единым блоком при EMR составляет 62,8%, а при ESD – 90,5%. При этом частота местных рецидивов опухоли после EMR колеблется от 3% до 12%, тогда как при ESD этот показатель существенно ниже и не превышает 1,17% [17].

Прецизионность вмешательства и уровень диссекции с возможностью обеспечить негативную глубокую границу резекции, а также относительно низкая

частота осложнений свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности метода. Все это говорит о конкурентном преимуществе ESD по сравнению с другими эндоскопическими методами лечения, в том числе при удалении малигнизированных новообразований толстой кишки [71, 73].

В то же время, важно понимать, что при удалении новообразований размерами более 30 мм методом ESD частота R0-резекции может снижаться до 74%, что обусловлено техническими трудностями визуализации подслизистого слоя и может сопровождаться фрагментацией операционного препарата [6].

Методика эндоскопической подслизистой диссекции в техническом отношении более сложна по сравнению с EMR. Она также, как и при мукозэктомии предусматривает введение солевого, окрашенного красителем раствора в подслизистый слой под опухоль перед выполнением операции. Первая задача этого мероприятия – оценка возможной связи опухоли с кишечной стенкой, и, следовательно, исключение малигнизации. Нередко возникают ситуации, когда только оценка «подслизистого лифтинга» позволяет достоверно определить, подходит ли новообразование для удаления методом ESD. Вторая задача, которую позволяет решить данная манипуляция – обеспечение безопасного с точки зрения рисков перфорации кишечной стенки расстояния от нее до опухоли за счет создания “подслизистой подушки”. После оценки степени лифтинга и принятия решения о возможности выполнения ESD производится разметка краев резекции вокруг новообразования и последующее циркулярное рассечение слизистой оболочки по размеченным границам при помощи эндоножа. Далее выполняется непосредственно подслизистая диссекция, при успешном завершении которой новообразование должно быть удалено радикально единым блоком с соблюдением необходимых границ резекции. Адекватной границей, свидетельствующей о радикальности удаления доброкачественного новообразования считается отступ ≥ 1 мм [75]. Говоря о технических сложностях, возникающих во время ESD, необходимо упомянуть о возможном наличии фиброза, а также жировой ткани в подслизистом слое. Так, в 2015 году Lee S.P. с соавт. в своем ретроспективном исследовании оценили результаты эндоскопического лечения 173 пациентов с

новообразованиями толстой кишки. У 33 больных по данным патоморфологического исследования удаленных препаратов фиброз подслизистого слоя отсутствовал (F0). В 78 случаях был выявлен умеренный (F1), а в 62 наблюдениях – выраженный подслизистый фиброз (F2). При анализе результатов операций, осложнения зарегистрированы у 46 (26,6%) пациентов. Перфорация стенки кишки произошла у 19 больных, посткоагуляционный синдром имел место у 21, а кровотечение развилось у 6 пациентов. Регрессионный анализ, проведенный авторами показал, что наличие фиброза F2 степени статистически значимо почти в 3 раза повышает вероятность развития осложнений (ОШ=2,9; $p=0,004$), а размер новообразования ≥ 30 мм в диаметре является независимым фактором повышающим риск наличия выраженного подслизистого фиброза (ОШ =2,1; $p=0,04$) [53].

В другом Южнокорейском исследовании, проведенном в 2016 году, Kim E. K. и соавт. проанализировали результаты ESD, выполненных у 158 пациентов с доброкачественными эпителиальными новообразованиями толстой кишки. Наличие выраженного подслизистого фиброза в удаленных препаратах было диагностировано в 46 (29,1%) случаях. При этом en bloc резекция была выполнена у 138 (87,3%) больных. Выраженный подслизистый фиброз имел место в 20 (12,6%) наблюдениях. Проведя регрессионный анализ, авторы выяснили, что инвазия опухоли в подслизистый слой (ОШ=11,50; 95% ДИ: 3,20–41,10; $p<0,001$) и подслизистый фиброз (ОШ=8,09; 95% ДИ: 1,90–34,20; $p=0,004$) являются независимыми факторами, существенно повышающими вероятность фрагментации опухоли. Помимо этого, выраженный подслизистый фиброз (ОШ=10,17; 95% ДИ: 1,10–98,20; $p=0,045$) и инвазивный характер опухоли (ОШ=19,83; 95% ДИ: 3,50–112,80; $p=0,001$) являются факторами, значительно повышающими риск конверсии в резекцию соответствующего отдела кишки [46].

1.2.3 Эндоскопическая подслизистая тоннельная диссекция.

Необходимость преодоления трудностей в ходе выполнения ESD, связанных с недостаточным лифтингом опухоли, избытком жировой ткани и фиброзом подслизистого слоя привели к модификации метода. Так появилась эндоскопическая подслизистая тоннельная диссекция, принцип которой заключается в создании пространства в подслизистом слое и последующей мобилизации опухоли от центральной части к периферии. Данный способ удаления эпителиальных новообразований появился сравнительно недавно. Впервые он был описан и успешно применен Inoue и соавт. в 2010 году для проведения пероральной эндоскопической миотомии в пищеводе при лечении ахалазии кардии [36]. После этого метод ESTD получил широкое распространение при эндоскопическом удалении новообразований верхних отделов желудочно-кишечного тракта, где показал свою эффективность и безопасность, что подтверждается результатами целого ряда исследований [4, 69].

Zhang X. и соавт. (2018) провели многоцентровое ретроспективное сравнительное исследование, оценив эффективность и безопасность ESTD и ESD при удалении ранних форм рака желудка. При анализе результатов 87 операций (32 в группе ESTD и 55 в группе ESD) авторы выяснили, частота en bloc резекции в группе ESTD была статистически значимо выше, чем в группе ESD – 100% vs 87,3% ($p=0,035$), соответственно. И, самое главное то, что частота R0 резекции в группе ESTD также оказалась статистически значимо выше – 100%, чем в группе ESD – 85,5% случаев ($p=0,024$). При этом, тоннельная диссекция выполнялась быстрее, чем ESD: площадь рассеченной ткани за 1 мин. была больше при тоннельном способе, чем при ESD – 18 мм²/ мин. и 7,8 мм²/ мин., соответственно ($p<0,01$). Также было установлено, что частота перфораций кишечной стенки и потребность в интраоперационном гемостазе были статистически значимо выше при использовании метода ESD, чем ESTD – 13,5% vs 0% ($p<0,01$) и 100% vs 59,4% ($p<0,01$), соответственно. Исходя из полученных результатов, авторы констатировали, что ESTD является более безопасным и эффективным методом

удаления новообразований, локализующихся в области малой кривизны желудка [96].

В другом японском одноцентровом ретроспективном исследовании Ojima T. и соавт. (2020) сравнили результаты эндоскопического удаления раннего рака желудка (РРЖ) методами ESTD и ESD. Всего в исследование были включены 444 больных, при этом в группу ESTD вошло 111, а в группу ESD – 333 пациента. Среднее значение площади рассеченной ткани за 1 минуту оказалась выше в группе ESTD, по сравнению с группой ESD – 19,3 и 17,7 мм²/мин., соответственно ($p=0,009$). En bloc резекция была выполнена в 100% случаев при использовании тоннельного способа и в 98% наблюдений в группе ESD ($p>0,05$). При оценке частоты выполнения R0 резекции статистически значимых различий между группами получено не было – 88,7% случаев в группе ESTD и 84,7% наблюдений в группе ESD, соответственно ($p=0,223$). Частота перфорации стенки желудка была статистически значимо выше в группе ESD, чем при использовании тоннельного метода – 6% и 0,9%, соответственно ($p=0,035$). Стоит отметить, что ни одна перфорация стенки желудка не потребовала конверсии доступа, все они были ликвидированы при эндоскопическом вмешательстве. Частота послеоперационных кровотечений в группах статистически значимо не различалась – 2,1% случаев в группе ESTD и 3% наблюдений в группе ESD ($p=0,8$). В заключение авторы сделали вывод, что ESTD является безопасным и эффективным методом лечения пациентов с РРЖ в сравнении с ESD и может служить методом выбора при эндоскопическом удалении данного типа опухолей [66].

В 2014 году Miura Y. и соавт. модифицировали ESTD и впервые описали вариант выполнения эндоскопической подслизистой диссекции, заключающийся в создании слепого “кармана” в подслизистом слое под опухолью и иссечении последней от центра к периферическим границам резекции. Впервые данный способ был применен для удаления опухолей 12-перстной кишки. Автор утверждал, что за счет уверенной стабилизации манипулятора эндоскопа в подслизистом слое данный метод является более безопасным, особенно, при трудной локализации новообразования [59].

Тан У. и соавт. (2017) считают, что “карманный” способ подслизистой диссекции, предложенный Miura Y., также следует относить к тоннельному методу, но с оговоркой, что формируемый тоннель имеет лишь один слепо заканчивающийся “карман” [80].

В 2017 году Sakamoto H. и соавт. провели ретроспективное исследование, в котором сравнили ESTD и ESD при латерально-распространяющихся негранулярных опухолях толстой кишки (LST-NG). В анализ были включены 126 пациентов, 73 из которых вошли в группу ESTD, а 53 – в группу ESD. Медиана размера новообразований в группах ESTD и ESD составила 27 и 25 мм, соответственно ($p=0,4$). Статистически значимых различий между группами по наличию подслизистого фиброза не было ($p=0,4$). При сравнительном анализе авторы выяснили, что частота en bloc резекции в группе ESTD была статистически значимо выше, чем в группе классической подслизистой диссекции – 100% и 92%, соответственно ($p=0,03$). Кроме того, медиана площади рассеченной ткани за 1 минуту была больше при тоннельном способе, чем при ESD – 19 и 14 мм²/ мин., соответственно ($p=0,03$). Статистически значимых различий по частоте кровотечений и перфораций стенки кишки при сравнении двух групп выявлено не было – 1% против 2% случаев ($p=0,6$) и 0% против 2% наблюдений ($p=0,2$), соответственно. Авторы сделали вывод, что использование ESTD при удалении латерально-распространяющихся негранулярных новообразований толстой кишки безопасно, обладает большей эффективностью, по сравнению с ESD и, в дальнейшем, может стать методом выбора при лечении пациентов с данным типом распространения опухоли [75].

Yoshida N. и соавт. в 2018 году опубликовали результаты собственного ретроспективного исследования, в котором сравнили тоннельный и классический методы подслизистой диссекции при удалении новообразований толстой кишки при наличии выраженного подслизистого фиброза. В основную (ESTD) и контрольную (ESD) группу вошли 21 и 99 пациентов, соответственно. Средний размер опухолей в двух группах статистически значимо не различался и составил – $30\pm 9,5$ мм в группе ESTD и $34\pm 16,5$ мм в группе ESD ($p=0,2$). При этом,

продолжительность эндоскопического вмешательства в основной группе была статистически значимо меньше, чем в контрольной – 79,6 и 118,8 мин., соответственно ($p < 0,001$). En bloc резекция была выполнена в 95,2% случаев при использовании тоннельного способа и в 74,7% наблюдений в группе ESD ($p = 0,03$). Анализ частоты выполнения R0 резекции показал, что в группе ESTD этот показатель был статистически значимо выше, чем в группе ESD – 85,7% и 54,5% случаев, соответственно ($p = 0,04$). Таким образом, авторы сделали вывод, что метод тоннельной диссекции обладает большей эффективностью и обеспечивает лучшие непосредственные результаты по сравнению с классической при удалении новообразований толстой кишки при наличии выраженного подслизистого фиброза.

Резюмируя выше сказанное, хотелось бы отметить, что этапы выполнения операции при тоннельной подслизистой диссекции соответствуют таковым при классическом способе ESD. Однако, принципиальное отличие ESTD заключается в том, что сразу после рассечения слизистой оболочки у дистального края опухоли в подслизистом слое электроножом формируется тоннель непосредственно под опухолью на всем ее протяжении. Этим достигается четкая визуализация слоев кишечной стенки, становится возможной дополнительная тракция опухоли при помощи эндоскопа в процессе операции, и все это реализуется в низкую частоту фрагментации операционного препарата.

1.3 Систематический обзор и мета-анализ. Сравнение тоннельного и классического метода эндоскопической подслизистой диссекции при удалении эпителиальных опухолей толстой кишки

Учитывая отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, посвященных сравнению результатов классической и тоннельной эндоскопической диссекции при удалении доброкачественных новообразований толстой кишки, было решено провести систематический обзор и мета-анализ публикаций и включить в него сравнительные ретро- и проспективные исследования.

В систематическом обзоре и мета-анализе было проведено сравнение эффективности и безопасности стандартной техники ESD и тоннельной эндоскопической подслизистой диссекции (ESTD), опираясь на существующие публикации.

Данный анализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA при помощи поисковой системы PUBMED в электронной базе Medline без ограничения даты публикации среди англоязычной литературы [54].

Поиск проводился по ключевым словам: «Endoscopic submucosal dissection», «rocket-creation», «endoscopic tunnel». В систематический обзор вошли все исследования, посвященные сравнению ESD и ESTD. В исследование включались полнотекстовые англоязычные статьи.

Было обнаружено 284 исследования, содержащих ключевые слова. При проведении скрининга этих работ из них было отобрано 90 исследований. Затем путем анализа были исключены 78 исследований по применению данной методики при заболеваниях других локализаций: пищевода, желудка, 12-перстной кишки, одно исследование на животных и 6 описаний клинических случаев. Также было исключено 1 обсервационное исследование, в котором описывались предварительные результаты лечения пациентов с опухолями прямой кишки с применением ESTD (Рисунок 1.1). Следует отметить, что в доступной научной литературе отсутствуют прямые сравнения тоннельного и классического способа ESD исключительно при крупных, более 30 мм, эпителиальных новообразованиях толстой кишки. В итоге в мета-анализ были включены 4 исследования – 1 проспективное и 3 ретроспективных. Общее количество пациентов, включенных в мета-анализ – 1422, из них в группе ESTD – 458 и в группе ESD – 964. Сравнительный анализ методов ESTD и ESD проводился с изучением таких критериев, как размеры удаленных опухолей, их гистологическая структура (аденома/аденокарцинома), наличие фиброза в подслизистом слое, частота и характер осложнений (кровотечения и перфорации), продолжительность операций, частота резекций en bloc и R0-резекций.



Рисунок 1.1 – Скрининг публикаций

Статистический анализ

Статистический анализ при прямом сравнении методик проводили при помощи программы Review Manager 5.3. Суммарное значение дихотомических данных представлено в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическую гетерогенность среди исследований рассчитывали с помощью χ^2 теста. Статистически значимой гетерогенностью считали $I^2 > 50\%$ и $p < 0,1$ [11].

Результаты

Данные о размерах удаленных опухолей со значениями стандартного отклонения были обнаружены в 2 исследованиях (Рисунок 1.2). При статистическом анализе размеров образований по результатам морфологического исследования операционных препаратов в группе ESTD размер в среднем был больше на 2,5 мм, чем в группе ESD, однако различия не были статистически значимы (РС=-2,52; 95% ДИ: -6,26-1,22; $p=0,19$). Данные о гистологической структуре удаленных опухолей (аденома/аденокарцинома) имелись во всех 4 публикациях (Рисунок 1.3). Соотношение аденом и аденокарцином составило 3:1. Между группой ESTD и группой ESD по этому показателю достоверные различия выявлены не были (ОШ=1,25; 95%ДИ: 0,87-1,79; $p=0,22$). По данным некоторых

авторов, фиброз подслизистого слоя в основании удаляемой опухоли представляет собой достоверный фактор риска развития интра- и послеоперационных осложнений, а также увеличивает вероятность конверсии ESD в трансабдоминальное вмешательство [17] (Рисунок 1.4). Было установлено, что исследуемые группы были сопоставимы по частоте фиброза подслизистого слоя (ОШ=1,12; 95% ДИ: 0,64-1,97; $p=0,69$). Частота развития интраоперационных кровотечений также была сопоставима в обеих группах (ОШ=1,24; 95% ДИ: 0,53-2,88, $p=0,61$) (Рисунок 1.5). При анализе частоты интраоперационных перфораций стенки кишки было установлено, что при ESTD это осложнение развивалось достоверно реже (ОШ=0,35; 95% ДИ: 0,15-0,83; $p=0,02$) (Рисунок 1.6). Продолжительность выполнения ESTD была статистически значимо меньше классической методики, в среднем, на 19 мин. (PC=-19,1; 95% ДИ: -33,89-4,45; $p=0,01$) (Рисунок 1.7). Частота резекций en bloc при ESTD была достоверно больше, чем при ESD (ОШ=16,06; 95% ДИ: 4,95-52,11; $p<0,0001$) (Рисунок 1.8). Доля R0-резекций была статистически значимо больше при ESTD, чем при ESD (ОШ=3,28; 95% ДИ: 1,30-8,32; $p=0,01$) (Рисунок 1.9).

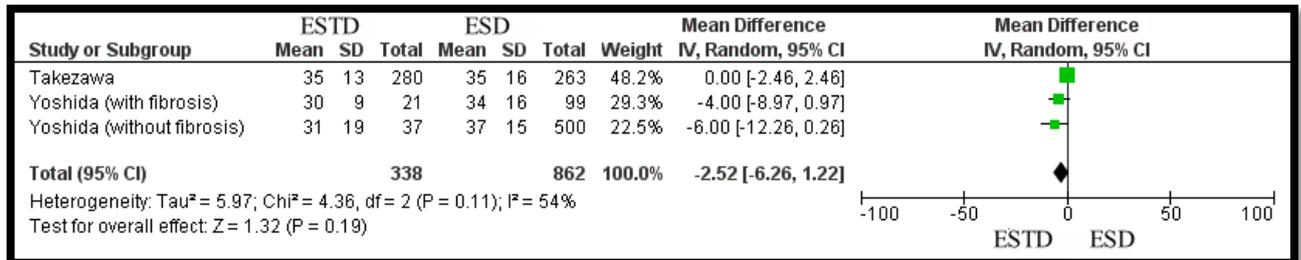


Рисунок 1.2 – Размеры опухолей в группе ESTD и группе ESD

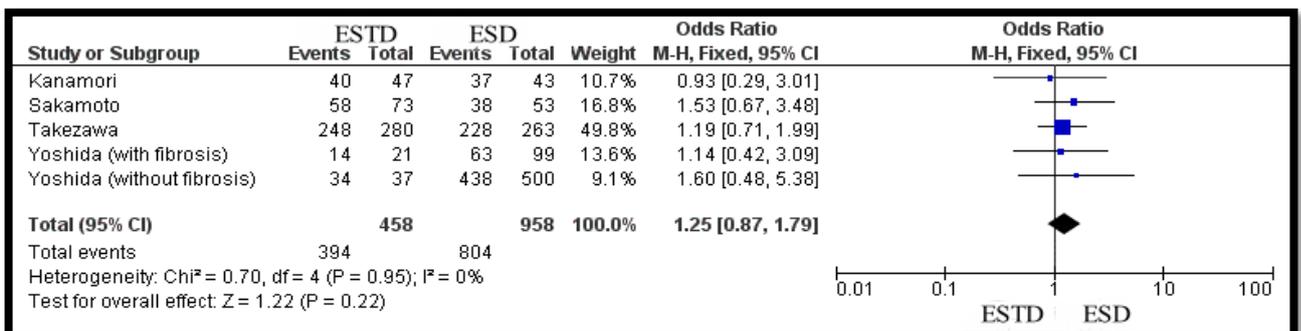


Рисунок 1.3 – Количество аденом в группах ESTD и ESD

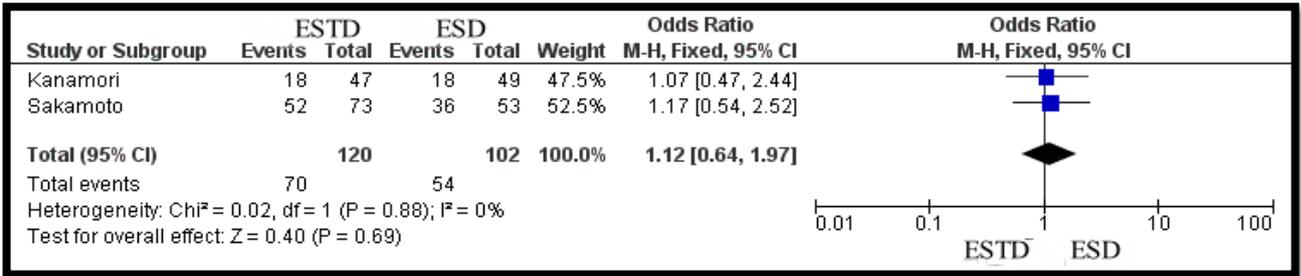


Рисунок 1.4 – Частота фиброза в подслизистом слое в группе ESTD и ESD

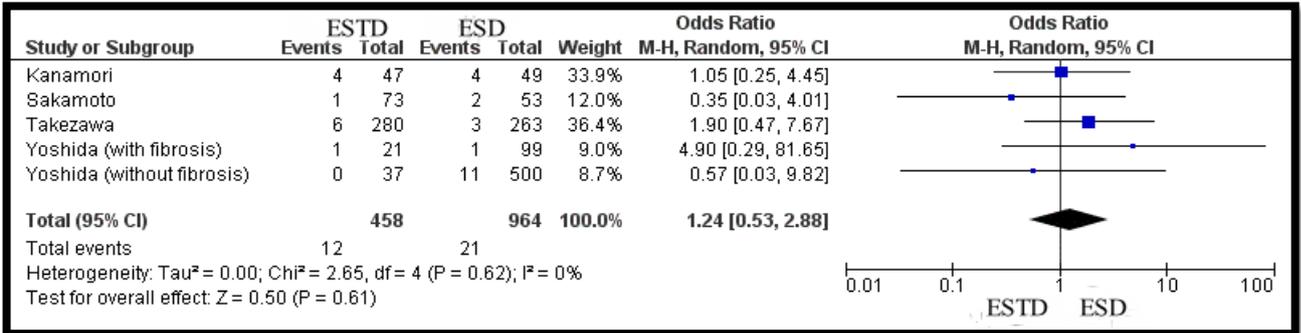


Рисунок 1.5 – Частота интраоперационных кровотечений при ESTD и ESD

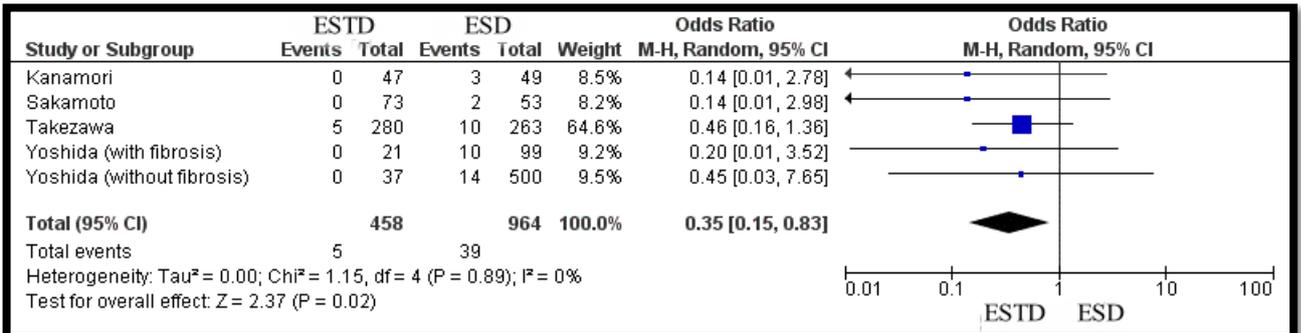


Рисунок 1.6 – Частота перфорации кишечной стенки при ESTD и ESD

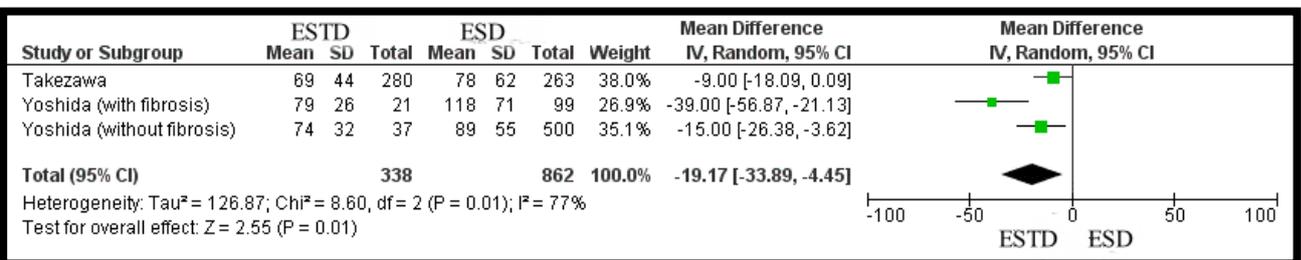


Рисунок 1.7 – Продолжительность операции

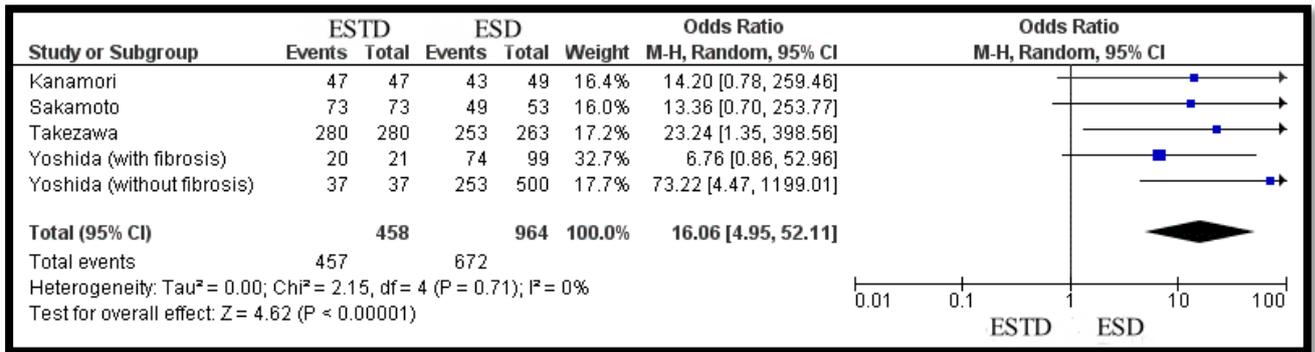


Рисунок 1.8 – Частота выполнения en bloc резекции при ESTD и ESD

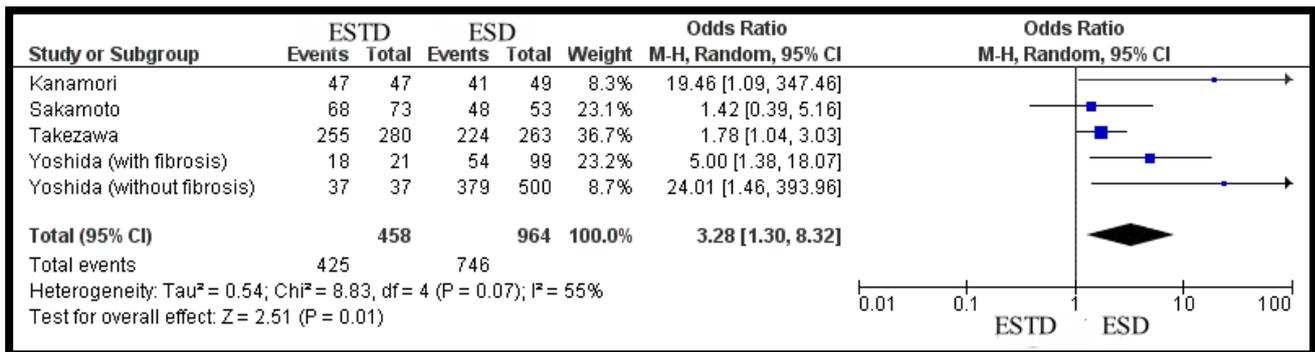


Рисунок 1.9 – Частота R0-резекции при ESTD и ESD

В литературе стали появляться публикации, свидетельствующие об улучшении качества операционных препаратов у пациентов с новообразованиями толстой кишки при использовании ESTD, так как этот вопрос является очень важным при оценке патоморфологического исследования удаленных препаратов и анализе онкологической эффективности [75, 79]. Так, Kanamori A. и соавт. установили, что тоннельный способ подслизистой диссекции позволяет выполнять R0-резекции в 100% случаев, тогда как при классическом способе этот показатель меньше на 15-20% [42]. В представленном мета-анализе также было выявлено преимущество ESTD перед классическим, как в частоте получения препарата en bloc, так и в частоте выполнения R0-резекции. Следует отметить, что полученные нами результаты подтверждают данные немногочисленных обсервационных исследований. Так, Yang J.L. и соавт. при анализе начального опыта применения ESTD у 19 пациентов с локализацией опухоли в прямой кишке установили, что частота резекций en bloc достигла 98%, а частота R0-резекций при размере

новообразований менее 50 мм – 83%. При размере опухолей более 50 мм эти показатели составили 99% и 87%, соответственно. Авторы утверждают, что ESTD является эффективным и безопасным методом удаления латерально-распространяющихся аденом прямой кишки, однако требуются крупные сравнительные исследования [94]. Aslan F. и соавт. описали случай успешного удаления единым блоком с помощью ESTD «гигантской» стелющейся аденомы прямой кишки (LST) протяженностью 18 см. По мнению авторов, это оказалось возможным исключительно за счет создания тоннеля в подслизистом слое [14]. Необходимо обратить внимание на то, что ESD является относительно безопасным методом эндоскопического удаления опухолей толстой кишки [6]. Риск развития кровотечений при этом составляет 3,5%, а перфораций – 1,5% [6]. Результаты проведенного мета-анализа подтверждают эти данные. Нами не было получено статистически значимых различий между тоннельным и классическим способами диссекции в подслизистом слое в частоте интраоперационных кровотечений (ОШ=1,24; 95% ДИ: 0,53-2,88; $p=0,61$). Вместе с тем, классическая ESD статистически значимо чаще приводит к интраоперационным перфорациям (ОШ=0,35; 95% ДИ: 0,15-0,83; $p=0,02$). Еще одним преимуществом тоннельного способа подслизистой диссекции, по сравнению с классическим, как показали данные проведенного мета-анализа, является статистически значимое сокращение продолжительности вмешательства (РС=-19,1; 95% ДИ: -33,89-4,45; $p=0,01$). В этой связи актуальным является проведение исследований, посвященных сравнению тоннельного и классического способа подслизистой диссекции при удалении крупных новообразований толстой кишки и направленных на уточнение показаний.

Подводя итог, можно констатировать, что комбинация различных методов визуальной оценки эпителиальных опухолей и применение макроскопических классификаций этих новообразований, позволят с высокой точностью сделать персонализированный выбор метода лечения у пациентов с аденомами, который, вероятно, сместится в пользу эндоскопической диссекции в подслизистом слое. Однако применение метода ESD при размерах новообразований более 30 мм,

может иметь определенную тенденцию к снижению качества операционных препаратов, увеличению частоты интра- и послеоперационных осложнений.

Проведенный нами обзор литературы и мета-анализ продемонстрировали, что применение тоннельной подслизистой диссекции при доброкачественных новообразованиях толстой кишки выполнимо, поскольку позволяет получить более качественный операционный препарат, по сравнению со стандартной методикой. При этом продолжительность операции по данным мета-анализа оказалась статистически значимо меньше, как и частота перфорации кишечной стенки.

В то же время, известно, что удаление крупных новообразований толстой кишки методом ESD не может обеспечить приемлемое качество операционного препарата, а частота рецидивов достигает 15% [13].

При этом, в настоящее время отсутствуют исследования об эффективности и безопасности ESTD при удалении крупных новообразований толстой кишки, размерами более 30 мм. Кроме того, отсутствуют сравнительные работы, оценивающие результаты лечения пациентов с подобного размера опухолями методами ESD и ESTD, что диктует необходимость проведения исследования, направленного на решение этих задач.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с апреля 2019 по январь 2022 г. было проведено одноцентровое сравнительное исследование в подобранных группах, где больным выполнялось эндоскопическое удаление новообразований толстой кишки с использованием 2 методик: классической диссекции в подслизистом слое и подслизистой тоннельной диссекции.

Набор больных в основную группу проводился проспективно в соответствии с критериями отбора. В нее было включено 55 больных, удаление опухолей у которых осуществлялось методом эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции. В ходе исследования 1 пациент был исключен из анализа результатов в связи с конверсией эндоскопического вмешательства.

Отбор пациентов в группу контроля, где для удаления опухоли использовалась классическая методика эндоскопической подслизистой диссекции, был проведен из базы данных, содержащей информацию о больных, перенесших в ESD по поводу новообразований толстой кишки. Критериям включения соответствовало 138 пациентов, оперированных с использованием данной методики. Больные в контрольную группу были отобраны при помощи генератора случайных чисел в соотношении 1:2. Из 60 включенных в группу ESD больных, 3 пациента были исключены из анализа результатов исследования в связи с конверсией эндоскопического вмешательства.

Таким образом, в окончательный анализ было включено 54 и 57 больных основной и контрольной групп, соответственно (Рисунок 2.1).

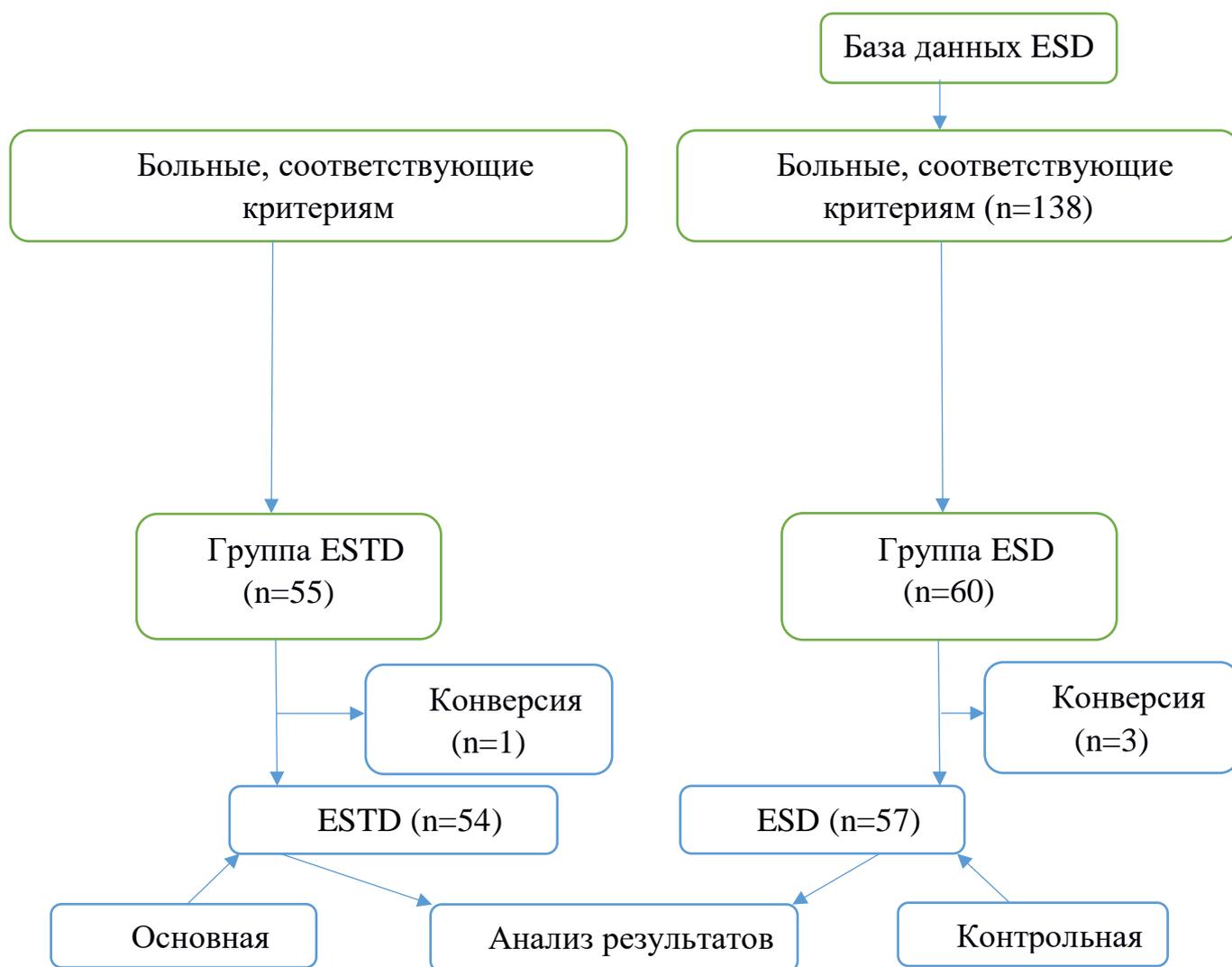


Рисунок 2.1 – Блок-схема исследования

Исследование осуществлялось «per protocol», то есть анализ результатов проведен у больных, лечение которых прошло с соблюдением протокола исследования.

Научное исследование в рамках диссертационной работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Выписка от 2019 года из протокола №147 заседания Локального независимого этического комитета (ЛНЭК).

Критерии включения:

- 1) возраст более 18 лет;

2) доброкачественные эпителиальные новообразования толстой кишки размером более 30 мм;

3) ямочный рисунок поверхности новообразования, соответствующий типам III, III_S, IV, V_i по классификации по S. Kudo, и типу II-O по классификации T. Kimura;

4) сосудистый рисунок поверхности опухоли, соответствующий типам II и III_a по Y. Sano;

5) информированное добровольное согласие больного.

Критерии невключения:

- 1) циркулярный характер роста опухоли;
- 2) рецидивные эпителиальные новообразования толстой кишки;
- 3) семейный аденоматоз толстой кишки (САТК);
- 4) пациенты с нарушениями свертывающей системы крови;
- 5) наличие у пациента кардиостимулятора;
- 6) отказ больного от участия в исследовании на любом из этапов.

Критерии исключения:

- 1) неудовлетворительный лифтинг опухоли;
- 2) конверсия эндоскопического вмешательства.

2.2 Характеристика больных основной и контрольной группы

При сравнительном анализе групп ESTD и ESD по возрасту и половому составу статистически значимых различий выявлено не было. В основную группу было включено 26 (48,2%) пациентов мужского и 28 (51,8%) женского пола, тогда как в группу контроля вошли 26 (45,6%) мужчин и 31 (54,4%) женщина ($p=0,3$). Медиана возраста больных оперированных по методике ESTD и ESD, включенных в исследование, составила 62 (57;69) и 63 (58;71) года, соответственно ($p=0,3$).

Группы также оказались сопоставимы и по частоте, ранее выполненных оперативных вмешательств у пациентов на органах брюшной полости ($p=0,9$).

Следует отметить, что 3 (5,6%) пациента основной и 7 (12,3%) – контрольной группы ранее были оперированы по поводу рака толстой кишки ($p=0,2$). Так, 2 пациента в основной и 1 – в контрольной группе перенесли ранее правостороннюю гемиколэктомию, еще у 1 и 3 больных в группах ESTD и ESD была выполнена резекция сигмовидной кишки. Также 1 пациент контрольной группы перенес ранее резекцию левых отделов ободочной кишки, еще 2 больных – переднюю резекцию прямой кишки.

Оценка физического статуса пациентов проводилась по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists). Как в основной, так и в контрольной группах преобладали больные, соответствующие 2 классу анестезиологического риска по шкале ASA. При этом статистически значимых различий между группами по этому показателю выявлено не было ($p=0,2$) (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Характеристика пациентов в группах

Признак	ESTD(n=54)	ESD(n=57)	p
Возраст, лет	62 (57;69)	63 (58;71)	0,3*
Пол			0,3**
М	26(48,2%)	26(45,6%)	
Ж	28(51,8%)	31(54,4%)	
ИМТ, кг/м ²	26(24;29)	27(24;30)	0,4*
Операции на органах брюшной полости в анамнезе, n (%)	22(40%)	23(40,3%)	0,9**
Операции по поводу КРР в анамнезе, n (%)	3(5,6%)	7(12,3%)	0,2**
Класс по шкале ASA			0,2**
I, n (%)	10(18,9%)	8(13,4%)	
II, n (%)	33(61,8%)	29(51,7%)	
III, n (%)	11(20%)	20(35%)	
Наличие сопутствующих заболеваний			0,2**
Есть	39(72,2%)	47(82,5%)	
Нет	15(27,8%)	10(17,5%)	
Характер сопутствующих заболеваний			
Сердечно-сосудистые, n (%)	30(56,4%)	37(66,7%)	0,3**
Эндокринные, n (%)	5(9,1%)	10(17,5%)	0,2**

Продолжение таблицы 2.1

Органов дыхания, n (%)	1(1,8%)	3(5,9%)	0,3**
Органов мочеполовой системы, n (%)	3(5,5%)	3(5%)	0,9**
Органов пищеварения, n (%)	13(23,6%)	19(33,3%)	0,3**
Примечание: p* – Критерий Манна-Уитни; p** – χ^2 Пирсона.			

В основной группе сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 39 (72,2%) а в контрольной группе – у 47 (82,5%) больных. Статистически значимых различий по характеру сопутствующих заболеваний между группами выявлено не было (p=0,2).

Тяжесть развития послеоперационных осложнений у больных оценивали в соответствии с классификацией Clavien-Dindo (Таблица 2.2) [12].

Таблица 2.2 – Классификация Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания
III	Необходимо проведение хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства
IIIa	Вмешательство без общего обезболивания
IIIb	Вмешательство под общим обезболиванием
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС), требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:
IVa	Недостаточность одного органа
IVb	Полиорганная депривация
V	Смерть больного

2.3 Эндоскопическая диагностика новообразований толстой кишки.

Определение локализации и размера новообразования, а также его эндоскопическая характеристика выполнялась на амбулаторном этапе на основании эндоскопического исследования. У 33 (60%) и 43 (72%) больных в группах ESTD и ESD, соответственно, новообразования локализовались в ободочной кишке, а у 22 (40%) и 17 (28%) пациентов основной и контрольной группы, соответственно – в прямой кишке. Следует отметить, что статистически значимых различий по локализации опухоли между группами выявлено не было ($p=0,1$). Оценка размера новообразования выполнялась при помощи эндоскопических биопсийных щипцов, ширина которых при раскрытии бранш составляет 8 мм. Медиана размера новообразований была 47 (35;60) мм в основной и 45 (40;50) мм в контрольной группе, ($p=0,2$). Эндоскопическая оценка морфологической принадлежности новообразований осуществлялась путем определения типа ямочного рисунка поверхности опухоли в соответствии с классификациями S.Kudo, и T.Kimura. Производилась также оценка сосудистого рисунка поверхности опухоли по системе Y.Sano, и оценивалась ее макроскопическая характеристика в соответствии с Парижской и Прагматической классификациями.

Осмотр поверхности новообразований во всех случаях выполнялся, как в белом свете, так и с применением технологий стандартной и виртуальной хромокопии.

Рутинно забор биопсийного материала для гистологического исследования при колоноскопии не производили для минимизации риска развития фиброза подслизистого слоя, что в дальнейшем бы могло затруднить выполнение эндоскопической операции [49].

2.3.1 Оценка ямочного рисунка поверхности новообразований по классификации S. Kudo и T. Kimura

Классификация S. Kudo при аденомах толстой кишки включает 5 типов ямочного рисунка:

I тип – округлые ямки эпителия, соответствующие нормальной слизистой оболочке толстой кишки;

II тип – ямки звездчатой формы соответствуют гиперпластическому поражению слизистой оболочки;

III тип – соответствует аденоматозному поражению с низким и средним риском потенциала к малигнизации. Делится на 2 подтипа:

III_S – тубулярные или округлые ямки, которые визуальны меньше, чем при I типе;

III_L – тубулярные или округлые ямки, которые визуальны больше, чем при I типе;

IV тип – извилистые или ветвящиеся ямки эпителия;

V тип – разделяется на 2 подтипа:

Vi – ямки эпителия нерегулярного характера, соответствует аденоматозному поражению с высокой степенью дисплазии или раннему раку, ограниченному слизистой оболочкой, или верхними слоями подслизистого слоя;

Vn – бесструктурный или аморфный ямочный рисунок. Соответствует инвазивному раку.

У большинства пациентов в основной и в контрольной группе ямочный рисунок поверхности новообразования соответствовал IV типу по классификации S. Kudo – 31(56%) и 27(45%) наблюдений, соответственно. Ямки эпителия нерегулярного характера были отмечены в 7(13%) и 7(12%) наблюдениях в группах ESTD и ESD, что соответствовало Vi типу.

T. Kimura и соавт. в 2012 году выделили еще один тип ямочного рисунка – II-О, или открытый тип. Ямки эпителия при этом типе схожи со II типом по S. Kudo, однако они больше и более округлые. Этот тип ямочного рисунка соответствует

сидячей зубчатой аденоме [47]. В настоящем исследовании, ямки эпителия данного типа были выявлены у 3(5%) больных в группе ESTD и у 4(7%) пациентов в группе ESD.

Стоит отметить, что статистически значимых различий между группами ESTD и ESD по характеру ямочного рисунка поверхности новообразований в соответствии с классификацией Т. Kimura выявлено не было ($p=0,3$).

2.3.2 Оценка сосудистого рисунка по классификации Y.Sano

Оценку микрососудистого рисунка поверхности опухолей выполняли в соответствии с общепринятой классификацией Y. Sano, которая включает 3 типа:

I тип – представлен в виде сетчатого капиллярного рисунка, чаще всего соответствует нормальной и гиперплазированной слизистой оболочке;

II тип – соответствует аденоматозному поражению с различной степенью дисплазии, характеризуется окружением капилляров вокруг аденоматозных ямок эпителия;

III тип – разделяется на 2 подтипа, которые с высокой вероятностью характеризуют наличие поверхностной или глубокой инвазии:

IIIa – ветвящиеся, извитые, слепо заканчивающиеся капилляры нерегулярные и неравномерно утолщенные;

IIIb – характерна бесструктурность микрососудистого рисунка.

В большинстве случаев, у 44(80%) и 53(88%) больных основной и контрольной группы, соответственно, сосудистый рисунок поверхности новообразований был представлен II типом в соответствии с классификацией Y.Sano, что говорит о доброкачественном характере новообразований. У остальных 14(20%) и 7(12%) пациентов в группах ESTD и ESD, соответственно, капиллярная сеть поверхности опухоли соответствовала IIIa типу, что является эндоскопическим признаком наличия поверхностной инвазии.

2.3.3 Оценка новообразований по Парижской и Прагматической эндоскопическим классификациям

Данная классификация предназначена для макроскопического описания типа роста, как доброкачественных, так и злокачественных новообразований ЖКТ. В соответствии с данной классификацией различают 2 типа опухолей:

1) 0-I – Полиповидная;

а) 0-Ip – новообразование располагается на вытянутой слизистой, образующей «ножку»;

б) 0-Is – образование на широком основании;

2) 0-II; 0-III – Неполиповидная;

а) 0-IIa – слегка приподнятая;

б) 0-IIb – плоская;

в) 0-IIc – слегка углубленная;

г) 0-IId – подрытая.

Для уточняющей характеристики крупных новообразований толстой кишки мы также использовали “Прагматическую классификацию эпителиальных новообразований толстой кишки” [51]. В соответствии с этой классификацией выделяют 2 большие категории новообразований: незубчатые и зубчатые.

В категории незубчатых аденом различают:

1 – полиповидные аденомы, которые соответствуют подтипам 0-Ip и 0-Is по Парижской классификации;

2 – неполиповидные и неуглубленные аденомы, которые соответствуют подтипам 0-IIa и 0-IIb по Парижской классификации;

3 – неполиповидные или плоские малые неоплазии;

4 – латерально распространяющиеся опухоли (англ. Lateral spreading tumor – LST), обычно делят на гранулярный (LST-G) и негранулярный (LST-NG) подтипы. Негранулярный, в свою очередь, делят на приподнятый, соответствующий 0-IIa, и ложноуглубленный, который сравним с 0-IIa+IIc по Парижской классификации.

Гранулярный подтип делят на гомогенный, соответствующий 0-IIa, и смешанный (LST-M) – 0-IIa+Is по Парижской классификации.

К категории зубчатых аденом относят:

- 1 – гиперпластические полипы;
- 2 – зубчатые новообразования на широком основании;
- 3 – смешанные гиперпластические и аденоматозные полипы;
- 4 – традиционные зубчатые аденомы.

Большинство больных в группах ESTD и ESD в соответствии с Прагматической классификацией опухолей были определены, как LST-G – в 41(75%) и 49(82%) наблюдениях, соответственно. При этом статистически значимых различий в характеристиках новообразований в группах с учетом Прагматической классификации выявлено не было ($p=0,6$) (Таблица 2.3).

Биопсия из новообразования толстой кишки была ранее выполнена у 16(28,1%) и 16(29,6%) пациентов в группах ESTD и ESD, соответственно ($p=0,8$).

Таблица 2.3 – Эндоскопическая характеристика новообразований толстой кишки в группах

Признак	ESTD (n=55)	ESD (n=60)	p
Локализация опухоли в толстой кишке			
Прямая	22(40%)	17(28%)	0,1*
Ободочная	33(60%)	43(72%)	
Ме размера новообразования, мм	47 (35;60)	45 (40;50)	0,2**
Классификация по S.Kudo/T.Kimura			
III	7(13%)	17(28%)	0,3*
III _s	7(13%)	5(8%)	
IV	31(56%)	27(45%)	
Vi	7(13%)	7(12%)	
ПО	3(5%)	4(7%)	
Классификация по Y.Sano			
II	44(80%)	53(88%)	0,4*
III _a	14(20%)	7(12%)	
Прагматическая классификация			
LST-G	41(75%)	49(82%)	0,6*
LST-NG	6(11%)	3(6%)	
LST-M	5(9%)	4(6%)	

Продолжение таблицы 2.3

Зубчатые новообразования на широком основании	3(5%)	4(6%)	
Биопсия в анамнезе	16(29,6%)	16(28,1%)	0,8*
Примечание: p^* – Критерий Манна-Уитни; p^{**} – χ^2 Пирсона.			

2.4 Методы обследования больных

В рамках предоперационного обследования у всех больных осуществлялся сбор жалоб и анамнеза заболевания, жизни, проводился общий осмотр, выполнялось пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопия, эндоскопические исследования ЖКТ (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия), ультразвуковые исследования органов брюшной полости и сосудов нижних конечностей, сердца, компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза.

При физикальном обследовании проводили общий осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию живота, аускультацию грудной клетки. У больных выполнялась пальпаторная оценка состояния периферических лимфатических узлов. Осмотр перианальной области и пальцевое исследование анального канала и прямой кишки проводили без седации в положении пациента на спине с разведенными ногами. При выявлении новообразования производили оценку его локализации по отношению к окружности кишки, размеров и консистенции.

Ректороманоскопию выполняли всем пациентам, включенным в исследование. При этом в 20(17,3%) случаях новообразование было диагностировано при помощи данного метода.

По завершении предоперационного обследования принималось решение о способе удаления новообразования толстой кишки. При этом учитывался соматический статус пациента. Если на этапе предоперационного обследования выявлялись сопутствующие заболевания, то производилась оценка степени их компенсации. При принятии решения о целесообразности выполнения операции

производилась оценка состояния пациента по шкале ASA (Американское общество анестезиологов).

2.5 Методы лабораторных и инструментальных исследований

На амбулаторном этапе все пациенты прошли комплексное клинично-инструментальное обследование.

Все эндоскопические исследования проводили в отделе эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ “НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих” Минздрава России (руководитель отдела – к.м.н. А.А. Ликутов).

Перед госпитализацией всем пациентам для выявления сопутствующих заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, которые могли стать противопоказанием к плановой операции, проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Исследование выполняли строго натощак, под местной анестезией в виде орошения глоточного кольца 10% раствором лидокаина. Во время эндоскопического осмотра производилась оценка состояния слизистой оболочки верхнего, среднего и нижнего отделов пищевода, тела желудка и его антрального отдела, 12-перстной кишки с визуализацией устья большого дуоденального соска.

С целью определения локализации, размеров опухоли, оценки возможности ее эндоскопического удаления, выявления сопутствующих заболеваний толстой кишки всем пациентам, включенным в исследование, проводилась тотальная колоноскопия. Перед исследованием, за 2-3 дня, пациенту рекомендовали соблюдение диеты с ограничением растительной клетчатки. Подготовку желудочно-кишечного тракта к эндоскопической операции выполняли накануне. Антеградный лаваж осуществляли препаратами на основе полиэтиленгликоля – у 30 (54,5%) и 23 (38,3%) больных и пикосульфата натрия – в 25 (45,5%) и 37 (61,7%) случаях, в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,08$). Подготовку кишечника пациентам проводили накануне и в день исследования. Пероральный прием препаратов начинали с 17:00 по 200 мл каждые 15-30 минут. У всех пациентов использовалась двухэтапная схема подготовки – вечером, за день до

операции пациент принимал первую дозу препарата, а вторую – утром. Необходимый объем раствора полиэтиленгликоля рассчитывался в зависимости от массы тела пациента, составляя от 2 до 4 литров. Объем раствора пикосульфата натрия составлял 2 литра. Важно отметить, что у всех больных завершение подготовки кишечника происходило не менее чем за 6 и не более чем за 8 часов до планового эндоскопического вмешательства. Во всех случаях при оценке качества подготовленности толстой кишки к операции этот показатель соответствовал 6-9 баллам по Бостонской шкале, что считается достаточным для выполнения операции.

Осмотр толстой кишки производился с применением колоноскопов экспертного класса фирмы Olympus EVIS EXERA III (Япония), модели: CF-N190L, CFHQ190L и PCF-N180AL и фирмы Pentax EPK-i7000, модели: EC-38i10L, EC-3890LZi, EC34i10L и EC-3490TLi.

Ультразвуковые исследования выполняли в отделе ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – д.м.н. Ю.Л. Трубачева).

Для исключения сопутствующих заболеваний органов брюшной полости и малого таза выполняли ультразвуковое исследование. С этой целью использовали ультразвуковой аппарат Philips U 22.

Ультразвуковое исследование проводили натощак, оценивали состояние органов брюшной полости и малого таза, а также лимфатических узлов брыжейки ободочной кишки. Также пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений дополнительно проводилось ультразвуковое исследование сердца, поверхностных и глубоких вен нижних конечностей. При локализации новообразования в прямой кишке, дополнительно выполнялось трансректальное ультразвуковое исследование для уточнения степени вовлечения опухолью кишечной стенки.

Рентгенологические исследования проводили в отделе рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ

«НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – д.м.н. И.В. Зароднюк).

Компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза и забрюшинного пространства выполняли с целью оценки локализации, размеров новообразования, выявления сопутствующих заболеваний. Для достижения этой цели использовали 64-срезовый аппарат Philips Brilliance CT 64 Slice. При необходимости исследование расширяли дополнительным внутривенным введением рентгеноконтрастного неионного препарата в объеме от 70 до 110 мл с концентрацией йода от 350 до 370 мг /мл.

Патоморфологические исследования выполняли в отделе патоморфологии и иммуногистохимических исследований ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (руководитель отдела – к.м.н. О.А. Майновская). После удаления и извлечения из просвета кишки операционный препарат фиксировали на плотной основе за края при помощи металлических игл, после чего препарат помещали в 10% раствор формалина. В случае удаления опухоли фрагментами они также закреплялись вышеуказанным способом. Затем в патоморфологической лаборатории выполняли его обработку парафином. Далее проводились срезы операционного препарата толщиной 2 мкм и их окрашивание гематоксилином и эозином, после чего выполняли оценку стекол с применением увеличения $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$.

При макроскопической и микроскопической оценке изучали размеры, характер роста опухоли, наличие опухолевых тканей по горизонтальной и вертикальной границам резекции, степень дисплазии опухоли, уровень инвазии опухоли при ее злокачественном характере, а также наличие опухолевой инвазии в лимфатические или кровеносные сосуды. Морфологическая оценка структуры опухоли проводилась согласно классификации ВОЗ.

Оценку горизонтальных границ резекции проводили в соответствии с рекомендациями ESGE (2015). Полученный результат оценивали индексом R0, если удаленность опухолевых структур от периферического края резецированной слизистой составляла не менее, чем 1 мм. Если при патоморфологическом

исследовании в границах резекции выявлены опухолевые клетки, данное сочетание обозначается индексом “R1”.

Невозможность оценить наличие опухолевых клеток по границе резекции препарата принято обозначать индексом “Rx”.

Новообразование считалось радикально удаленным, если горизонтальный и вертикальный края резекции были интактными.

Лабораторные исследования крови и мочи выполнялись в отделе изучения клинико-биохимических исследований с клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (заведующая отделом – к.м.н. А.В. Каменева). При нахождении больных в клинических отделениях проводили лабораторные исследования крови, подсчет числа форменных элементов крови, оценивали содержание гемоглобина и изучали показатели свертываемости крови, уровень альбумина, прямого и непрямого билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, креатинина. При анализе мочи обращали внимание на цвет, pH, относительную плотность, производили подсчет белка, глюкозы, а также выполняли микроскопию осадка мочи.

2.6 Анестезиологическое пособие

Все эндоскопические вмешательства, как в группе ESD, так и в группе ESTD выполняли в операционной под внутривенной седацией или тотальной внутривенной анестезией. Выбор способа обезболивания оставался за врачом-анестезиологом. Внутривенная седация в ходе эндоскопических вмешательств была проведена у 51(92,7%) и у 53(88,3%) больных основной и контрольной группы, соответственно. Тотальная внутривенная анестезия потребовалась у 4(7,3%) и 7(11,7%) пациентов основной и контрольной группы, соответственно ($p=0,5$).

Всем пациентам после получения согласия на анестезиологическое пособие выполнялась постановка периферического венозного катетера. На все время операции осуществлялся контроль артериального давления (АД), частоты

сердечных сокращений (ЧСС), сатурации и ЭКГ мониторинг. Премедикация выполнялась у всех пациентов препаратами хлоропирамина и дексаметазона.

Седацию проводили 10% раствором пропофола из расчета 1-1,5 мг/кг болюсно, затем инфузия в дозировке 2-5 мг/кг/час. Снижение сатурации во всех случаях корректировалось использованием ингаляции кислорода через назальные канюли, скорость потока 2-3 л/мин. За 5 мин. до завершения операции заканчивалось введение пропофола и происходило пробуждение пациента, после чего больного переводили в профильное отделение под наблюдение.

Тотальную внутривенную анестезию проводили большими, чем при седации дозировками 10% раствора пропофола (болюсное введение 1-2 мг/кг, постоянная инфузия 4-5 мг/кг/час). Перед вводной анестезией производилась преоксигинация пациента через лицевую маску. В качестве опиоидного анальгетика применялся фентанил в дозировке 0,1 мг, миоплегия осуществлялась расчетной по массе тела дозой недеполяризующего миорелаксанта. Затем выполняли интубацию трахеи, искусственную вентиляцию легких в принудительном режиме по объему, нормовентиляции. При выявлении у пациента болевого синдрома производилась дополнительная инъекция фентанила в дозировке 0,1 мг. Перед окончанием операции прекращалось введение анестезиологических препаратов, после восстановления у пациента дыхания, мышечного тонуса, рефлексов и сознания производилась экстубация трахеи. Затем пациент переводился в отделение реанимации для дальнейшего наблюдения, а после надежной стабилизации – в профильное отделение.

2.7 Методы динамического контроля

Сроки динамического контроля за пациентами после выполнения подслизистой диссекции определялись в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии. Согласно этим рекомендациям при достижении R0 границы резекции контрольное эндоскопическое исследование толстой кишки необходимо проводить через 3-6

месяцев. При отсутствии эндоскопических признаков локального рецидива, следующий эндоскопический осмотр необходимо провести через 1 год. При положительном или сомнительном крае резекции (R1; Rx) контрольную колоноскопию, а, при необходимости, биопсию следует выполнить через 3 месяца после эндоскопической операции [71].

2.8 Методы статистического анализа

Данные о больных вносились в специально разработанную электронную базу данных в программе Excel (Microsoft Office для Windows). Обработка данных выполнялась с применением программы Statistica 13.3 (Tibco, США).

Проверку на правильность распределения рядов данных осуществляли при помощи теста Шапиро-Уилко с проведением анализа гистограмм, а также показателей асимметрии и эксцесса. При непараметрическом распределении непрерывных показателей, оценивались их медианные значения и квартили. Для сравнения полученных значений применяли критерий Манна-Уитни. Для анализа категориальных данных использовали хи-квадрат Пирсона.

Анализ факторов риска, влияющих на развитие посткоагуляционного синдрома, фрагментацию и R1-резекцию проводили путем логистической регрессии, а результаты представляли отношением шансов (ОШ) и 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Определение точек отсечки (Cut-off point) для количественных параметров проводили при помощи ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) с построением ROC-кривой и определением критерия Йодена. Результаты представлены отношением рисков и 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ТЕХНИКА ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ГРУППАХ

Пациент располагался на операционном столе лежа на спине с разведенными и согнутыми в тазобедренных и коленных суставах ногами. При ротации пациента на бок прибегали к применению дополнительных ножных секций.

В ходе операции использовали эндоскопические видеопроцессоры Pentax EPK-i7000 и Pentax EPK-i7010. Также был задействован высокочастотный электрохирургический блок ERBE *vio* 300D. При локализации новообразования в слепой и правых отделах ободочной кишки применяли педиатрический колоноскоп EC34-i10L, в левых отделах – колоноскоп меньшей длины EC38-i10M, а в прямой кишке – гастроскоп EG29-i10.

Непосредственно перед выполнением эндоскопического вмешательства в основной и в контрольной группах проводили колоноскопию с целью осуществления детальной визуальной оценки поверхности новообразования, уточнению его локализации, размера и подвижности опухоли.

Для лучшей визуализации границ латерально-распространяющихся новообразований и повышения радикальности резекции перед эндоскопическим вмешательством, выполняли орошение поверхности опухоли 1,5% раствором уксусной кислоты, что позволяло лучше визуализировать границы стелющихся опухолей (Рисунок 3.1). С целью минимизации риска перфорации кишечной стенки во время операции, а также контроля целостности мышечного слоя во время вмешательства использовался специальный мягкий операционный колпачок диаметром 13,4 мм, который фиксировался на дистальном конце колоноскопа или колпачок диаметром 11,8 мм – при использовании гастроскопа.

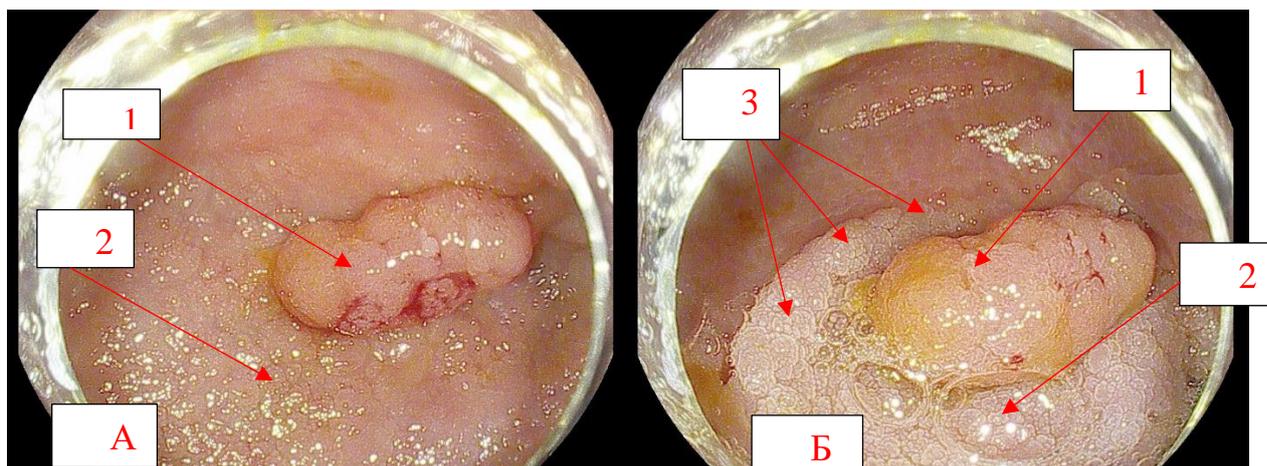


Рисунок 3.1 – Интраоперационная колоноскопия. Эндофотография. Больная К., 43 г.: А – новообразование слепой кишки до орошения поверхности 1,5% раствором уксусной кислоты; Б – новообразование слепой кишки после орошения; 1 – экзофитная часть новообразования; 2 – стелющийся компонент; 3 – четко видны границы опухоли

3.1 Классический метод подслизистой диссекции

Операцию начинали в положении пациента лежа на спине, однако в дальнейшем приходилось поворачивать пациента на левый или правый бок, для создания дополнительных тракций новообразования в ходе его удаления.

Первым этапом осуществляли введение в подслизистый слой раствора гелофузина или гиалуроновой кислоты с добавлением 0,4% раствора индигокармина в соотношении 10:1 для достижения лифтинга новообразования (Рисунок 3.2). Для инъекции использовали эндоскопические иглы фирмы Olympus и Boston Scientific.

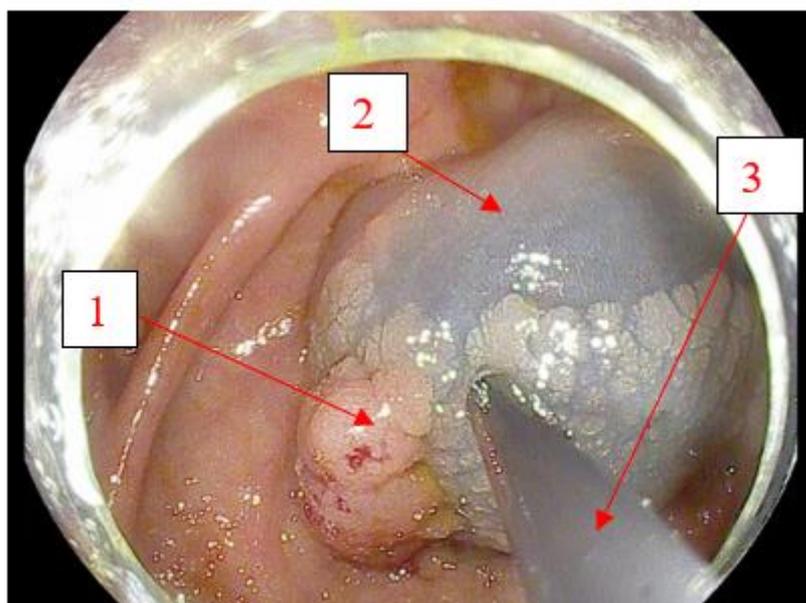


Рисунок 3.2 – Интраоперационная эндосография. Больная К., 43 г.
Эндоскопическая подслизистая диссекция: 1 – новообразование слепой кишки; 2 – неизменная слизистая оболочка; 3 – эндоскопическая инъекционная игла

Целью лифтинга новообразования является максимальное удаление друг от друга слизистой оболочки с новообразованием и мышечного слоя кишечной стенки для снижения риска его повреждения, а, следовательно, снижения риска перфорации стенки кишки в ходе эндоскопической операции. Степень адекватности лифтинга оценивалась в зависимости от уровня подъема новообразования от его основания [5]:

- неудовлетворительный – 0-2 мм;
- удовлетворительный – 3-5 мм;
- достаточный – более 5 мм.

Необходимость применения красителя при осуществлении лифтинга обусловлена тем, что подслизистый слой хорошо окрашивается и визуализируется во время операции в отличие от мышечного слоя кишечной стенки. Этот прием позволяет минимизировать риск перфорации в ходе эндоскопического вмешательства [22].

При достижении удовлетворительного или достаточного лифтинга специальным эндоскопическим ножом выполняли циркулярный разрез слизистой

с отступом не менее 5 миллиметров от периферического края опухоли (Рисунок 3.3).

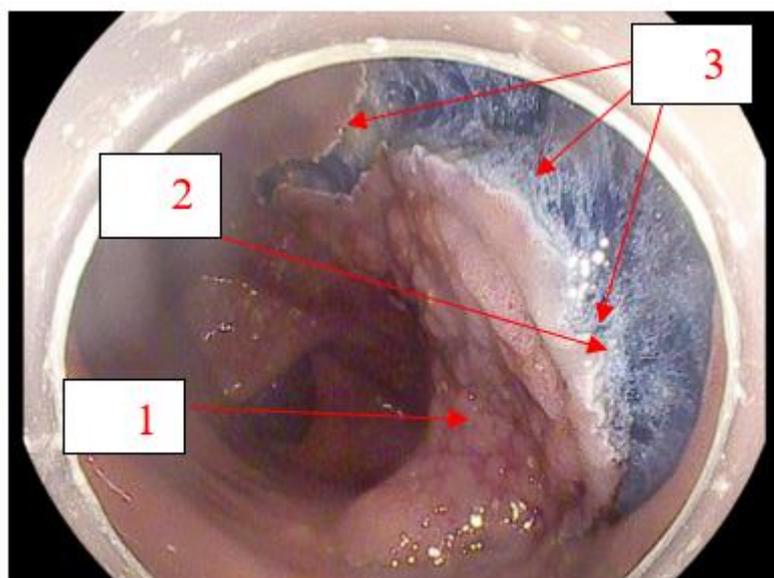


Рисунок 3.3 – Интраоперационная эндософотграфия. Больная Т., 62 г.
Эндоскопическая подслизистая диссекция. Выполнение окаймляющего разреза слизистой оболочки: 1 – новообразование сигмовидной кишки; 2 – подслизистый слой; 3 – окаймляющий разрез слизистой оболочки

Далее осуществляли непосредственно диссекцию в подслизистом слое, применяя дополнительную тракцию опухоли дистальным колпачком, по завершении которой удаленное новообразование оказывалось отсеченным от мышечного слоя кишечной стенки (Рисунок 3.4). В ходе выполнения данного этапа периодически прибегали к повторным введениям раствора гелофузина в подслизистый слой. При визуализации мелких венозных или артериальных сосудов в подслизистом слое осуществлялась их коагуляция эндоскопическим ножом. При выявлении крупных сосудов подслизистого слоя коагуляцию осуществляли гемостатическими щипцами (Coagrasper Hemostatic Forceps, Olympus).

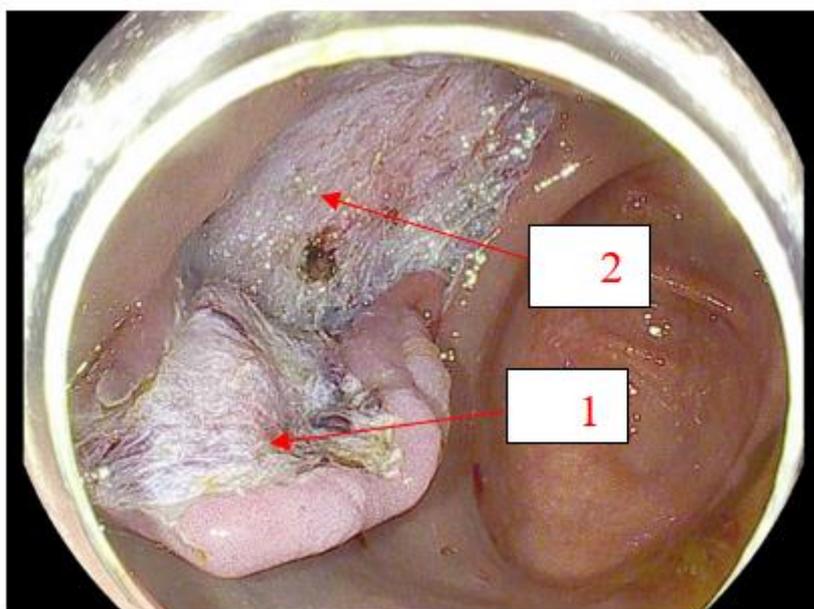


Рисунок 3.4 – Интраоперационная эндосография. Больная К., 43 г. Эндоскопическая подслизистая диссекция. Рассечение подслизистого слоя под опухолью слепой кишки: 1 – новообразование слепой кишки; 2 – раневая поверхность, после удаления опухоли

После удаления новообразования в области послеоперационного дефекта выполняли профилактический гемостаз при помощи гемостатических щипцов (Рисунок 3.5).

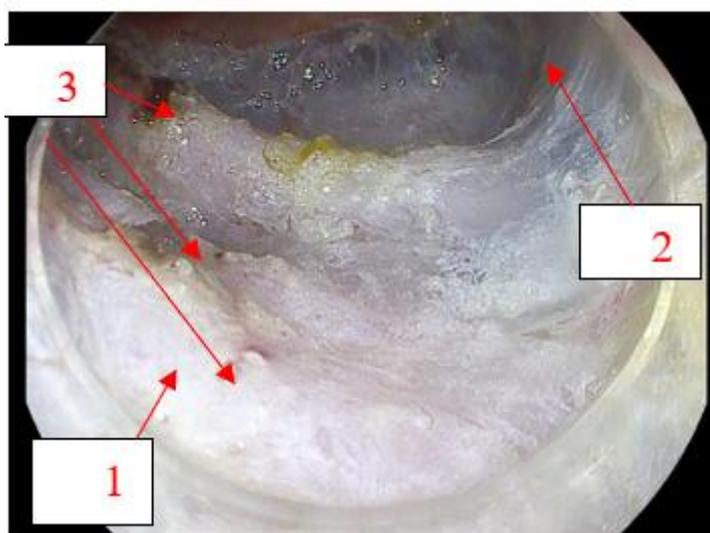


Рисунок 3.5 – Интраоперационная эндосография. Больной К., 61 г. Вид послеоперационного дефекта после удаления новообразования поперечной ободочной кишки методом ESD: 1 – мышечный слой; 2 – подслизистый слой; 3 – коагулированные сосуды в зоне послеоперационного дефекта стенки кишки

Также после удаления новообразования выполняли оценку дефекта стенки кишки и при необходимости принимали решение о его полном или частичном закрытии (Рисунок 3.6).

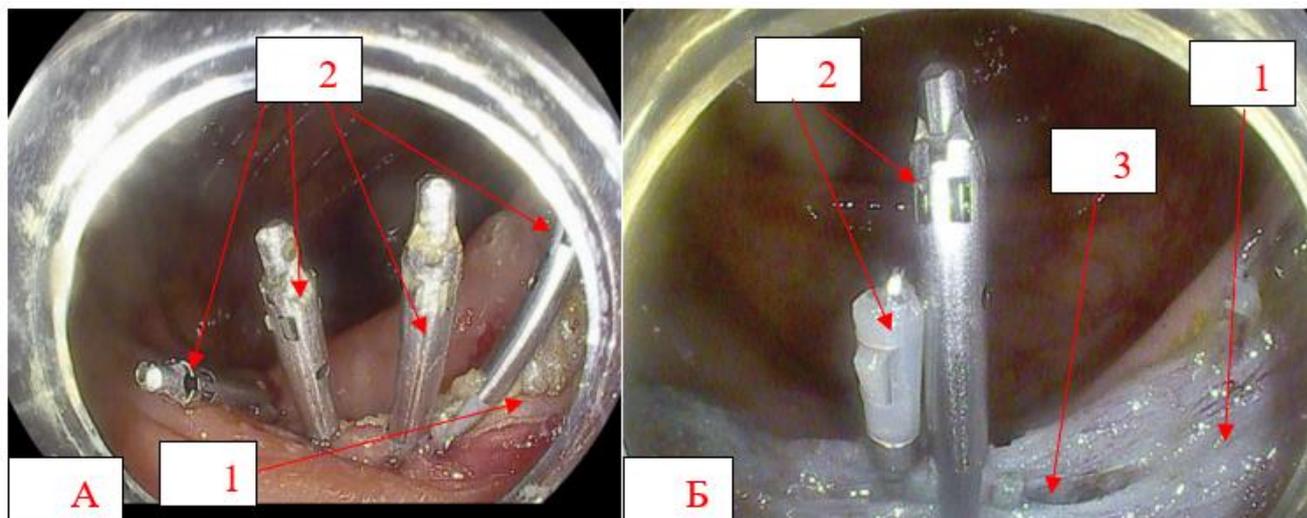


Рисунок 3.6 – А: Интраоперационная эндофотография. Больная А., 44 г. Эндоскопическая подслизистая диссекция. Закрытие послеоперационного дефекта после удаления новообразования восходящей ободочной кишки: 1 – дефект кишечной стенки восходящей ободочной кишки после эндоскопической подслизистой диссекции опухоли; 2 – эндоскопические клипсы; Б: Интраоперационная эндофотография. Больная З., 53 г. Эндоскопическая подслизистая диссекция. Закрытие части послеоперационного дефекта после удаления новообразования восходящей ободочной кишки: 1 – дефект кишечной стенки восходящей ободочной кишки после эндоскопической подслизистой диссекции опухоли; 2 – эндоскопические клипсы; 3 – глубокий дефект в мышечном слое кишечной стенки восходящей ободочной кишки

Сразу после эндоскопического вмешательства для точной оценки границ резекции операционный препарат фиксировали на пластиковом экране при помощи игл, после чего отправляли в патоморфологическую лабораторию для исследования.

3.2 Тоннельный метод подслизистой диссекции

Для достижения удовлетворительного или достаточного лифтинга, как в случае с классической подслизистой диссекцией, так и при ESTD перед

вмешательством, осуществлялось введение в подслизистый слой раствора гелофузина или гиалуроновой кислоты с добавлением 0,4% раствора индигокармина в соотношении 10:1. С целью соблюдения адекватных границ резекции, эндоскопическим ножом выполняли разрез слизистой у дистального края опухоли с отступом не менее 5 миллиметров от края новообразования (Рисунок 3.7). Затем, путем поэтапного рассечения подслизистого слоя в зоне разреза постепенно создавали тоннель двигаясь под новообразованием.

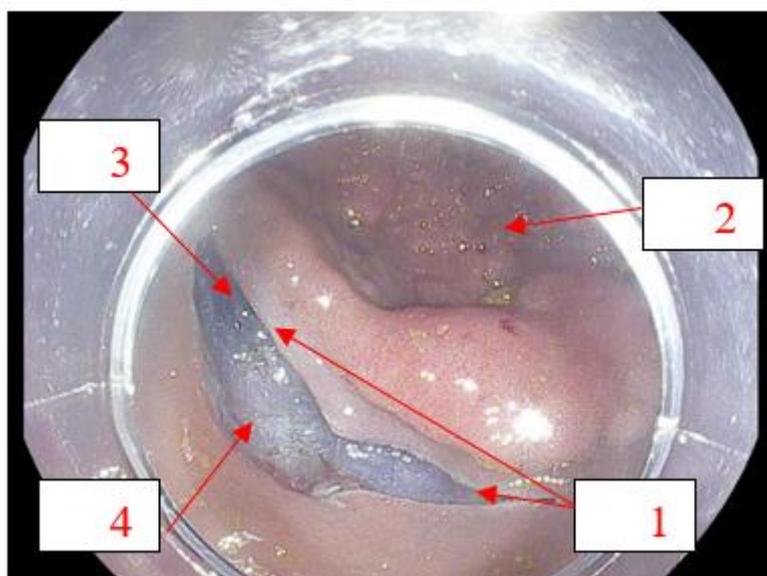


Рисунок 3.7 – Интраоперационная эндософотграфия. Больной Ч., 51 г. Эндоскопическая подслизистая тоннельная диссекция. Разрез слизистой у дистального края опухоли сигмовидной кишки: 1 – разрез слизистой у дистального края новообразования; 2 – новообразование сигмовидной кишки; 3 – подслизистый слой; 4 – мышечный слой кишечной стенки

В зависимости от своей геометрии формируемый тоннель может быть сквозным с выходом у проксимального края опухоли, либо “карманного” типа, без выходного отверстия. В этом случае подслизистый слой рассекается равномерно, как в проксимальном, так и латеральном направлении под всей поверхностью новообразования (Рисунок 3.8).

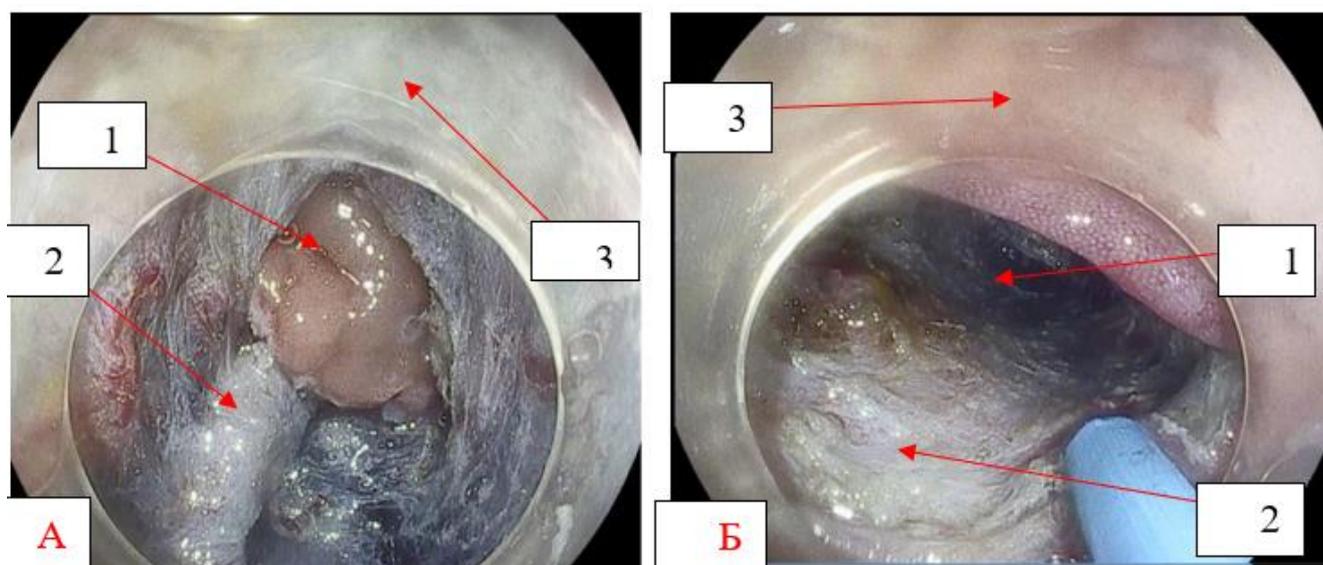


Рисунок 3.8 – А: Интраоперационная фотография. Больная Б., 52 г. Эндоскопическая подслизистая тоннельная диссекция. Формирование сквозного тоннеля в подслизистом слое стенки прямой кишки: 1 – выходное отверстие тоннеля у проксимального края опухоли; 2 – мышечный слой кишечной стенки; 3 – новообразование прямой кишки (визуализируется за стенкой дистального колпачка); Б: Интраоперационная фотография. Больной В., 71 г. Эндоскопическая подслизистая тоннельная диссекция. Формирование «карманного» тоннеля в подслизистом слое стенки прямой кишки: 1 – «Карман», созданный путем рассечения подслизистого слоя под опухолью; 2 – мышечный слой кишечной стенки; 3 – новообразование прямой кишки (визуализируется за стенкой дистального колпачка)

После создания тоннеля выполняли полулунный разрез слизистой сначала у латерального края опухоли, затем – у медиального края, после соединения двух разрезов удаление опухоли завершалось.

Раневая поверхность осматривалась на предмет наличия сосудов, требующих электрокоагуляции или клипирования. Осуществлялся профилактический эндоскопический гемостаз (Рисунок 3.9).

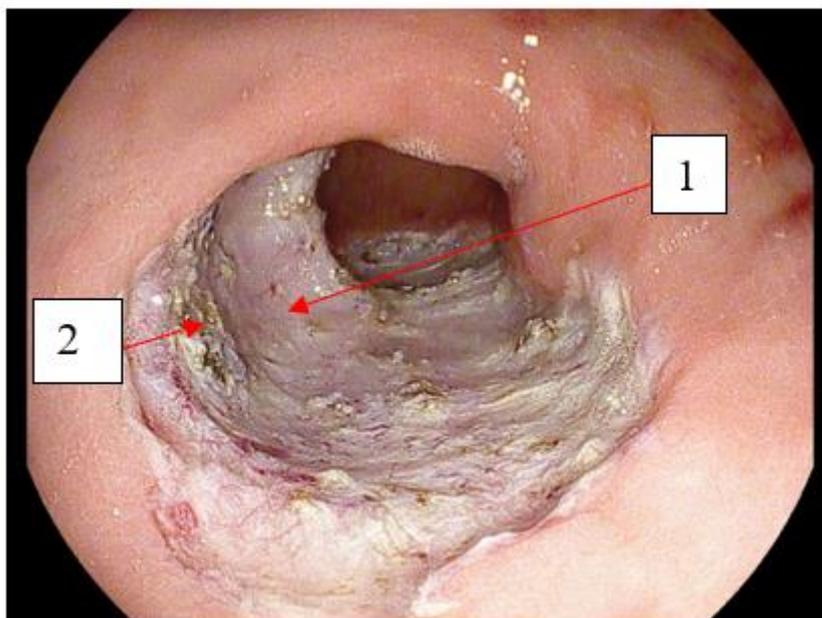


Рисунок 3.9 – Интраоперационная фотография. Больной Н., 76 г. Вид послеоперационного дефекта после удаления новообразования сигмовидной кишки методом ESTD. 1. Мышечный слой стенки сигмовидной кишки в зоне послеоперационного дефекта; 2. Коагулированные мелкие сосуды

Как при ESD, так и при ESTD после удаления новообразования выполняли оценку дефекта стенки кишки и, при необходимости, принимали решение о его полном или частичном закрытии эндоскопическими клипсами.

Необходимо отметить, что техника выполнения, мануальные навыки, используемые при тоннельной и классической подслизистой диссекции, мало отличаются. При выполнении этих двух типов эндоскопических вмешательств применяются одинаковые инструменты и оборудование. Основным отличием техники ESTD от ESD является то обстоятельство, что после создания тоннеля под опухолью сохраняется фиксация ее краев к стенке кишки, что позволяет при помощи дистального конца эндоскопа создать натяжение опухоли относительно подлежащих тканей, лучше дифференцировать слои кишечной стенки, уверенней двигаться в слое мобилизации. Важно подчеркнуть, что отсутствие принципиальных различий в технике эндоскопических вмешательств делает возможным выполнение тоннельной подслизистой диссекции врачом-эндоскопистом, владеющим методикой классической подслизистой диссекции без прохождения кривой обучения.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

4.1 Непосредственные результаты эндоскопического лечения в группах

Анализ непосредственных результатов лечения в основной и контрольной группах показал, что конверсия эндоскопического вмешательства в лапароскопическую резекцию толстой кишки произошла у 1(1,8%) из 55 больных основной и у 3(5%) из 60 пациентов контрольной группы ($p=0,3$) (Таблица 4.1).

При этом, в 1 и 2 наблюдениях в ESTD и ESD группах, соответственно, конверсия эндоскопического вмешательства произошла в связи с неудовлетворительным лифтингом новообразования, что не позволило дифференцировать слои кишечной стенки, а также исключить его малигнизацию. У больного группы ESTD опухоль 35 мм в диаметре локализовалась в слепой кишке. Пациенту была выполнена гибридная лапароэндоскопическая резекция стенки слепой кишки с опухолью. Двум больным в группе ESD, у которых опухоли располагались в дистальной трети поперечной ободочной и восходящей ободочной кишке, были выполнены операции: резекция левых отделов ободочной кишки с формированием трансверзосигмоидного анастомоза и правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза, соответственно.

Анализ гистологического строения опухолей толстой кишки не выявил признаков малигнизации ни в одном из 3-х описанных выше наблюдений. Опухоли имели строение тубуло-ворсинчатой аденомы с умеренной и тяжелой дисплазией эпителия. Стоит отметить, что у всех этих больных послеоперационный период протекал без осложнений, пациенты в удовлетворительном состоянии были выписаны из стационара.

Еще у 1(1,7%) пациента контрольной группы причиной конверсии стала перфорация кишечной стенки при эндоскопическом удалении опухоли прямой кишки.

Данный случай развития интраоперационного осложнения имеет смысл представить в виде клинического примера.

Больная Т., 70 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с жалобами на периодические боли в животе, которые отмечала в течение 3 лет. Была обследована амбулаторно.

При колоноскопии от 04.06.2019: аппарат проведен до купола слепой кишки и далее в тонкую кишку на 10 см. В верхнеампулярном отделе прямой кишки определялась латерально-распространяющаяся опухоль размерами 50x40 мм, занимающая $\frac{1}{2}$ окружности кишки. Новообразование розового цвета, мягко-эластической консистенции, покрыто слизью. Ямочный рисунок поверхности опухоли соответствовал IV типу по классификации S.Kudo, сосудистый рисунок – II типу по классификации Y.Sano.

По данным магнитно-резонансной томографии от 14.06.2019г: опухоль прямой кишки размерами 45x35 мм, располагалась в верхнеампулярном ее отделе и была ограничена пределами кишечной стенки, при этом инфильтрация опухолью кишечной стенки отсутствовала. Увеличенных лимфатических узлов в мезоректуме, брыжейке левых отделов ободочной кишки выявлено не было, данных за инвазию экстрамуральных сосудов и отдаленное метастазирование получено не было (Рисунок 4.1).

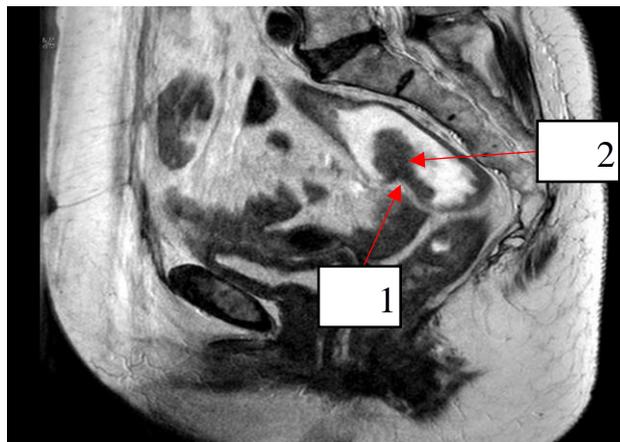


Рисунок 4.1 – МР-томограмма малого таза больной Т., 70 лет. Сагиттальная проекция: 1. Основание новообразования прямой кишки; 2. Экзофитная часть новообразования

Таким образом, пациентке на основании данных клинико-инструментального обследования установлен диагноз: Аденома верхнеампулярного отдела прямой кишки до 5 см в диаметре. Наличие новообразования толстой кишки являлось показанием к его удалению, было запланировано оперативное вмешательство в объеме эндоскопической подслизистой диссекции.

При поступлении в стационар общее состояние больной было удовлетворительным, пациентка нормального питания, кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких: дыхание везикулярное над всеми отделами, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, звучные ЧСС – 76 уд/мин., а ЧД – 18 в мин. Язык чистый, влажный. Живот не вздут, при пальпации, безболезненный. Дизурических явлений не выявлено. По данным результатов лабораторных исследований: в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, а также гемокоагулограмме отклонений от нормальных значений выявлено не было. Предоперационная подготовка была проведена согласно протоколу исследования.

Больная была оперирована 25.07.19г. Первым этапом была осуществлена инъекция раствора гелофузина с индигокармином для подслизистого “лифтинга” новообразования. Далее был выполнен циркулярный разрез слизистой вокруг опухоли с отступом в 5 мм, после чего произведено равномерное рассечение подслизистого слоя под опухолью. Стоит отметить, что в ходе эндоскопической операции отмечался выраженный фиброз подслизистого слоя, наличие большого числа сосудов. В ходе выполнения эндоскопического вмешательства была значительно затруднена дифференцировка фиброзированного подслизистого и мышечного слоя кишечной стенки под опухолью, что, по всей видимости, стало причиной повреждения мышечного слоя и перфорации кишечной стенки (Рисунок 4.2).

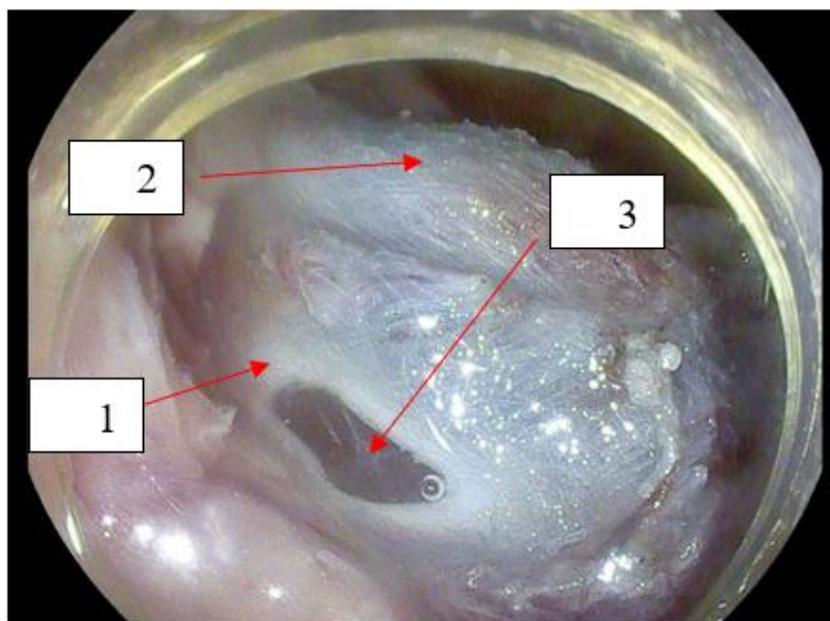


Рисунок 4.2 – Интраоперационная фотография. Больная Т., 70 л. Классический способ эндоскопической подслизистой диссекции новообразования прямой кишки. Виден дефект кишечной стенки. 1. Мышечный слой стенки прямой кишки в зоне послеоперационного дефекта; 2. Подслизистый слой; 3. Сквозной дефект кишечной стенки

Попытки эндоскопически устранить возникшее осложнение путем клипирования дефекта на фоне нарастающего отека окружающей слизистой оболочки и усиленной кишечной перистальтики при неудаленной опухоли оказались безуспешными. Данное осложнение потребовало конверсии вмешательства.

Учитывая локализацию опухоли, больной была выполнена лапароскопически-ассистируемая передняя резекция прямой кишки с формированием сигморектального анастомоза по типу «конец в конец».

Послеоперационный период протекал без осложнений, Больная в удовлетворительном состоянии была выписана на 8 день после оперативного вмешательства.

При патоморфологическом исследовании удаленного препарата, опухоль прямой кишки была представлена ворсинчатой аденомой с low-grade дисплазией эпителия. По данным патоморфологического исследования, в зоне дефекта стенки

кишки в подслизистом слое в основании опухоли определялся выраженный фиброз, воспалительная инфильтрация и крупноочаговые кровоизлияния.

При контрольной колоноскопии через 6 месяцев зона колоректального анастомоза свободно проходима, без патологических разрастаний, данных за локальный рецидив выявлено не было.

Таким образом, выраженный фиброз подслизистого слоя опухоли толстой кишки необходимо расценивать, как фактор, который может повышать риск травмы мышечного слоя, перфорации кишечной стенки. Вовремя принятое решение об отказе от проведения подслизистой диссекции в схожей ситуации позволит избежать развития осложнения и риск последующего инфицирования брюшной полости, исключая возможность неблагоприятного сценария развития событий.

Больные с конверсией эндоскопического вмешательства не были включены в анализ результатов эндоскопических операций, который в итоге был проведен у 54 и 57 больных основной и контрольной группы, соответственно.

Анализ непосредственных результатов операций в группах показал, что медиана продолжительности вмешательств в группе ESTD была равна 97 (70;165) мин., при разбросе значений от 44 до 360 мин. Медиана продолжительности операции в группе ESD была равна 100 (55;120) мин., при разбросе значений от 42 до 270 мин. Стоит отметить, что статистически значимых различий по этому показателю между основной и контрольной группами выявлено не было ($p=0,5$).

Самой продолжительной была операция у пациентки, оперированной по поводу ворсинчатой аденомы сигмовидной кишки, достигающей 140 мм в максимальном измерении, и занимающей $\frac{3}{4}$ окружности стенки кишки. Данный случай мы хотели бы представить в виде клинического примера.

Больная Ч., 51 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России с жалобами на наличие примеси слизи к стулу, в течение последних 2 месяцев. При обследовании по месту жительства у больной было выявлено новообразование сигмовидной кишки. Больная обратилась в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Была обследована амбулаторно.

При колоноскопии от 25.12.2020: аппарат был проведен в купол слепой кишки. В дистальном отделе сигмовидной кишки определялась латерально-распространяющаяся опухоль гранулярного типа протяженностью до 140 мм, и занимающая $\frac{3}{4}$ окружности кишки. Дистальный край новообразования локализовался на 20 см от края ануса. Ямочный рисунок поверхности опухоли соответствовал IV типу по классификации S.Kudo, а сосудистый рисунок II типу по классификации Y.Sano. Была выполнена биопсия из опухоли. По результатам гистологического исследования были выявлены признаки ворсинчатой аденомы со слабой дисплазией эпителия.

По данным магнитно-резонансной томографии брюшной полости и малого таза от 25.12.2020 крупная опухоль размерами 70x24 мм определялась в дистальной трети сигмовидной кишки и была ограничена пределами кишечной стенки. Признаки инфильтрации опухолью кишечной стенки отсутствовали. Увеличенных лимфатических узлов в мезоректуме, брыжейке левых отделов ободочной кишки выявлено не было, данных за инвазию экстрамуральных сосудов и отдаленное метастазирование получено не было (Рисунок 4.3).



Рисунок 4.3 – МР - томограмма. Больная Ч., 51 л. LST-G новообразование сигмовидной кишки. Фронтальная проекция

Таким образом, пациентке на основании данных клинико-инструментального обследования установлен диагноз: Аденома дистальной трети сигмовидной кишки. Учитывая наличие у больной по данным обследования доброкачественной опухоли толстой кишки, было показано ее удаление. Пациентке было запланировано удаление новообразования методом эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции.

При госпитализации в отделение Центра общее состояние больной было удовлетворительное, пациентка нормального питания, кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких: дыхание везикулярное над всеми отделами, хрипов нет. ЧДД – 16 в мин. Тоны сердца ритмичные, звучные ЧСС – 70 в мин. Язык чистый, влажный. Живот не вздут, при пальпации, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Почки, селезенка не пальпируются. Дизурических явлений не выявлено. По данным результатов лабораторных исследований: в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, а также гемокоагулограмме отклонений от нормальных значений выявлено не было. Предоперационная подготовка выполнялась согласно протоколу исследования.

Больная была оперирована в плановом порядке 26.01.21. Операцию начали с инъекции в подслизистый слой под новообразование раствора гиалуроновой кислоты, окрашенной индигокармином. Затем был выполнен разрез слизистой у дистального края опухоли с отступом не менее 5 мм, после чего поэтапно в проксимальном и латеральном направлениях равномерно рассекали подслизистой слой под опухолью. Стоит отметить, что в ходе эндоскопической операции был отмечен выраженный фиброз подслизистого слоя и значительное количество сосудов, что усложняло диссекцию и значительно увеличило продолжительность эндоскопического вмешательства. Операцию закончили полуциркулярными разрезами слизистой у латеральных границ опухоли с отступом не менее 5 мм и полным ее иссечением на уровне подслизистого слоя. Эндоскопическое вмешательство было выполнено в ранее запланированном объеме, продолжительность операции составила 360 мин.

При патоморфологическом исследовании операционного препарата опухоль была представлена ворсинчатой аденомой с low-grade дисплазией эпителия. Размер удаленного препарата составил 138x90 мм. Минимальная ширина резецированной слизистой по периферии была равна 2 мм (Рисунок 4.4).

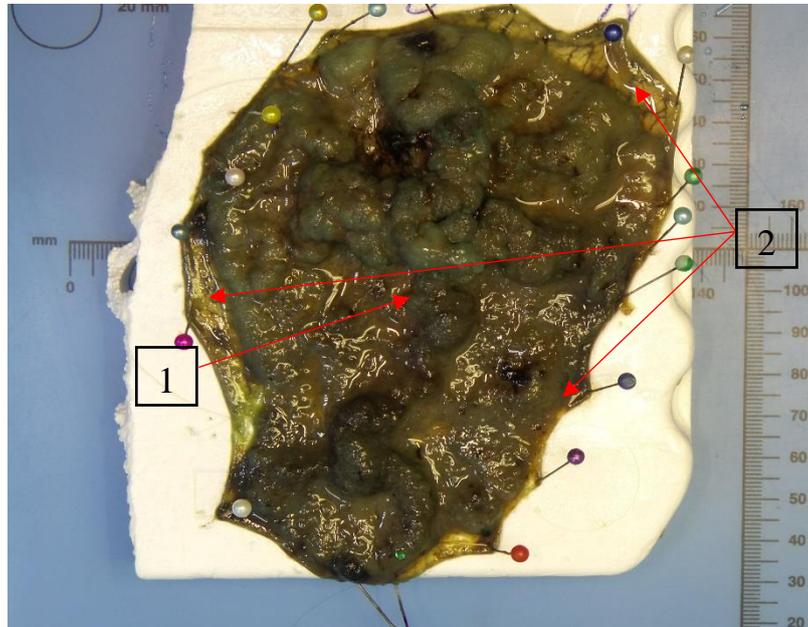


Рисунок 4.4 – Патоморфологическое исследование операционного препарата. Больная Ч., 51 л. Макропрепарат: 1. Новообразование сигмовидной кишки; 2. Резецированная слизистая оболочка по периферии

Послеоперационный период протекал гладко, пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 7 день после эндоскопического вмешательства.

При контрольной колоноскопии от 13.08.2021, спустя полгода после операции в дистальном отделе сигмовидной кишки определялся белесоватый рубец размером 40x30 мм, неправильной формы, слегка деформирующий просвет кишки. В области рубца признаков локального рецидива обнаружено не было (Рисунок 4.5).

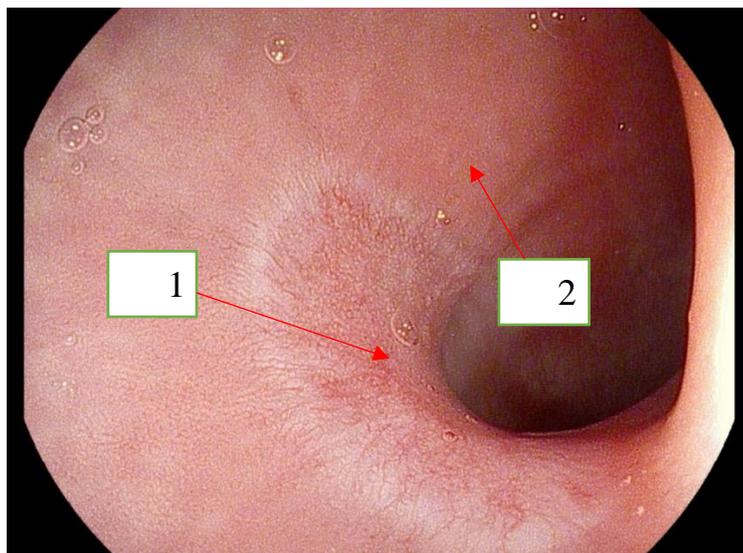


Рисунок 4.5 – Контрольная колоноскопия. Эндофотография. Больная Ч., 51 л.
1. Послеоперационный рубец; 2. Слизистая оболочка сигмовидной кишки

Данный пример показывает, что при помощи метода эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции возможно эффективно и радикально удалять “гигантские” доброкачественные новообразования, не прибегая к резекции толстой кишки.

При анализе сроков пребывания больных в стационаре после эндоскопических вмешательств нами было установлено, что медиана этого показателя в двух группах статистически значимо не различалась и составила – 6 (5;7) и 6 (5;7) дней в основной и контрольной группе соответственно ($p=0,6$).

Послеоперационное кровотечение развилось у 1 (2%) больной основной группы и ни в одном наблюдении в контрольной ($p=0,4$) (Таблица 4.1).

Пациентка Г., 63 года обратилась в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с жалобами на наличие опухоли прямой кишки, выявленной ранее при обследовании у врача по месту жительства. При колоноскопии от 14.10.2020 г., аппарат был проведен до купола слепой кишки. В верхнеампулярном отделе прямой кишки по передней полуокружности определялась латерально-распространяющаяся опухоль гранулярного типа размером до 50 мм в диаметре. Новообразование было розового цвета, мягко-эластичной консистенции, не гомогенное. Ямочный рисунок по Kudo S.

соответствовал III-Vi типу, а сосудистый рисунок по Sano Y. – II-IIIa типу. Больная была дообследована, после чего ей было запланировано удаление новообразования прямой кишки методом эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции. Операция выполнялась по описанной ранее методике, продолжительность составила 125 мин. Во время операции было отмечено большое количество сосудов в подслизистом слое, а также подслизистый фиброз, затруднявший их визуализацию и дифференциацию слоев. На 2 сутки после операции пациентка отметила выделение до 300 мл крови из заднего прохода. Ей в срочном порядке была выполнена диагностическая колоноскопия. Была визуализирована зона операции, на момент осмотра активного кровотечения выявлено не было и оно было расценено как состоявшееся (тип IIIa по классификации Clavien-Dindo). С профилактической целью было произведено дополнительное клипирование послеоперационного дефекта. Дальнейшее течение послеоперационного периода было гладким, пациентка была выписана на 5 день после операции.

Посткоагуляционный синдром (ПС), проявляющийся болью при пальпации живота в области оперативного вмешательства, гипертермией до субфебрильных значений, повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) выше 5 мг/л, развился у 7(13,7%) и 8(14,8%) больных в основной и контрольной группе, соответственно. Статистически значимых различий по частоте его выявления между группами отмечено не было ($p=0,8$). При анализе относительного риска развития данного осложнения, статистически значимых различий между группами также выявлено не было (OR = 0,9; 95% ДИ: 0,5-1,5; $p=0,9$). Во всех случаях ПС удалось успешно купировать назначением системной антибактериальной терапии и применением нестероидных противовоспалительных средств.

При анализе частоты использования эндоскопических клипс для лигирования сосудов подслизистого слоя при осуществлении эндоскопического гемостаза, а также закрытия послеоперационного дефекта стенки кишки оказалось, что медианное значение этого показателя между группами статистически значимо не

различалось – 2 (1;3) и 2 (1;3) клипсы в группе тоннельной и классической диссекции, соответственно ($p=0,5$).

Также, при сравнительном анализе было выявлено, что потребность в закрытии дефекта была статистически значимо выше в контрольной группе, по сравнению с основной – 35(61,4%) и 22(40,7%) больных, соответственно ($p=0,02$).

Анализ медиан размеров удаленных опухолей не выявил статистически значимых различий между основной и контрольной группами – 50 (35;60) и 45 (40;50) мм, соответственно ($p=0,9$).

Частота удаления операционного препарата единым блоком оказалась статистически значимо выше в группе ESTD – 53 (98,2%) случая, по сравнению с контрольной – 48 (84,2%) наблюдений ($p=0,01$). При этом, фрагментация операционного препарата произошла в 1(1,8%) и 9(15,8%) случаях, в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,01$). При анализе относительного риска оказалось, что применение тоннельного метода подслизистой диссекции снижает риск фрагментации препарата на 88% (OR = 0,12; 95% ДИ: 0,02-0,7; $p=0,02$) (Таблица 4.1).

Достичь негативных границ резекции, по данным патоморфологического исследования, удалось в 49(90,7%) и 39(68,4%) случаях в группе ESTD и ESD, соответственно ($p=0,003$). При этом частота случаев, когда граница резекции соответствовала индексу Rx в группе ESD оказалась статистически значимо выше, чем в группе ESTD – 10(17,5%) и 1(1,8%) наблюдение, соответственно ($p=0,005$). В одном наблюдении в группе ESD, где новообразование было резецировано единым блоком, при патоморфологическом исследовании периферическая граница была расценена, как “Rx”. По всей видимости это связано с тем, что в ходе эндоскопической операции, в результате активного использования коагуляции сосуда у одного из периферических краев опухоли произошло повреждение резецированной слизистой оболочки вокруг новообразования, что в дальнейшем не позволило патоморфологам достоверно оценить радикальность резекции.

Таблица 4.1 – Характеристика непосредственных результатов эндоскопических операций в группах

Характеристика	ESTD (n=54)	ESD (n=57)	p
Me продолжительности операции, мин.	97(70;165) (44-360)	100(55;120) (42-270)	0,5*
Me послеоперационного койко-дня	6 (5;7)	6 (5;7)	0,6*
Частота конверсии n=55/n=60	1(1,8%)	3(5%)	0,3**
Частота послеоперационных осложнений	8 (15,6%)	8 (14,8%)	0,7**
Кровотечение	1 (1,9%)	0	0,4**
Посткоагуляционный синдром	7 (13,7%)	8 (14,8%)	0,8**
Me эндоскопических клипс, шт.	2 (1;3)	2 (1;3)	0,5*
Потребность в закрытии дефекта стенки кишки	22 (40,7%)	35 (61,4%)	0,02**
Me максимального размера удаленных новообразований, мм	50 (35;60)	45 (40;50)	0,9*
Частота en bloc резекции	53(98,2%)	48(84,2%)	0,01**
Фрагментация опухоли	1 (1,8%)	9(15,8%)	0,01**
Примечание: P* – Критерий Манна-Уитни; p** – Хи квадрат Пирсона.			

У 4 (7,4%) больных в основной и 8 (14%) пациентов контрольной группы граница резекции проходила менее, чем в 1 мм от края опухоли, что в протоколе патоморфологического исследования обозначалось индексом “R1”. Анализ относительного риска в отношении получения “R1” границы резекции не выявил статистически значимых различий между группами (OR=1,5; 95% ДИ: 0,8-2,2; p=0,22). Стоит отметить, что у всех этих пациентов, новообразования являлись тубуло-ворсинчатыми и тубулярными аденомами с умеренной и слабой степенью дисплазии эпителия. Дальнейшее наблюдение в течение 7 месяцев не выявило рецидива заболевания в месте эндоскопического вмешательства.

При патоморфологическом исследовании операционных препаратов у большинства больных гистологическая структура опухоли была представлена тубуло-ворсинчатой аденомой – 36(66,7%) и 34(59,7%) наблюдения в группе ESTD и ESD, соответственно (p=0,5) (Таблица 4.2).

У 2 пациентов в группе ESTD при патоморфологическом исследовании в опухоли были выявлены комплексы умеренно-дифференцированной

аденокарциномы. Оба случая иллюстрируют ситуацию, когда малигнизация опухоли толстой кишки не была распознана ни на этапе предоперационной диагностики, ни во время эндоскопической операции.

В обоих случаях при предоперационной оценке новообразования ямочный рисунок соответствовал IV типу по классификации S. Kudo, сосудистый рисунок II-IIIa типам по Y. Sano и LST-G тип в соответствии с Прагматической классификацией. Признаков глубокой инвазии выявлено не было.

Таблица 4.2 – Патоморфологическая характеристика операционных препаратов в группах

Характеристика	ESTD (n=54)	ESD (n=57)	p
Границы резекции			
R0	49(90,7%)	39(68,4%)	0,003**
R1	4(7,4%)	8(14%)	0,3**
Rx	1(1,9%)	10(17,6%)	0,005**
Гистологическая структура опухоли			
Тубуло-ворсинчатая аденома	36(66,7%)	34(59,7%)	0,5**
Тубулярная аденома	9(16,7%)	12(21%)	
Ворсинчатая аденома	4(7,4%)	7(12,3%)	
Аденокарцинома	2(3,7%)	0	
Зубчатая аденома	3(5,5%)	4(7%)	
Фиброз подслизистого слоя	12(22,2%)	14(24,6%)	0,7**
Примечание: P* – Критерий Манна-Уитни; p** – Хи квадрат Пирсона.			

Один из случаев мы хотели бы привести в виде клинического примера. Пациентка Б., 70 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с направительным диагнозом - опухоль восходящей ободочной кишки. Была обследована в условиях ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

При колоноскопии от 14.07.2020: аппарат был проведен в купол слепой кишки. В проксимальной части восходящей ободочной кишки было выявлено крупное латерально-распространяющееся образование, гранулярного типа (в соответствии с прагматической классификацией эпителиальных новообразований толстой кишки), размером 5x3 см. Водная проба проводилась при помощи

визуального определения распространения опухоли по окружности кишки, по отношению к кишечному содержимому и воде. Новообразование локализовалось по передней полуокружности восходящей кишки, как бы огибая складку с двух сторон. Опухоль была розового цвета, мягко-эластичная, а ямочный и сосудистый рисунок ее поверхности соответствовали III-IV типам по S.Kudo и II-IIIa по Y.Sano (Рисунок 4.6).

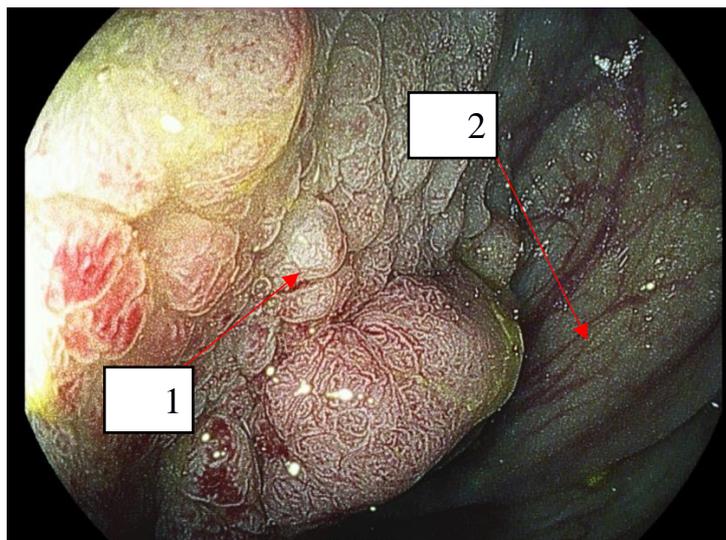


Рисунок 4.6 – Диагностическая колоноскопия. Эндофотография. Больная Б., 70 л.
1. Новообразование восходящей ободочной кишки; 2. Окружающая слизистая оболочка

По данным компьютерной томографии брюшной полости и малого таза от 14.07.2020 опухоль имела размеры 70x24 мм определялась в проксимальном отделе восходящей кишки и была ограничена пределами кишечной стенки. Признаки инфильтрации опухолью кишечной стенки отсутствовали. Увеличенных лимфатических узлов в брыжейке правых отделов ободочной кишки выявлено не было (Рисунок 4.7).

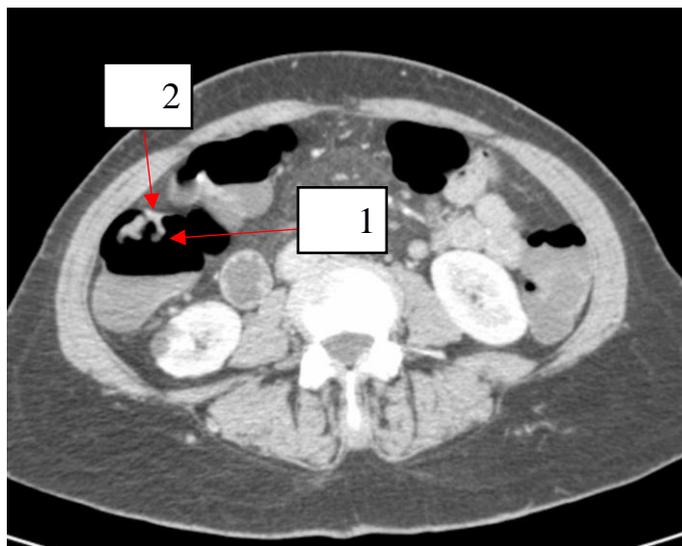


Рисунок 4.7 – Компьютерная томограмма. Больная Б., 70 л. LST-G новообразование восходящей ободочной кишки. Аксиальная проекция: 1. Экзофитная часть опухоли восходящей кишки; 2. Основание опухоли

Таким образом, больной на основании данных клинико-инструментального обследования установлен диагноз: Аденома восходящей ободочной кишки до 7 см в диаметре. Учитывая отсутствие достоверных признаков инвазии опухоли толстой кишки, пациентке было запланировано удаление новообразования методом эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции.

Больная была госпитализирована, при поступлении общее состояние больной было удовлетворительным. Кожные покровы и видимые слизистые имели обычную окраску. Дыхание проводилось с обеих сторон, ЧД – 16 в мин. Сердечные сокращения ритмичные, тоны приглушены, ЧСС – 76 уд/мин. Язык чистый, влажный. Живот был не вздут, мягкий при пальпации, безболезненный во всех отделах. Дизурических явлений не было. По данным результатов лабораторных исследований: в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, клиническом анализе мочи, а также гемокоагулограмме отклонений от нормальных значений выявлено не было.

Предоперационная подготовка выполнялась согласно протоколу исследования.

Пациентке было выполнено эндоскопическое вмешательство в объеме эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции в подслизистом слое.

Послеоперационный период протекал без осложнений, больная была выписана на 6 день после операции.

При патоморфологическом исследовании удаленного операционного препарата на фоне тубуло-ворсинчатой аденомы определялся участок умеренно-дифференцированной аденокарциномы с глубиной прорастания на уровне подслизистого слоя (T1), минимальное расстояние от опухоли, до глубокого края резекции – 1,5 мм. Периферические границы резекции были интактными, что обозначалось индексом R0. Признаков лимфососудистой инвазии выявлено не было (Рисунок 4.8).

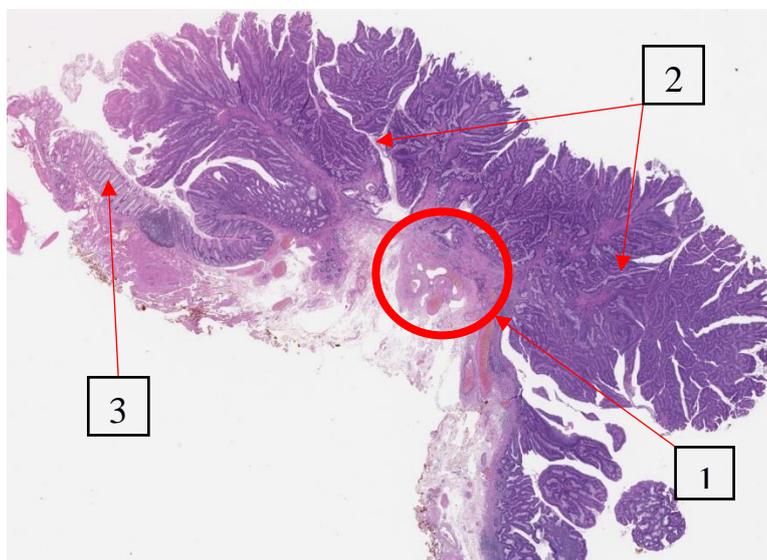


Рисунок 4.8 – Патоморфологическое исследование операционного препарата. Больная Б., 70 л. Микропрепарат: 1. Участок умеренно-дифференцированной аденокарциномы; 2. Новообразование; 3. Периферическая граница резекции

В связи с потенциальными рисками нерадикального эндоскопического лечения, из-за невозможности уточнить глубину инвазии опухоли в подслизистом слое (sm), пациентке было рекомендовано оперативное вмешательство в объеме правосторонней гемиколэктомии, однако больная от предложенной операции отказалась.

При проведении контрольной колоноскопии через 3, 6 и 9 месяцев в зоне, выполненной ESTD, признаков локального рецидива опухоли выявлено не было. Пациентке была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки,

брюшной полости и малого таза через 6 и 12 месяцев – признаков отдаленного метастазирования и поражения регионарных лимфатических узлов отмечено не было. Больная остается под динамическим наблюдением.

Подслизистый фиброз по данным патоморфологического исследования операционного препарата был выявлен у 12(22,2%) и 14(24,6%) больных основной и контрольной группы, соответственно ($p=0,7$) (Таблица 4.1). При анализе относительного риска оказалось, что статистически значимых различий в отношении наличия фиброза подслизистого слоя между группами не было (OR = 0,9; 95% ДИ: 0,6-1,3; $p=0,8$).

4.1.1 Анализ факторов риска фрагментации операционного препарата

Фрагментация операционного препарата произошла у 1(1,8%) из 54 и у 9(15,8%) из 57 больных в основной и контрольной группе ($p=0,01$). Анализ относительного риска показал, что применение тоннельной подслизистой диссекции снижает риск фрагментации опухоли на 88% (OR=0,12; 95% ДИ: 0,02-0,7; $p=0,02$). Анализ факторов риска фрагментации проведен у всех больных, включенных в исследование.

Нами был проведен сох-регрессионный анализ факторов, ассоциированных с пациентами, а не с выбором способа операции, которые потенциально могли бы оказывать влияние на фрагментацию: размер удаляемого новообразования, наличие фиброза в подслизистом слое, тип сосудистого рисунка, локализацию опухоли в толстой кишке, продолжительность операции и степень дисплазии эпителия опухоли. Такие факторы, как размер удаляемого новообразования и продолжительность операции были приведены к бинарным значениям при помощи ROC-анализа (Таблица 4.3, Рисунки 4.9–4.10).

Таблица 4.3 – Характеристика количественных признаков, приведенных к бинарным значениям

Характеристика	Точка отсечки	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
Размер удаляемого новообразования, мм	≤ 45	70	51,5	0,21
Продолжительность операции, мин.	>96	70	49,5	0,19

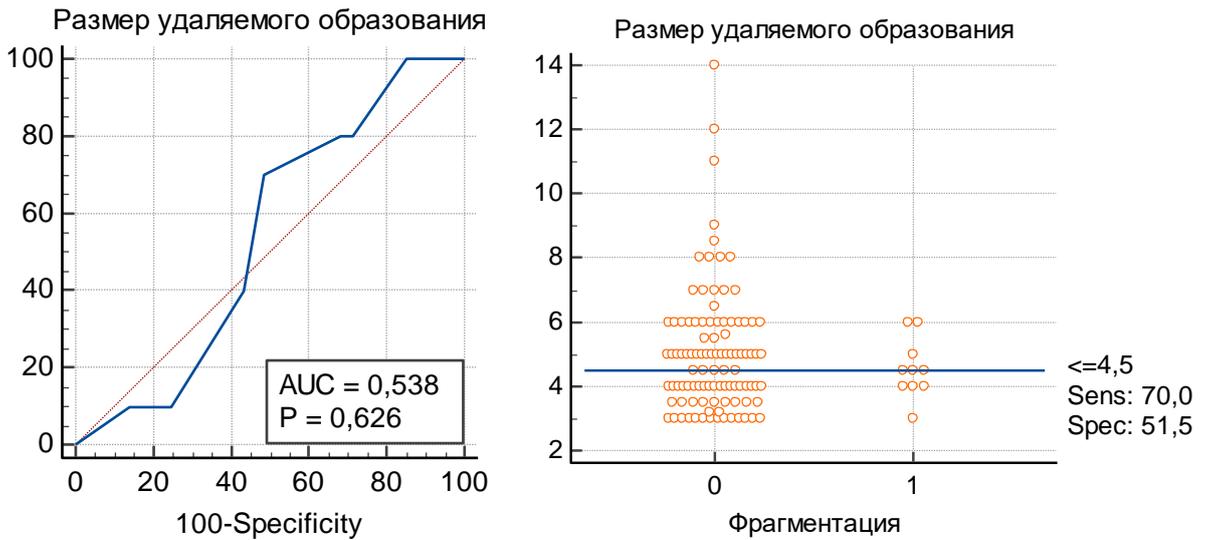


Рисунок 4.9 – ROC- кривая и точечная диаграмма зависимости между размером удаляемого новообразования и частотой фрагментации. Площадь под кривой 0,538 ($p=0,626$)

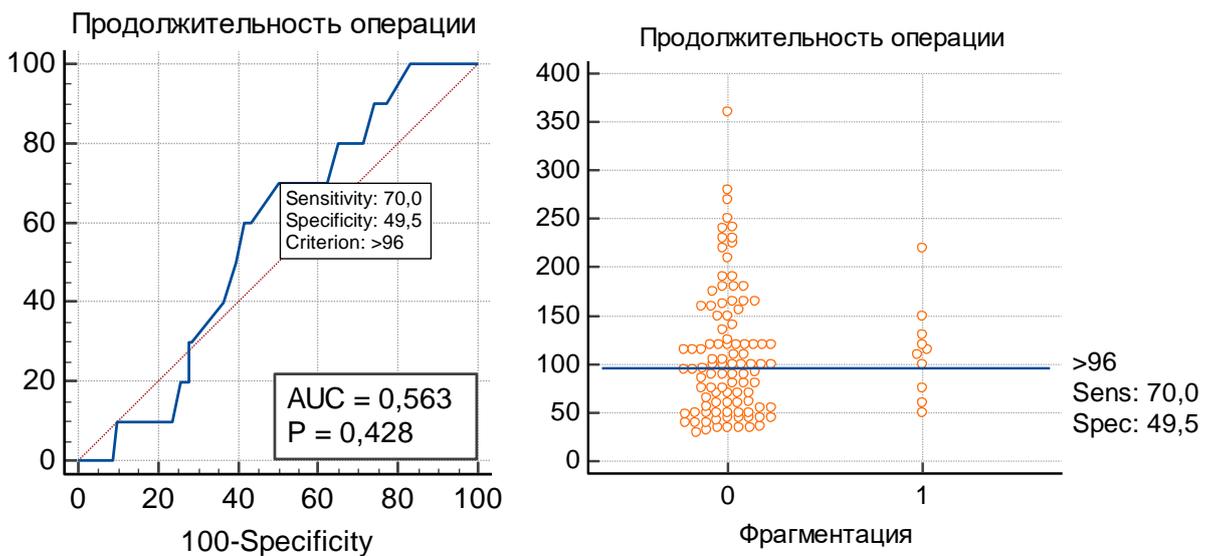


Рисунок 4.10 – ROC- кривая и точечная диаграмма зависимости между продолжительностью операции и фрагментацией. Площадь под кривой 0,563 ($p=0,428$)

Фиброз подслизистого слоя был выявлен у 7 из 9 пациентов с фрагментацией опухоли во время эндоскопической операции. Учитывая этот факт при проведении однофакторного анализа, мы выявили, что подслизистый фиброз в 8,6 раза увеличивает вероятность фрагментации опухоли, что является статистически значимым фактором (ОШ=8,6; 95% ДИ: 2,1-34,2; $p=0,04$). Наличие капиллярного рисунка IIIa типа по Y.Sano статистически значимо повышало риск фрагментации новообразования (ОШ=4,9; 95% ДИ:1,2-20,1; $p=0,02$) (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Cox-регрессионный анализ факторов, влияющих на фрагментацию опухоли у больных, перенесших эндоскопическую подслизистую диссекцию по поводу доброкачественных эпителиальных новообразований толстой кишки

Фактор	Фрагментация опухоли			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ ДИ 95%	p	ОШ ДИ 95%	p
Размер удаляемого образования $\leq 45 / > 45$ мм	2,4(0,6-10,1)	0,2		
Фиброз нет/есть	8,6(2,1-34,2)	0,04	7,7(1,9-32)	0,004
Тяжелая дисплазия опухоли есть/нет	0,8(0,2-4,2)	0,8		
Тип капиллярного рисунка по Y.Sano II/IIIa	4,9(1,2-20,1)	0,02	4,1(0,9-18,9)	0,07
Локализация опухоли в ободочной/прямой кишке	0,8(0,2-2,9)	0,7		
Продолжительность операции $\leq 96 / > 96$ мин.	2,3(0,6-9,3)	0,2		

Нами был проведен многофакторный анализ, в который были включены факторы, показавшие свое влияние по результатам однофакторного анализа. Было установлено, что только фиброз подслизистого слоя (ОШ=7,7; 95% ДИ:1,9-32; $p=0,004$) является независимым фактором, статистически значимо повышающим риск фрагментации.

4.1.2 Анализ факторов риска R1-резекции

Анализ результатов патоморфологических исследований операционных препаратов показал, что у 4(7,4%) из 54 и у 8(14%) из 57 пациентов в группе ESTD и ESD, соответственно ($p=0,3$), были положительные в отношении опухоли границы резекции.

При проведении сох-регрессионного анализа мы решили изучить влияние таких показателей, как: размер удаляемого новообразования, фиброз подслизистого слоя, локализацию новообразования в толстой кишке, тип распространения опухоли и продолжительность эндоскопической операции. При этом показатели размера удаляемого новообразования и продолжительности операции были приведены к бинарным значениям при помощи ROC-анализа (Рисунки 4.11–4.12, Таблица 4.5).

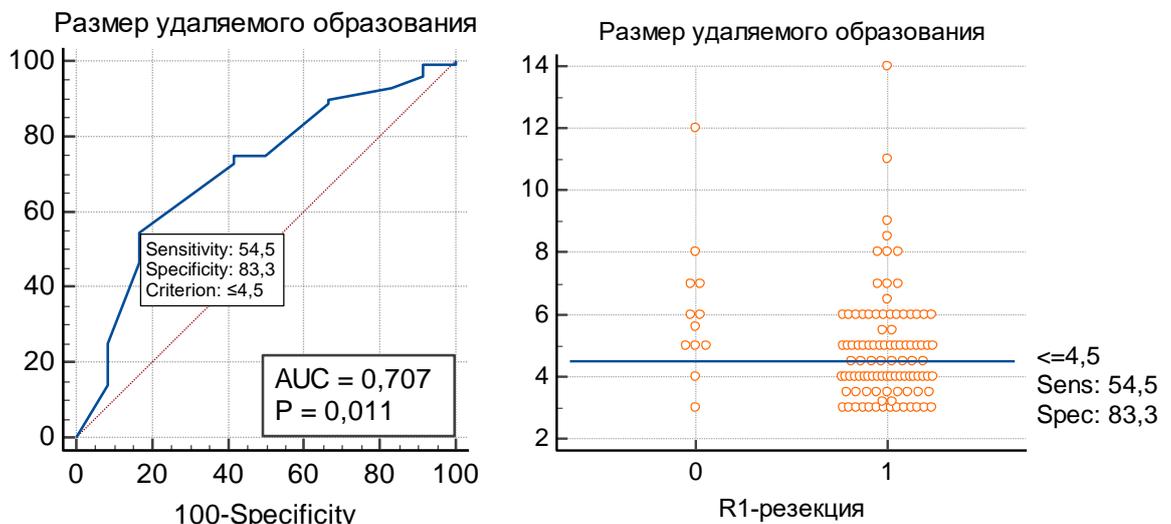


Рисунок 4.11 – ROC- кривая и точечная диаграмма зависимости между размером удаляемого новообразования и R1-резекцией. Площадь под кривой 0,707 ($p=0,01$)

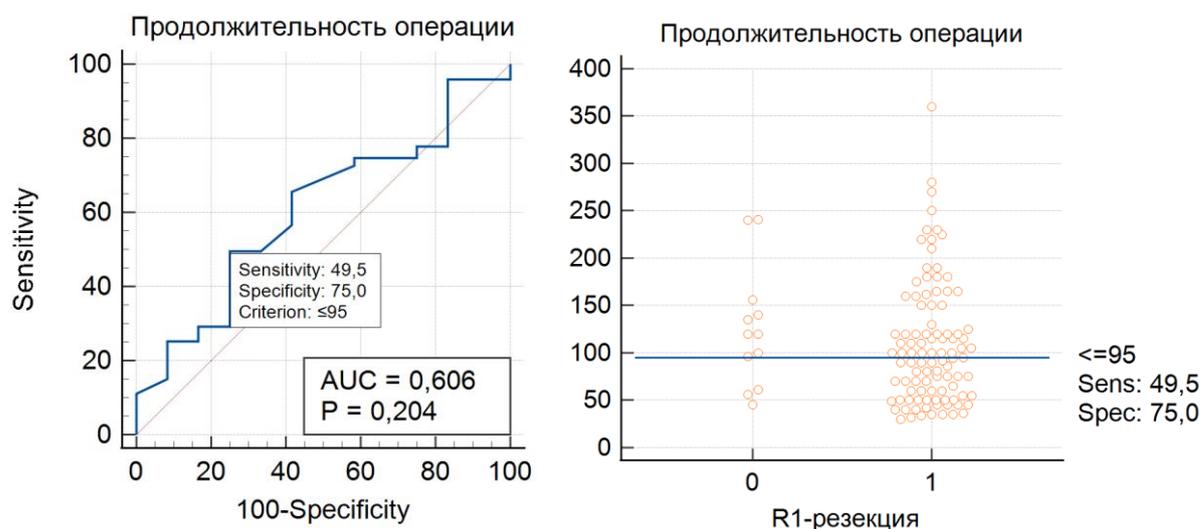


Рисунок 4.12 – ROC- кривая и точечная диаграмма зависимости между продолжительностью операции и риском развития R1-резекции. Площадь под кривой 0,606 (p=0,2)

Таблица 4.5 – Характеристика количественных признаков, приведенных к бинарным значениям

Характеристика	Точка отсечки	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
Размер удаляемого новообразования, мм	≤45	54,5	83,3	0,39
Продолжительность операции, мин	≤95	49,5	75	0,24

Однофакторный анализ показал, что из всех анализируемых факторов лишь размер новообразования более 45 мм, статистически значимо повышал риск R1-резекции (ОШ=6; 95% ДИ:1,2-29; p=0,02). Стоит отметить, что медиана размера новообразований у которых произошла R1-резекция составила 58 (50;70) мм, в то время, как аналогичный показатель в группе больных, где была достигнута негативная граница резекции был 45 (35;60) мм. Различия по этому признаку были статистически значимы (p=0,01).

Необходимо отметить, что наличие подслизистого фиброза никак не повлияло на вероятность R1-резекции (ОШ=3,7; 95% ДИ: 0,4-30,3; p=0,2). Тем не менее в 4 из 12 наблюдений, где отмечена R1-резекция, имелся подслизистый фиброз различной степени выраженности (Таблица 4.6).

Несмотря на то, что при локализации опухоли в прямой кишке риск R1-резекции при эндоскопическом удалении был в 3 раза выше, чем в ободочной, различия все же оказались статистически не значимыми (ОШ=3,07; ДИ 95% ДИ: 0,9-10; $p=0,07$).

Таблица 4.6 – Сох-регрессионный анализ факторов, влияющих на R1-резекцию у больных, перенесших эндоскопическую подслизистую диссекцию по поводу доброкачественных эпителиальных новообразований толстой кишки

Фактор	R1-резекция	
	Однофакторный анализ	
	ОШ ДИ 95%	p
Размер удаляемого образования $\leq 45 / > 45$ мм	6(1,2-29)	0,02
Фиброз нет/есть	3,7(0,4-30,2)	0,2
Локализация опухоли в прямой/ободочной кишке	3,07(0,9-10)	0,07
Тип поверхности LST-G+LST-GM/LST-NG	1,9(0,2-16,3)	0,5
Продолжительность операции $\leq 95 / > 95$ мин.	0,3(0,09-1,3)	0,1

4.1.3 Анализ факторов риска развития посткоагуляционного синдрома

Развитие посткоагуляционного синдрома было отмечено у 7(13,7%) из 54 и 8 (14,8%) из 57 больных в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,8$). Принимая во внимание тот факт, что статистически значимых различий по частоте развития посткоагуляционного синдрома между группами выявлено не было, нами был проведен анализ факторов, которые могли бы потенциально оказывать влияние на развитие этого нежелательного явления у пациентов обеих групп.

Для выявления факторов, влияющих на развитие посткоагуляционного синдрома, был проведен сох-регрессионный анализ.

В качестве факторов риска нами были проанализированы такие показатели, как размер удаляемого новообразования, тип распространения опухоли, факт наличия фиброза подслизистого слоя, потребность в закрытии дефекта стенки

кишки и продолжительность эндоскопического вмешательства. При этом количественные признаки: размер удаляемого новообразования и продолжительность операции были приведены к бинарным значениям при помощи ROC-анализа (Таблица 4.7, Рисунки 4.13–4.14).

Таблица 4.7 – Характеристика количественных признаков, приведенных к бинарным значениям

Характеристика	Точка отсечки	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
Размер удаляемого новообразования, мм	>60	40	90,6	0,31
Продолжительность операции, мин.	>150	60	83,3	0,43

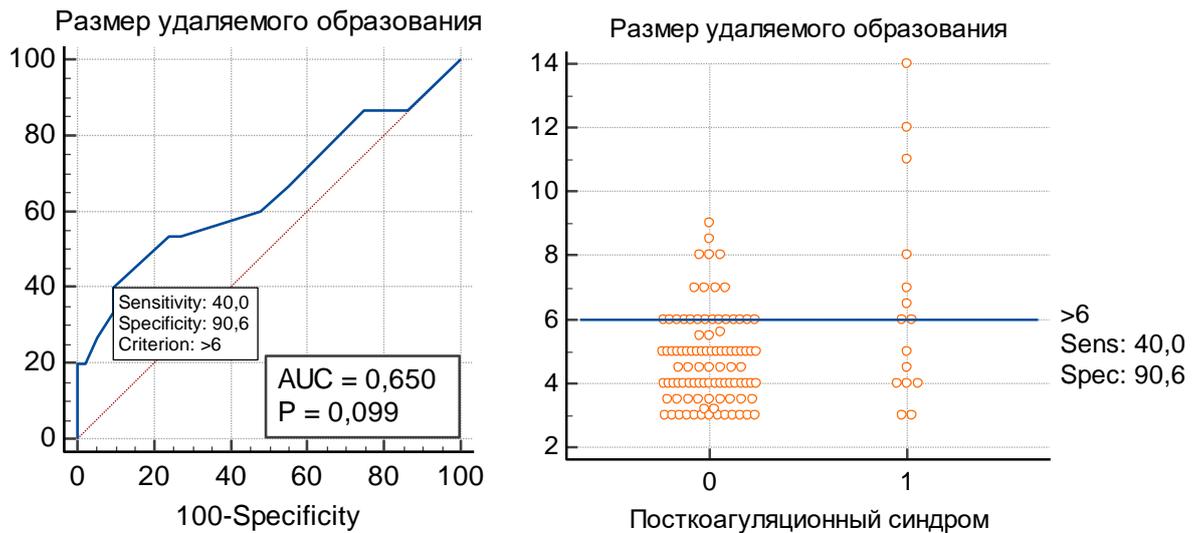


Рисунок 4.13 – ROC- кривая и точечная диаграмма зависимости между размером удаляемого новообразования и частотой развития посткоагуляционного синдрома. Площадь под кривой 0,65 ($p=0,1$)

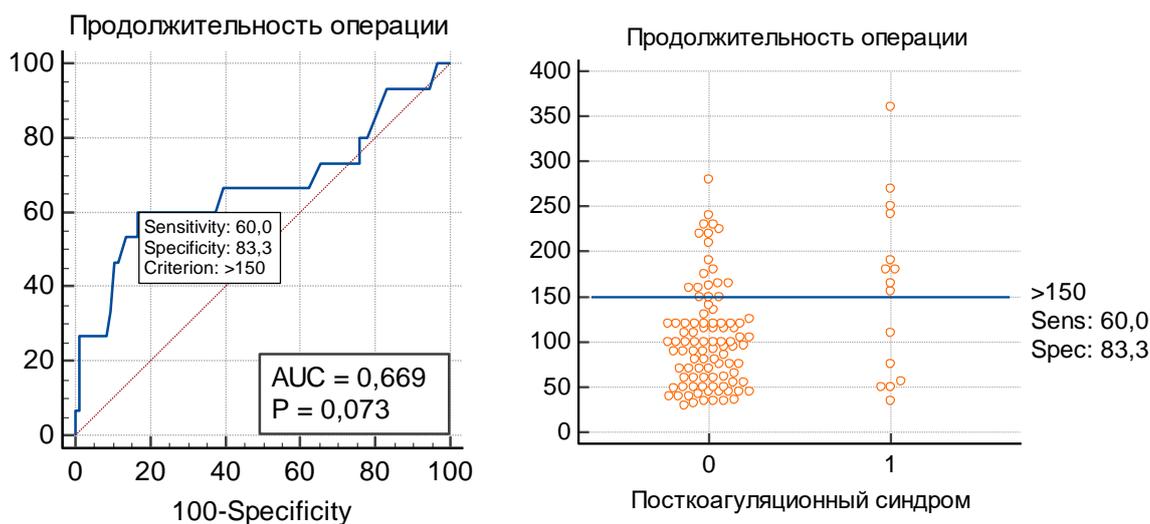


Рисунок 4.14 – ROC- кривая и точечная диаграмма зависимости между продолжительностью операции и частотой развития посткоагуляционного синдрома. Площадь под кривой 0,669 ($p=0,07$)

Однофакторный анализ показал, что факторами, статистически значимо увеличивающими вероятность развития посткоагуляционного синдрома, были размер удаляемого новообразования более 60 мм (ОШ=6,4; 95% ДИ:1,8-22,3; $p=0,003$), а также продолжительность эндоскопического вмешательства более 150 мин. (ОШ=8,4; 95% ДИ:2,5-28,5; $p=0,004$). Стоит отметить, что медиана продолжительности диссекции у пациентов с посткоагуляционным синдромом составила 165 (56;241) мин., в то время, как при его отсутствии медианное значение времени вмешательства было меньше – 98 (60;120) мин. ($p=0,03$).

Наличие подслизистого фиброза (ОШ=1,2; 95% ДИ:0,4-4,2; $p=0,7$) а также медиана использованных эндоскопических клипс (ОШ=1,1; 95% ДИ:0,4-3,3; $p=0,8$) и LST-NG – тип распространения новообразования (ОШ=1,5; 95% ДИ:0,4-6,4; $p=0,5$) не оказывали существенного влияния на развитие посткоагуляционного синдрома (Таблица 4.8).

В многофакторный анализ были включены факторы, которые по результатам однофакторного анализа показали статистически значимое влияние на вероятность развития посткоагуляционного синдрома, а именно: размер удаляемого новообразования и продолжительность эндоскопического вмешательства.

Таблица 4.8 – Cox-регрессионный анализ факторов, влияющих на развитие посткоагуляционного синдрома у больных, перенесших эндоскопическую подслизистую диссекцию по поводу доброкачественных эпителиальных новообразований толстой кишки

Фактор	Посткоагуляционный синдром			
	Однофакторный		Многофакторный	
	ОШ ДИ 95%	p	ОШ ДИ 95%	p
Размер удаляемого образования $\leq 60 / > 60$ мм	6,4(1,8-22,3)	0,003	2,8(0,7-12,08)	0,2
Фиброз (нет/есть)	1,2(0,4-4,2)	0,7		
Потребность в закрытии дефекта стенки кишки нет/да	1,1(0,4-3,3)	0,8		
Продолжительность операции $\leq 150 / > 150$ мин.	8,4(2,5-28,5)	0,004	5,6(1,4-22)	0,01
Тип поверхности LST-NG/LST-G+LST-GM	1,5(0,4-6,4)	0,5		

В результате проведенного многофакторного анализа, лишь продолжительность операции более 150 мин. (ОШ=5,6; 95% ДИ:1,4-22; p=0,01) оказалась независимым фактором, статистически значимо повышающим вероятность развития посткоагуляционного синдрома.

По всей видимости имеется прямая корреляция между продолжительностью оперативного вмешательства и интраоперационной травмой. Поэтому продолжительность операции более 150 минут, по данным настоящего исследования может является показателем, косвенно свидетельствующем о трудностях в ходе эндоскопического вмешательства, большей травме стенки кишки, что в совокупности повышало вероятность развития посткоагуляционного синдрома.

4.1.4 Анализ факторов риска наличия подслизистого фиброза

При сравнительном анализе результатов патоморфологического исследования операционных препаратов фиброз подслизистого слоя в основании опухоли был выявлен в 12(22,2%) и 14(24,6%) в основной и контрольной группах, соответственно ($p = 0,7$).

При проведении сох-регрессионного анализа для выявления факторов риска наличия фиброза мы изучили влияние таких признаков, как размер удаляемого новообразования, локализация в толстой кишке, тип капиллярного рисунка по Y.Sano, наличие биопсии из опухоли в анамнезе, тип распространения опухоли. При этом признак “размер удаляемого новообразования” при помощи ROC-анализа и был приведен к бинарным значениям (Таблица 4.9, Рисунок 4.15).

Таблица 4.9 – Характеристика количественных признаков, приведенных к бинарным значениям

Характеристика	Точка отсечки	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
Размер удаляемого новообразования, мм	≤ 40	65,5	61,6	0,22

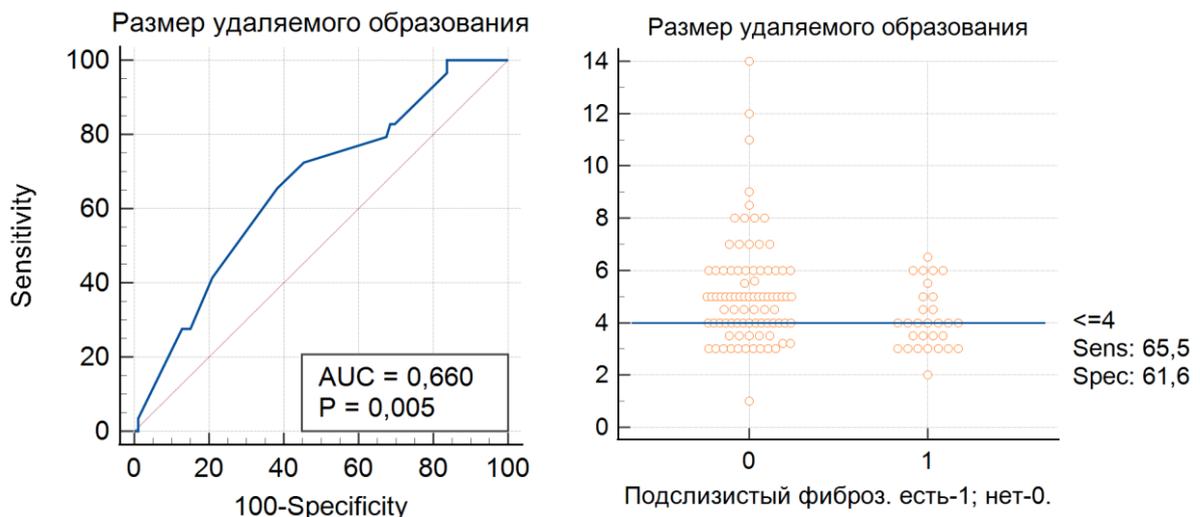


Рисунок 4.15 – ROC- кривая и точечная диаграмма зависимости между размером удаляемого новообразования и риском подслизистого фиброза. Площадь под кривой 0,660 ($p=0,005$)

Однофакторный сох-регрессионный анализ показал, что факторами, статистически значимо увеличивающими вероятность наличия фиброза в основании опухоли, были размер новообразования более 40 мм (ОШ=2,9; 95% ДИ:1,2-7,3; $p=0,02$), и тип LST-G по Прагматической классификации (ОШ=3,1; 95% ДИ:1-9,4; $p=0,04$) (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Сох-регрессионный анализ факторов, влияющих на возникновение подслизистого фиброза

Фактор	Фиброз			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ ДИ 95%	p	ОШ ДИ 95%	p
Размер новообразования $\leq 40 / > 40$ мм	2,9(1,2-7,3)	0,02	3,4(1,3-8,9)	0,01
Локализация опухоли в толстой кишке левые/правые отделы	1(0,4-2,5)	0,9		
Тип капиллярного рисунка П/Ша по Y.Sano	1,6(0,5-5,1)	0,4		
Ранее выполненная биопсия нет/есть	1,8(0,7-4,5)	0,2		
Макроскопический тип LST-NG/ LST-G+LST-GM	3,1(1-9,4)	0,04	2,4(0,7-8,3)	0,2

Многофакторному анализу подвергнуты те факторы, которые по результатам однофакторного анализа продемонстрировали свое влияние на вероятность развития фиброза: размер новообразований, макроскопический тип опухоли. В результате было установлено, что лишь размер новообразования более 40 мм оказался единственным фактором риска наличия фиброза в основании опухоли (ОШ=3,4; 95% ДИ:1,3-8,9; $p=0,01$).

4.2 Отдаленные результаты лечения в группах

При анализе отдаленных результатов эндоскопического лечения больных с крупными доброкачественными новообразованиями толстой кишки, нами была изучена частота местных рецидивов опухоли в группах. Под местным рецидивом понимали появление опухолевой ткани в области послеоперационного рубца.

Анализ отдаленных результатов был произведен у 50 (92,6%) из 54 больных в основной и у 52 (91,2%) из 57 пациентов контрольной группы.

Медиана наблюдения за пациентами в основной и контрольной группе составила 6,5 (6; 8) и 7(6;9) месяцев, соответственно ($p=0,6$).

Локальные рецидивы были отмечены у 2 (4%) из 50 и у 2(3,9%) из 52 больных в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,9$).

У одного пациента, после удаления новообразования методом ESTD на протяжении 1,5 лет в ходе динамического контроля, дважды наблюдали появление рецидива в области послеоперационного рубца. Представляем этот случай в виде клинического примера.

Пациент И. 76 лет обратился в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Жалоб не предъявлял. Из анамнеза известно, что при колоноскопии по месту жительства у больного была выявлена тубуло-ворсинчатая аденома восходящей кишки с дисплазией эпителия низкой степени. Больной был обследован в поликлинике Центра.

При колоноскопии от 28.08.2020 аппарат был проведен до купола слепой кишки. В проксимальной части восходящей ободочной кишки, по передней полуокружности определялось латерально-распространяющееся новообразование гранулярного типа размером 50x40 мм, розового цвета, мягко-эластичной консистенции, ямочный рисунок соответствовал IV типу по S.Kudo, а сосудистый рисунок – II типу по Y.Sano. При инструментальной пальпации новообразование хорошо смещалось, контактная кровоточивость не определялась.

При компьютерной томографии брюшной полости и малого таза от 28.08.2020 выявленная при колоноскопии опухоль не определялась. Увеличенных

лимфатических узлов в брыжейке правых отделов кишки выявлено не было. Данных за инвазию экстрамуральных сосудов и отдаленного метастазирования получено не было.

Таким образом, на основании данных клинко-инструментального обследования пациенту установлен диагноз: Аденома восходящей ободочной кишки до 5 см в диаметре. Учитывая наличие у больного по данным обследования доброкачественной опухоли толстой кишки, пациенту было запланировано удаление новообразования методом эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции. Больной был госпитализирован, при осмотре общее состояние было удовлетворительным, пациент в пространстве, времени и в собственной личности ориентировался, был удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистый нормальной окраски. Дыхание везикулярное над всеми отделами, хрипов нет, ЧДД – 16 в мин. Тоны сердца ритмичные, пульс – 78 в мин. АД – 120/80 мм рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот не вздут, мягкий при пальпации, безболезненный. Перитонеальных симптомов не выявлено. Дизурических явлений не отмечалось. По данным результатов лабораторных исследований: в общем и биохимическом анализе крови, в анализе мочи, а также гемокоагулограмме отклонений от нормальных значений выявлено не было.

Больной был оперирован 24.09.2020, образование было удалено единым блоком и отправлено для патоморфологического исследования. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Больной в удовлетворительном состоянии был выписан на 4 день после операции.

При патоморфологическом исследовании операционного препарата структура удаленной опухоли была представлена тубуло-ворсинчатой аденомой с умеренной дисплазией эпителия, а периферическая и глубокая границы резекции были интактными (R0).

Контрольная колоноскопия в соответствии с программой была выполнена спустя 6 месяцев после операции. В области рубца, в зоне ранее выполненного эндоскопического вмешательства, определялось полиповидное образование размером до 4 мм в диаметре, на широком основании, розового цвета, мягко-

эластичной консистенции, ямочный рисунок соответствовал III типу по S.Kudo, а сосудистый рисунок – II типу по Y.Sano. Новообразование было тотально удалено эндоскопическими щипцами для биопсии во время исследования. По данным патоморфологического исследования удаленного новообразования была выявлена – тубуло-ворсинчатая аденома со слабой дисплазией эпителия.

Пациенту было рекомендовано выполнить следующую контрольную колоноскопию через 3 месяца, однако больной обратился лишь спустя 7 месяцев (13.10.2021). При исследовании в зоне ранее выполненной операции вновь был выявлен локальный рецидив опухоли, представленный полиповидным новообразованием, размером до 10 мм. Учитывая повторное развитие рецидива в области рубца, пациенту было решено выполнить удаление этого рецидивного новообразования методом эндоскопической подслизистой диссекции. Во время операции в зоне рубца определялся выраженный фиброз подслизистого слоя, что значительно затрудняло эндоскопическое удаление. Тем не менее, новообразование было удалено единым блоком и отправлено для патоморфологического исследования.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на 3 день после операции.

При патоморфологическом исследовании операционного препарата рецидив опухоли имел строение тубуло-ворсинчатой аденомы со слабой дисплазией эпителия (R0).

Следующая контрольная колоноскопия через 6 и 12 месяцев после ESD рецидивной опухоли не выявила признаков возврата заболевания. В зоне операции визуализируется белесоватый рубец размером 15x20 мм неправильной формы. В настоящий момент больной остается под динамическим наблюдением.

Таким образом, радикальное эндоскопическое удаление доброкачественной опухоли не может гарантировать отсутствие возникновения рецидива в 100% наблюдений, что свидетельствует о целесообразности проведения регулярных колоноскопий после эндоскопического удаления новообразований методом эндоскопической подслизистой диссекции. Кроме того, анализируя причины

возникновения второго рецидива опухоли, возникает вопрос: на сколько обосновано было удаление первого рецидива новообразования биопсийными щипцами? Возможно, что его удаление методом ESD было бы более радикальным и не привело к повторному рецидиву и следующей операции.

У 4 (7,4%) больных основной и 8 (14%) пациентов контрольной группы граница резекции проходила менее, чем в 1 мм от края опухоли, что в протоколе патоморфологического исследования обозначалось индексом "R1". При медиане наблюдения за ними в 7(6;9) месяцев, эндоскопических признаков рецидива опухоли не было выявлено ни в одном случае. Динамическое наблюдение за этими больными продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время рак толстой кишки в России по распространенности занимает 2-е место у мужчин и 3-е место у женщин среди всех локализаций злокачественных новообразований [77].

Своевременная диагностика и эндоскопическое удаление доброкачественных новообразований толстой кишки является мерой, направленной на профилактику развития КРР [40, 88].

Ранняя диагностика опухолей толстой кишки, а так же стремление уменьшить операционную травму и потребность в сохранении качества жизни пациента привели к появлению и внедрению новых методик малоинвазивной хирургии при лечении больных с доброкачественными новообразованиями и ранними формами рака толстой кишки [20, 24, 92].

Потребность в расширении возможностей внутрипросветного удаления опухолей толстой кишки привела к появлению эндоскопической подслизистой диссекции, однако необходимость преодоления трудностей в ходе выполнения ESD, связанных с недостаточным лифтингом опухоли, избытком жировой ткани и фиброзом подслизистого слоя привели к ее модификации.

Тоннельная эндоскопическая подслизистая диссекция – это альтернативная стандартной технике ESD методика, в основе которой лежит принцип создания тоннеля в подслизистом слое под опухолью с последующей отсепаровкой ее от центра к латеральным границам резекции.

Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, посвященных сравнению результатов классической и тоннельной подслизистой диссекции при удалении доброкачественных новообразований толстой кишки побудили нас провести систематический обзор и мета-анализ публикаций, по результатам которого оказалось, что применение тоннельной подслизистой диссекции при доброкачественных новообразованиях толстой кишки выполнимо, поскольку позволяет получить более качественный, по сравнению со классической методикой операционный препарат. Частота en bloc и R0-резекции при этом

статистически значимо выше при использовании ESTD, по сравнению с ESD (ОШ=16,06; 95% ДИ: 4,95-52,11; $p<0,0001$) и (ОШ=3,28; 95% ДИ: 1,30-8,32; $p=0,01$), соответственно. При этом, продолжительность операции при использовании данного метода статистически значимо меньше, в среднем на 19 мин. (РС=-19,1; 95% ДИ: -33,89-4,45; $p=0,01$), ровно как меньше и вероятность перфорации кишечной стенки (ОШ=0,35; 95% ДИ: 0,15-0,83; $p=0,02$).

Известно, что удаление крупных новообразований толстой кишки методом ESD не может обеспечить приемлемое качество операционного препарата, а частота рецидивов достигает 27% [13].

При этом, в настоящее время отсутствуют исследования об эффективности и безопасности ESTD при удалении крупных новообразований толстой кишки, размерами более 30 мм. Кроме того, отсутствуют сравнительные работы, оценивающие результаты лечения пациентов с подобного размера опухолями методами ESD и ESTD, что послужило поводом к проведению исследования, направленного на улучшение результатов эндоскопического лечения пациентов с доброкачественными эпителиальными новообразованиями толстой кишки более 30 мм в максимальном измерении.

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России было проведено одноцентровое сравнительное исследование в подобранных группах, где больным выполнялось эндоскопическое удаление новообразований толстой кишки с использованием 2 методик: классической диссекции в подслизистом слое и подслизистой тоннельной диссекции.

Набор больных в основную группу проводился проспективно с апреля 2019 по январь 2022 г., в соответствии с критериями отбора. В нее было включено 55 больных, удаление опухолей у которых осуществлялось методом эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции. В ходе исследования 1 пациент был исключен из анализа результатов в связи с конверсией эндоскопического вмешательства.

Отбор пациентов в группу контроля, где для удаления опухоли использовалась классическая методика эндоскопической подслизистой диссекции,

был проведен из базы данных, содержащей информацию о больных, перенесших в ESD по поводу новообразований толстой кишки. Критериям включения соответствовало 138 пациентов, оперированных с использованием данной методики. Больные в контрольную группу были отобраны при помощи генератора случайных чисел в соотношении 1:2. Из 60 отобранных в группу ESD больных, 3 пациента были исключены из анализа результатов исследования в связи с конверсией эндоскопического вмешательства.

Таким образом, в окончательный анализ было включено 54 и 57 больных основной и контрольной групп, соответственно.

В основную группу было включено 26 (48,2%) пациентов мужского и 28 (51,8%) женского пола, тогда как в группу контроля вошли 26 (45,6%) мужчин и 31 (54,4%) женщины ($p=0,3$). Медиана возраста больных оперированных по методике ESTD и ESD, включенных в исследование, составила 62 (57;69) и 63 (58;71) года, соответственно ($p=0,3$).

Следует отметить, что 3 (5,6%) пациента основной и 9 (12,3%) больных контрольной группы ранее были оперированы по поводу рака толстой кишки ($p=0,2$).

Оценка физического статуса пациентов проводилась по шкале ASA. Как в основной, так и в контрольной группах преобладали больные, соответствующие 2 классу анестезиологического риска по шкале ASA. При этом статистически значимых различий между группами по этому показателю выявлено не было ($p=0,2$).

В основной группе сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 39 (72,2%), а в контрольной группе – у 47 (82,5%) больных. Статистически значимых различий по характеру сопутствующих заболеваний между группами выявлено не было ($p=0,2$).

Определение локализации и размера новообразования, а также его эндоскопическая характеристика выполнялась на амбулаторном этапе на основании эндоскопического исследования. У 33 (60%) и 43 (72%) больных в группах ESTD и ESD, соответственно, новообразования локализовались в

ободочной кишке. В то же время у 22 (40%) и 17 (28%) пациентов в основной и контрольной группе, соответственно – в прямой кишке. Следует отметить, что статистически значимых различий по локализации опухоли между группами выявлено не было ($p=0,1$). Оценка размера новообразования осуществлялась при помощи эндоскопических биопсийных щипцов, ширина которых при раскрытии бранш составляет 8 мм. Медиана размера новообразований была 47 (35;60) мм в основной и 45 (40;50) мм в контрольной группе, соответственно ($p=0,2$). Эндоскопическая оценка новообразований осуществлялась путем определения типа ямочного рисунка поверхности опухоли в соответствии с классификациями S.Kudo, и T.Kimura. Наиболее часто встречающимся типом ямочного рисунка был IV – 31(56%) и 27(45%) в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,3$). Производилась также оценка сосудистого рисунка поверхности опухоли по системе Y. Sano и оценивалась ее макроскопическая характеристика в соответствии с Парижской и Прагматической классификациями.

Как оказалось, большинство опухолей имели II тип по системе Y.Sano – 44(80%) и 53(88%) в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,4$).

В соответствии с Прагматической классификацией опухолей большинство новообразований в группах ESTD и ESD были определены, как LST-G – 41(75%) и 49(82%) наблюдений, соответственно ($p=0,6$).

Таким образом, анализируемые группы были однородны по сравниваемым признакам.

Биопсия из новообразования толстой кишки была ранее выполнена у 16(28,1%) и 16(29,6%) пациентов в группах ESTD и ESD, соответственно ($p=0,8$).

Антеградный лаваж осуществляли препаратами на основе полиэтиленгликоля – у 30 (54,5%) и 23 (38,3%) больных и пикосульфата натрия – в 25 (45,5%) и 37 (61,7%) случаях, в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,08$).

При выполнении **классической подслизистой диссекции** первым этапом осуществляли введение в подслизистый слой раствора гелофузина или

гиалуроновой кислоты с добавлением 0,4% раствором индигокармина в соотношении 10:1 для достижения лифтинга новообразования.

При достижении удовлетворительного или достаточного лифтинга специальным эндоскопическим ножом выполняли циркулярный разрез слизистой с отступом не менее 5 миллиметров от периферического края опухоли. Далее осуществляли непосредственно диссекцию в подслизистом слое, применяя дополнительную тракцию опухоли дистальным колпачком, по завершении которой удаленное новообразование оказывалось отсеченным от мышечного слоя кишечной стенки и окружающей слизистой оболочки.

После удаления новообразования в области послеоперационного дефекта выполняли профилактический гемостаз при помощи гемостатических щипцов. Также после удаления новообразования выполняли оценку дефекта стенки кишки и, при необходимости, принимали решение о его полном или частичном закрытии.

Для достижения удовлетворительного или достаточного лифтинга, как в случае с классической подслизистой диссекцией, так и при **тоннельной подслизистой диссекции** перед вмешательством, осуществлялся подслизистый лифтинг опухоли. С целью соблюдения адекватных границ резекции, эндоскопическим ножом выполняли разрез слизистой у дистального края опухоли с отступом не менее 5 миллиметров от края новообразования. Затем, путем поэтапного рассечения подслизистого слоя в зоне разреза постепенно создавали тоннель двигаясь под новообразованием.

После создания тоннеля выполняли полулунный разрез слизистой поочередно сначала у латерального края опухоли справа, затем слева и после соединения двух разрезов удаление опухоли завершалось.

Раневая поверхность осматривалась на предмет наличия сосудов, требующих электрокоагуляции. Осуществлялся профилактический эндоскопический гемостаз.

Как при ESD, так и при ESTD после удаления новообразования выполняли оценку дефекта стенки кишки и, при необходимости, принимали решение о его полном или частичном закрытии эндоскопическими клипсами.

Анализ непосредственных результатов лечения в основной и контрольной группах показал, что конверсия эндоскопического вмешательства в лапароскопическую резекцию толстой кишки произошла у 1(1,8%) из 55 больных основной и у 3(5%) из 60 пациентов контрольной группы ($p=0,3$).

При этом, в 1 и 2 наблюдениях в ESTD и ESD группах, соответственно, конверсия эндоскопического вмешательства произошла в связи с неудовлетворительным лифтингом новообразования, что не позволило дифференцировать слои кишечной стенки, а также исключить его малигнизацию. У больного группы ESTD опухоль 35 мм в диаметре локализовалась в слепой кишке. Пациенту была выполнена гибридная лапароэндоскопическая резекция стенки слепой кишки с опухолью. Двум больным в группе ESD, у которых опухоли располагались в дистальной трети поперечной ободочной и восходящей ободочной кишке, были выполнены операции: резекция левых отделов ободочной кишки с формированием трансверзосигмоидного анастомоза и правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза, соответственно.

Анализ гистологического строения опухолей толстой кишки не выявил признаков малигнизации ни в одном из 3-х описанных выше наблюдений. Опухоли имели строение тубуло-ворсинчатой аденомы с умеренной и тяжелой дисплазией эпителия.

Больные с конверсией эндоскопического вмешательства не были включены в анализ результатов эндоскопических операций, который в итоге был проведен у 54 и 57 больных основной и контрольной группы, соответственно.

Анализ непосредственных результатов операций в группах показал, что медиана продолжительности вмешательств в группе ESTD была равна 97 (70;165) мин., при разбросе значений от 44 до 360 мин. Медиана продолжительности операции в группе ESD была равна 100 (55;120) мин., при разбросе значений от 42 до 270 мин. Стоит отметить, что статистически значимых различий по этому показателю между основной и контрольной группами выявлено не было ($p=0,5$).

При анализе сроков пребывания больных в стационаре после эндоскопических вмешательств нами было установлено, что медиана этого

показателя в двух группах статистически значимо не различалась и составила – 6 (5;7) и 6 (5;7) дней в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,6$).

Послеоперационное кровотечение развилось у 1 (2%) больной основной группы и ни в одном наблюдении в контрольной ($p=0,4$).

Посткоагуляционный синдром, проявляющийся болью при пальпации живота в области оперативного вмешательства, гипертермией до субфебрильных значений, повышением уровня С-реактивного белка выше 5 мг/л, развился у 7(13,7%) и 8(14,8%) больных в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,8$). При анализе относительного риска развития данного осложнения, статистически значимых различий между группами также выявлено не было (OR=0,9; ДИ 95%: 0,5-1,5; $p=0,9$). Во всех случаях ПС удалось успешно купировать назначением системной антибактериальной терапии и применением нестероидных противовоспалительных средств.

При анализе частоты использования эндоскопических клипс для лигирования сосудов подслизистого слоя при осуществлении эндоскопического гемостаза, а также закрытия послеоперационного дефекта стенки кишки оказалось, что медианное значение этого показателя между группами статистически значимо не различалось – 2 (1;3) и 2 (1;3) клипсы в группе тоннельной и классической диссекции, соответственно ($p=0,5$).

Также, при сравнительном анализе было выявлено, что потребность в закрытии дефекта была статистически значимо выше в контрольной группе, по сравнению с основной – 35(61,4%) и 22(40,7%) больных, соответственно ($p=0,02$).

Анализ медиан размеров удаленных опухолей не выявил статистически значимых различий между основной и контрольной группами – 50 (35;60) и 45 (40;50) мм, соответственно ($p=0,9$).

Частота удаления операционного препарата единым блоком оказалась статистически значимо выше в группе ESTD – 53 (98,2%) случая, по сравнению с контрольной – 48 (84,2%) наблюдений ($p=0,01$). При этом, фрагментация операционного препарата произошла в 1(1,8%) и 9(15,8%) случаях, в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,01$). При анализе относительного риска

оказалось, что применение тоннельного метода подслизистой диссекции снижает риск фрагментации препарата на 88% (OR = 0,12; ДИ 95%: 0,02-0,7; p=0,02).

Достичь негативных границ резекции, по данным патоморфологического исследования, удалось в 49(90,7%) и 39(68,4%) случаях в группе ESTD и ESD, соответственно (p=0,003). При этом частота случаев, когда граница резекции соответствовала индексу Rx в группе ESD оказалась статистически значимо выше, чем в группе ESTD – 10(17,5%) и 1(1,8%) наблюдение, соответственно (p=0,005). В одном наблюдении в группе ESD, где новообразование было резецировано единым блоком, при патоморфологическом исследовании периферическая граница была расценена, как “Rx”. По всей видимости это связано с тем, что в ходе эндоскопической операции, в результате активного использования коагуляции сосуда у одного из периферических краев опухоли произошло повреждение резецированной слизистой оболочки вокруг новообразования, что в дальнейшем не позволило патоморфологам достоверно оценить радикальность резекции.

У 4 (7,4%) больных в основной и 8 (14%) пациентов контрольной группы граница резекции проходила менее, чем в 1 мм от края опухоли, что в протоколе патоморфологического исследования обозначалось индексом “R1”. Анализ относительного риска в отношении получения “R1” границы резекции не выявил статистически значимых различий между группами (OR=1,5; ДИ 95%: 0,8-2,2; p=0,22). Стоит отметить, что у всех этих пациентов новообразования являлись тубуло-ворсинчатыми и тубулярными аденомами с умеренной и слабой степенью дисплазии эпителия. Дальнейшее наблюдение за больными в течение 7 месяцев не выявило рецидива заболевания в месте эндоскопического вмешательства.

При патоморфологическом исследовании операционных препаратов у большинства больных гистологическая структура опухоли была представлена тубуло-ворсинчатой аденомой – 36(66,7%) и 34(59,7%) наблюдения в группе ESTD и ESD, соответственно (p=0,5).

У 2 пациентов в группе ESTD при патоморфологическом исследовании в опухоли были выявлены комплексы умеренно-дифференцированной аденокарциномы. Оба случая иллюстрируют ситуацию, когда малигнизация

опухоли толстой кишки не была распознана ни на этапе предоперационной диагностики, ни во время эндоскопической операции.

Подслизистый фиброз по данным патоморфологического исследования операционного препарата был выявлен у 12(22,2%) и 14(24,6%) больных основной и контрольной группы, соответственно ($p=0,7$). При анализе относительного риска оказалось, что статистически значимых различий в отношении наличия фиброза подслизистого слоя между группами не было (ОР = 0,9; ДИ 95%: 0,6-1,3; $p=0,8$).

Для определения факторов риска фрагментации операционного препарата был проведен сох-регрессионный анализ. Многофакторный анализ установил, что лишь фиброз подслизистого слоя (ОШ=7,7; ДИ 95%:1,9-32; $p=0,004$) являлся независимым фактором, статистически значимо повышающим вероятность фрагментации.

Для определения факторов риска R1- резекции был проведен сох-регрессионный анализ, который показал, что лишь размер новообразования более 45 мм, статистически значимо повышал риск R1-резекции (ОШ=6; ДИ 95%:1,2-29; $p=0,02$).

Для выявления факторов, влияющих на развитие посткоагуляционного синдрома, был проведен сох-регрессионный анализ. В результате проведенного многофакторного анализа, лишь продолжительность операции более 150 мин. (ОШ=5,6; ДИ 95%:1,4-22; $p=0,01$) оказалась независимым фактором, статистически значимо повышающим вероятность развития посткоагуляционного синдрома. По всей видимости имеется прямая корреляция между продолжительностью оперативного вмешательства и интраоперационной травмой. Поэтому продолжительность операции более 150 минут, по данным настоящего исследования может являться показателем, косвенно свидетельствующем о трудностях в ходе эндоскопического вмешательства, большей травме стенки кишки, что в совокупности повышало вероятность развития посткоагуляционного синдрома.

Для определения факторов риска наличия подслизистого фиброза был проведен сох-регрессионный анализ. В результате проведенного многофакторного

анализа было установлено, что лишь размер новообразования более 40 мм оказался единственным фактором риска наличия фиброза в основании опухоли (ОШ=3,4; ДИ 95%:1,3-8,9; $p=0,01$).

При анализе отдаленных результатов эндоскопического лечения больных с крупными доброкачественными новообразованиями толстой кишки, нами была изучена частота местных рецидивов опухоли в группах. Под местным рецидивом понимали появление опухолевой ткани в области послеоперационного рубца.

Анализ отдаленных результатов был произведен у 50 (92,6%) из 54 больных в основной и у 52 (91,2%) из 57 пациентов контрольной группы.

Медиана наблюдения за пациентами в основной и контрольной группе составила 6,5 (6; 8) и 7(6;9) месяцев, соответственно ($p=0,6$).

Локальные рецидивы были отмечены у 2 (4%) из 50 и 2(3,9%) из 52 больных в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,9$).

У 4 (7,4%) больных основной и 8 (14%) пациентов контрольной группы граница резекции проходила менее, чем в 1 мм от края опухоли, что в протоколе патоморфологического исследования обозначалось индексом “R1”. При медиане наблюдения за ними в 7(6;9) месяцев, эндоскопических признаков рецидива опухоли не было выявлено ни в одном случае. Динамическое наблюдение за этими больными продолжается.

Таким образом, метод эндоскопической подслизистой тоннельной диссекции, по сравнению с классической ESD при удалении крупных эпителиальных новообразований толстой кишки более 30 мм в максимальном измерении демонстрирует лучшее качество операционного препарата в отношении частоты en bloc и R0-резекции – 98,2% против 84,2% ($p=0,01$) и 90,7% против 68,4% наблюдений ($p=0,003$), соответственно. Частота послеоперационных осложнений при тоннельной диссекции не превышает аналогичный показатель в случае применения классического метода. Определено, что продолжительность эндоскопического вмешательства более 150 мин., является независимым фактором риска развития посткоагуляционного синдрома (ОШ=5,6; 95% ДИ: 1,4-22; $p=0,01$). Также, было доказано, что единственным независимым фактором, статистически

значимо повышающим риск фрагментации опухоли, является фиброз подслизистого слоя (ОШ=7,7; 95% ДИ: 1,9-32; $p=0,004$). Метод ESTD является столь же эффективным методом удаления эпителиальных новообразований более 30 мм в максимальном измерении, как и метод ESD, о чем свидетельствует низкая частота локальных рецидивов – 4% и 3,9%, соответственно ($p=0,9$).

ВЫВОДЫ

1. Проведенные нами систематический обзор литературы и мета-анализ показали, что использование метода тоннельной диссекции при удалении доброкачественных новообразований более 20 мм, позволяет получить операционный препарат лучшего качества, по сравнению с классическим методом подслизистой диссекции, поскольку вероятность выполнения en bloc и R0-резекции в группе ESTD статистически значимо выше (ОШ=16,06; 95% ДИ=4,95-52,11; $p<0,0001$) и (ОШ=3,28; 95% ДИ=1,30-8,32; $p=0,01$), соответственно. При этом продолжительность операции при использовании данного метода статистически значимо меньше, в среднем на 19 мин. (РС=-19,1; 95% ДИ=-33,89-4,45; $p=0,01$), равно как меньше и вероятность перфорации кишечной стенки (ОШ=0,35; 95% ДИ=0,15-0,83; $p=0,02$).

2. Анализ непосредственных результатов применения методов тоннельной и классической подслизистой диссекции показал, что метод ESTD при удалении доброкачественных новообразований толстой кишки более 30 мм в максимальном измерении является столь же безопасным, как и метод ESD, поскольку отсутствуют статистически значимые различия в частоте послеоперационных осложнений – 15,6% и 14,8% случаев в основной и контрольной группах, соответственно ($p=0,7$). Статистически значимых различий по продолжительности операции ($p=0,5$), послеоперационному койко-дню ($p=0,6$), частоте конверсии ($p=0,3$), между группами нет.

3. Частота удаления новообразований толстой кишки единым блоком при использовании метода ESTD, по сравнению с ESD, оказалась статистически значимо выше – 98,2% и 84,2% наблюдений, соответственно ($p=0,01$). Достичь негативных границ резекции, по данным патоморфологического исследования, удалось в 90,7% и 68,4% случаях в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,003$).

4. Проведенный сох-регрессионный анализ показал, что фиброз подслизистого слоя (ОШ=22; ДИ 95%=2,6-200,2; $p=0,01$) является единственным

независимым фактором риска фрагментации опухоли при удалении ее методом подслизистой диссекции. Анализ факторов риска R1-резекции выявил, что только размер удаляемого новообразования более 45 мм статистически значимо повышал вероятность ее развития (ОШ=6; ДИ 95%=1,2-29; $p=0,02$). При регрессионном анализе факторов, влияющих на посткоагуляционный синдром оказалось, что продолжительность операции более 150 мин., является независимым фактором, повышающим вероятность развития этого синдрома.

5. Частота рецидивов опухоли после удаления ее при помощи эндоскопической подслизистой диссекции в основной и контрольной группе статистически значимо не различалась, составив 4% и 3,9%, соответственно ($p=0,9$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При возможности эндоскопического удаления новообразований толстой кишки более 30 мм, рекомендовано применение ESTD, поскольку качество операционного препарата при использовании данного метода выше, чем при выполнении операции классическим методом подслизистой диссекции.

2. При наличии выраженного фиброза подслизистого слоя (F2) во время выполнения подслизистой диссекции у больных с новообразованиями толстой кишки целесообразно отказаться от продолжения эндоскопического вмешательства в случае невозможности дифференцировать мышечный слой.

3. Проведение эндоскопического контроля в послеоперационном периоде после удаления опухоли толстой кишки необходимо, поскольку удаление опухоли единым блоком, достижение негативных границ резекции не гарантируют отсутствие локального рецидива новообразования.

4. При эндоскопическом удалении рецидива новообразования толстой кишки, возникшего после эндоскопической подслизистой диссекции, предпочтение также следует отдавать эндоскопическим методам удаления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КРР – колоректальный рак

ЛАК – лактулоза

ЛНЭК – Локальный независимый этический комитет

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПС – посткоагуляционный синдром

ПЭГ – полиэтиленгликоль

РС – разность средних

РРЖ – ранний рак желудка

САТК – семейный аденоматоз толстой кишки

СРБ – с-реактивный белок

УК – увеличительная колоноскопия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ADR – англ. – adenoma detection rate, индекс выявляемости аденом

BBPSS – англ. – Boston Bowel Preparation Scale Score, Бостонская шкала оценки подготовки толстой кишки к колоноскопии

EMR – англ. – endoscopic mucosal resection, эндоскопическая мукозэктомия

ESD – англ. – endoscopic submucosal dissection, эндоскопическая подслизистая диссекция

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

ESTD – англ. – endoscopic submucosal tunnel dissection, эндоскопическая подслизистая тоннельная диссекция

JCGC – англ. – Japanese Classification of Gastric Carcinoma, Японская классификация карциномы желудка

LST – англ. – lateral spreading tumor, латерально распространяющаяся опухоль

NBI – англ. – narrow band imaging, узкоспектральная визуализация

PEMR – англ. – piecemeal endoscopic mucosal resection, фрагментарная эндоскопическая мукозэктомия

ROC-кривая – англ. – receiver operating characteristic, кривая рабочих характеристик приемника (график, позволяющий оценить качество бинарной классификации)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Веселов, В.В. Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки. Клинические рекомендации / В.В. Веселов, Е.Д. Федоров, Е.В. Иванова [и др.]; Российского Эндоскопического общества. – Москва, 2017 – 41 с.
2. Веселов, В.В. Эндоскопическая семиотика, диагностика и выбор способов лечения плоских эпителиальных новообразований толстой кишки / В.В. Веселов, А.М. Нечипай, О.А. Майновская [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – № 1 (6). – С. 31–46.
3. Каприн, А.Д. Состояние Онкологической Помощи Населению России в 2021 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. ПА Герцена» Минздрава России, 2022. – 236 с.
4. Козлов, Ю.А. Пероральная эндоскопическая миотомия желудка (G-РОЕМ) у пациента с врожденным гипертрофическим пилоростенозом-первый клинический опыт / Ю.А. Козлов, А.А. Смирнов, В.А. Новожилов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 5. – С. 8-13.
5. Мтвралашвили, Д.А. Влияет ли локализация опухоли в различных отделах толстой кишки на результаты эндоскопической диссекции в подслизистом слое? / Д.А. Мтвралашвили, А.А. Ликутков, В.В. Веселов [и др.] // Колопроктология – 2019 – Т. 18, № 2. – С. 33–41.
6. Мтвралашвили, Д.А. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое эпителиальных новообразований правых отделов ободочной кишки: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.17 / Мтвралашвили Дмитрий Александрович; [Место защиты: ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2019. – 84 с.
7. Плахов, Р.В. Современные технологические решения в создании и развитии туннельной внутрипросветной эндоскопической хирургии / Р.В. Плахов, Е.Д. Фёдоров, С.Г. Шаповальянц [и др.] // Технологии живых систем. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 5–17

8. Пыков, М.И. Ультразвуковые критерии дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей / М.И. Пыков, Я.А. Галкина // Колопроктология (приложение). – 2017. – № 2 (60). – С. 37–42.

9. Хворова, И.И. Эндоскопическая тоннельная диссекция в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка / И.И. Хворова, К.В. Шишин, И.Ю. Недолужко [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 3. – С. 141–142.

10. Шишин, К.В. Эволюция методов лечения дивертикула Ценкера. Новые подходы к эндоскопическому лечению / К.В. Шишин, И.Ю. Недолужко, Н.А. Курушкина [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – №5 (32). – С. 57–63.

11. Югай, О.М. Сравнение тоннельного и классического метода эндоскопической подслизистой диссекции при эпителиальных опухолях толстой кишки(систематический обзор и мета-анализ) / О.М. Югай, Д.А. Мтвралашвили, В.В. Веселов [и др.] // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 39–52.

12. Alvarez-Gonzalez, M.A. Randomized clinical trial: A normocaloric low-fiber diet the day before colonoscopy is the most effective approach to bowel preparation in colorectal cancer screening colonoscopy / M.A. Alvarez-Gonzalez // Diseases of the Colon and Rectum. – 2019. – Vol. 4 (62). – P. 491–497.

13. Anta, J.A. Long-term follow-up after endoscopic submucosal dissection of colorectal lesions in a Spanish cohort / J.A. Anta, A. Canete-Ruiz, T.A.N. Torrego [et al.] // Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. – 2020. – Vol. 3 (112). – P. 172–178.

14. Aslan, F. Single tunneling technique for treatment of giant laterally spreading tumor with endoscopic submucosal dissection / F. Aslan, Z. Akpinar, M. Kucuk [et al.] // VideoGIE. – 2017. – Vol. 6 (2). – P. 155–157.

15. Backes, Y. Endoscopic mucosal resection (EMR) versus endoscopic submucosal dissection (ESD) for resection of large distal non-pedunculated colorectal adenomas (MATILDA-trial): Rationale and design of a multicenter randomized clinical

trial / Y. Backes, L.M.G. Moons, J.D. Van Bergeijk [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 1 (16). – P. 1–10.

16. Bartel, M.J. Chromocolonoscopy / M.J. Bartel, M.F. Picco, M.B. Wallace [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 2 (25). – P. 243–260.

17. Ceglie De, A. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review / A. De Ceglie, C. Hassan, B. Mangiavillano [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2016. – Vol. 104. – P. 138-155.

18. Chiba, H. Predictive Factors of Mild and Severe Fibrosis in Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection / H. Chiba, J. Tachikawa, J. Arimoto [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2020. – Vol. 1 (65). – P. 232–242.

19. Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. De Oliveira [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2009. – Vol. 2 (250). – P. 187–196.

20. Costas-Chavarri, A. Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline / A. Costas-Chavarri, G. Nandakumar, S. Temin [et al.] // *Journal of Global Oncology*. – 2019. – Vol. 5. – P. 1–19.

21. Davis, G.R. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion / G.R. Davis, C.A. Santa Ana, S.G. Morawski [et al.] // *Gastroenterology*. – 1980. – Vol. 78 (5). – P. 991–995.

22. Dolz-Abadía, C. Submucosal chromoendoscopy. A technique that highlights epithelia and differentiates histological components, and renders colon polypectomy easier and safer / C. Dolz-Abadía, A. Vilella-Martorell // *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. – 2015. – Vol. 107 (7). – P. 430–435.

23. Dumoulin, F.L. Endoscopic resection techniques for colorectal neoplasia: Current developments / F.L. Dumoulin, R. Hildenbrand // *World Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 3 (25). – P. 300–307.

24. Ebigbo, A. Endoscopic treatment of early colorectal cancer – Just a competition with surgery? / A. Ebigbo, A. Probst, H. Messmann [et al.] // *Innovative Surgical Sciences*. – 2020. – Vol. 3 (1). – P. 39–46.

25. Emmanuel, A. PTU-004 Safe and Effective Day Case Endoscopic Resection of Giant Colorectal Adenomas Greater than 8CM is Achievable in a Tertiary Referral Unit / A. Emmanuel, S. Gulati, M. Burt [et al.] // *Gut*. – 2016. – Vol. 83 (5). – P. AB435.

26. Emura F. Narrow-band imaging optical chromocolonoscopy: advantages and limitations / F. Emura, Y. Saito, H. Ikematsu // *World Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 14 (31). – P. 4867–4872.

27. Emura, F. Further validation of magnifying chromocolonoscopy for differentiating colorectal neoplastic polyps in a health screening center / F. Emura, Y. Saito, M. Taniguchi [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. – 2007. – Vol. 11 (22). – P. 1722–1727.

28. Ferlitsch, M. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline / M. Ferlitsch, A. Moss, C. Hassan [et al.] // *Endoscopy*. – 2017. – Vol. 3 (49). – P. 270–297.

29. Fleming, M. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects / M. Fleming, S. Ravula, S.F. Tatishchev [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 153–173.

30. Fuccio, L. Colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) / L. Fuccio, T. Ponchon // *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 4 (31). – P. 473–480.

31. Han, S.J. Clinical Effectiveness of Submucosal Injection with Indigo Carmine Mixed Solution for Colon Endoscopic Mucosal Resection / S.J. Han, Y. Jung, Y.S. Cho [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2018. – Vol. 3 (63). – P. 775–780.

32. Hurt, C. Feasibility and economic assessment of chromocolonoscopy for detection of proximal serrated neoplasia within a population-based colorectal cancer screening programme (CONSCOP): an open-label, randomised controlled non-inferiority trial / C. Hurt, R. Ramaraj, A. Farr [et al.] // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 4 (5). – P. 364–375.

33. Iizuka, H. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors / H. Iizuka, S. Okamura, Y. Onozato [et al.] // *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. – 2009. – Vol. 10–11 (33). – P. 1004–1011.

34. Ikematsu, H. Usefulness of narrow-band imaging with dual-focus magnification for differential diagnosis of small colorectal polyps / [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2015. – Vol. 4 (29). – P. 844–850.

35. Inoue, H. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia / H. Inoue, H. Minami, Y. Kobayashi [et al.] // *Endoscopy*. – 2010. – Vol. 4 (42). – P. 265–271.

36. Inoue, H. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia / H. Inoue, H. Minami, Y. Kobayashi [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2014. – Vol. 3 (2). – P. 265–271.

37. Jrebi, N.Y. High-definition colonoscopy increases adenoma detection rate / N.Y. Jrebi, M. Hefty, T. Jalouta [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2017. – Vol. 1 (31). – P. 78–84.

38. Jung, D.H. Endoscopic submucosal dissection for colorectal lateral spreading tumors larger than 10 cm: Is it feasible? / D.H. Jung, J.H. Kim, H. Park [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2015. – Vol. 3 (81). – P. 614–620.

39. Jung, Y.S. Low-Volume Polyethylene Glycol with Ascorbic Acid for Colonoscopy Preparation in Elderly Patients: A Randomized Multicenter Study / Y.S. Jung, C.K. Lee, C.S. Eun [et al.] // *Digestion*. – 2016. – Vol. 2 (94). – P. 82–91.

40. Kaminski, M.F. Increased Rate of Adenoma Detection Associates With Reduced Risk of Colorectal Cancer and Death / M.F. Kaminski, P. Wieszczy, M. Rupinski [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 1 (153). – P. 98–105.

41. Kaminski, M.F. Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of Interval Cancer / M.F. Kaminski, J. Regula, E. Kraszewska [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 19 (362). – P. 1795–1803.

42. Kanamori, A. Clinical effectiveness of the pocket-creation method for colorectal endoscopic submucosal dissection / A. Kanamori, M. Nakano, M. Kondo [et al.] // *Endoscopy International Open*. – 2017. – Vol. 12 (05). – P. E1299–E1305.

43. Kanao, H. Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors / H. Kanao, S. Tanaka, S. Oka [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – Vol. 3 (69). – P. 631–636.

44. Kastenber, D. Bowel preparation quality scales for colonoscopy / D. Kastenber, G. Bertiger, S. Brogadir [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 26 (24). – P. 2833–2843.

45. Khashab, M. Incidence and predictors of «late» recurrences after endoscopic piecemeal resection of large sessile adenomas / M. Khashab, E. Eid, M. Rusche [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – Vol. 2 (70). – P. 344–349.

46. Kim, E.K. The submucosal fibrosis: What does it mean for colorectal endoscopic submucosal dissection? / E.K. Kim, D.S. Han, Y. Ro [et al.] // *Intestinal Research*. – 2016. – Vol. 4 (14). – P. 358.

47. Kimura, T. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma / T. Kimura, E. Yamamoto, H. Yamano [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 3 (107). – P. 460–469.

48. Kozlov, Y. Gastric Peroral Endoscopic Myotomy for Treatment of Congenital Pyloric Stenosis – First Clinical Experience / Y. Kozlov, K. Kovalkov, A. Smirnov // *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. – 2019. – Vol. 6 (29). – P. 860–864.

49. Kuroha, M. Factors Associated with Fibrosis during Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection: Does Pretreatment Biopsy Potentially Elicit Submucosal Fibrosis and Affect Endoscopic Submucosal Dissection Outcomes? / M. Kuroha, H. Shiga, Y. Kanazawa [et al.] // *Digestion*. – 2021. – Vol. 4 (102). – P. 590–598.

50. Lai, E.J. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research / E.J. Lai, A.H. Calderwood, G. Doros [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – Vol. 3 (69). – P. 620–625.

51. Lambert, R. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions / R. Lambert, S. ei Kudo, M. Vieth [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – Vol. 6 (70). – P. 1182–1199.

52. Lee, H.S. Prophylactic endoscopic coagulation to prevent delayed post-EMR bleeding in the colorectum: a prospective randomized controlled trial (with videos) / H.S. Lee, S.W. Jeon, Y.H. Kwon [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2019. – Vol. 5 (90). – P. 813–822.

53. Lee, S.P. Effect of submucosal fibrosis on endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors: Pathologic review of 173 cases / S.P. Lee, J.H. Kim, I.K. Sung [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. – 2015. – Vol. 5 (30). – P. 872–878.

54. Liberati, A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration / A. Liberati, D.G. Altman, J. Tetzlaff, [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2009. – Vol. 151 (4). – P. W65–W94.

55. Longacre, T.A. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia / T.A. Longacre, C.M. Fenoglio-Preiser // *American Journal of Surgical Pathology*. – 1990. – Vol. 6 (14). – P. 524–537.

56. Manes, G. Randomized controlled trial comparing efficacy and acceptability of split- and standard-dose sodium picosulfate plus magnesium citrate for bowel cleansing prior to colonoscopy / G. Manes, A. Repici, C. Hassan // *Endoscopy*. – 2014. – Vol. 8 (46). – P. 662–669.

57. Marques, S.P. The Boston Bowel Preparation Scale: Is It Already Being Used? / S.P. Marques [et al.] // *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 25 (5). – P. 219.

58. Mayr, M. Endoscopic versus histological characterisation of polyps during screening colonoscopy / M. Mayr, A. Treszl, K. Balzer [et al.] // *Gut*. – 2014. – Vol. 3 (63). – P. 458–465.

59. Miura, Y. Duodenal endoscopic submucosal dissection is feasible using the pocket-creation method / Y. Miura, S. Shinozaki, Y. Hayashi, [et al.] // *Endoscopy*. – 2017. – Vol. 1 (49). – P. 8–14.

60. Mlynarsky, L. Endoscopic resection of large colorectal adenomas – clinical experience of a tertiary referral centre / L. Mlynarsky, S. Zelber-Sagi, E. Miller [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2018. – Vol. 5 (20). – P. 391–398.

61. Mohamed, R. Split-dose polyethylene glycol is superior to single dose for colonoscopy preparation: Results of a randomized controlled trial / R. Mohamed, R.J. Hilsden, C. Dube [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 3181459.

62. Murata, N. Submucosal dissection of the esophagus: A case report / N. Murata, T. Kuroda, S. Fujino [et al.] // *Endoscopy*. – 1991. – Vol. 2 (23). – P. 95–97.

63. Nishimura, M. ESD and Pit Pattern Diagnosis: Lessons from a Japanese Endoscopist Working in the United States / M. Nishimura // *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. – 2020. – Vol. 6 (33). – P. 329–334.

64. Nivatvongs, S. Surgical management of malignant colorectal polyps / S. Nivatvongs // *Surgical Clinics of North America*. – 2002. – Vol. 5 (82). – P. 959–966.

65. Nusko, G. Invasive Carcinoma in Colorectal Adenoma: Multivariate Analysis of Patient and Adenoma Characteristics / G. Nusko, U. Mansmann, U. Partzsch [et al.] // *Endoscopy*. – 1997. – Vol. 7 (29). – P. 626–631.

66. Ojima, T. Endoscopic submucosal tunnel dissection versus conventional endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers: outcomes of 799 consecutive cases in a single institution / T. Ojima, K. Takifuji, M. Nakamura [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2020. – Vol. 12 (34). – P. 5625–5631.

67. Parekh, P.J. Bowel preparation for colonoscopy: What is best and necessary for quality? / P.J. Parekh, E.C. Oldfield, D.A. Johnson // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 35 (1). – P. 51–57.

68. Parra-Blanco, A. Achieving the best bowel preparation for colonoscopy / A. Parra-Blanco, A. Ruiz, M. Alvarez-Lobos, A. Amorós [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 47 (20). – P. 17709–17726.

69. Peng, W. Efficacy and safety of endoscopic submucosal tunnel dissection for superficial esophageal neoplastic lesions: A systematic review and meta-analysis / W.

Peng, S. Tan, Y. Ren [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 1 (15). – P. 1–10.

70. Pérez-Cuadrado-Robles, E. Risk factors for conversion to snare resection during colorectal endoscopic submucosal dissection in an expert Western center / E. Pérez-Cuadrado-Robles, C. Snauwaert, T.G. Moreels [et al.] // *Endoscopy*. – 2019. – Vol. 2 (51). – P. 152–160.

71. Pimentel-Nunes, P. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / P. Pimentel-Nunes, M. Dinis-Ribeiro, T. Ponchon [et al.] // *Endoscopy*. – 2015. – Vol. 9 (47). – P. 829–854.

72. Pohl, H. Incomplete polyp resection during colonoscopy – Results of the complete adenoma resection (CARE) study / H. Pohl, A. Srivastava, S.P. Bensen [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 1 (144). – P. 74–80.

73. Rönnow, C.-F. Endoscopic submucosal dissection of malignant non-pedunculated colorectal lesions / C.F. Rönnow, J. Elebro, E. Toth [et al.] // *Endoscopy International Open*. – 2018. – Vol. 08 (06). – P. E961–E968.

74. Rosenberg, N. Submucosal saline wheal as safety factor in fulguration of rectal and sigmoidal polypi / N. Rosenberg, N. Brunswick // *A.M.A Archives of Surgery*. – 1955. – Vol. 1 (70). – P. 120–122.

75. Sakamoto, H. Pocket-creation method facilitates endoscopic submucosal dissection of colorectal laterally spreading tumors, non-granular type / H. Sakamoto, Y. Hayashi, Y. Miura [et al.] // *Endoscopy International Open*. – 2017. – Vol. 02 (05). – P. E123–E129.

76. Schulz, C. Superiority of a split-dose regimen of sodium picosulfate/magnesium citrate (SPMC) in comparison to a prior-day schedule (AM/PM) for colonoscopy preparation. a randomized single-blinded study / C. Schulz, J. Müller, J. Sauter [et al.] // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. – 2016. – Vol. 3 (25). – P. 295–302.

77. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 3 (71). – P. 209–249.

78. Tada, M. Development of the strip-off biopsy / M. Tada, M. Shimada, F. Murakami [et al.] // *Gastroenterological endoscopy*. – 1984. – Vol. 6 (26). – P. 833–839.

79. Takezawa, T. The pocket-creation method facilitates colonic endoscopic submucosal dissection (with video) / T. Takezawa, Y. Hayashi, S. Shinozaki [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2019. – Vol. 5 (89). – P. 1045–1053.

80. Tan, Y. Endoscopic submucosal dissection using a pocket-creation method: a modified technique of endoscopic submucosal tunnel dissection / Y. Tan, D. Liu, J. Huo // *Endoscopy*. – 2017. – Vol. 49 (4). – P. 1045–1053.

81. Tate, D.J. Adenoma recurrence after piecemeal colonic EMR is predictable: the Sydney EMR recurrence tool / D.J. Tate, L. Desomer, A. Klein [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2017. – Vol. 3 (85). – P. 647-656.

82. Vişovan, I.I. The role of narrow band imaging in colorectal polyp detection / I.I. Vişovan, M. Tanţău, O. Pascu [et al.] // *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 2 (17). – P. 152.

83. Voiosu, T.A. Polypectomy practices in a real life setting. Do we do enough for our patients? A review of 1061 colonoscopies / T.A. Voiosu, C. Margarit, M. Rimbas [et al.] // *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de médecine interne*. – 2011. – Vol. 4 (49). – P. 257–265.

84. Wang, J. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal tumors: A meta-analysis / J. Wang, X.H. Zhang, J. Ge [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 25 (20). – P. 8282–8287.

85. Wang, L. Retrospective study of endoscopic submucosal tunnel dissection (ESTD) for surgical resection of esophageal leiomyoma / L. Wang, W. Ren, Z. Zhang [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2013. – Vol. 11 (27). – P. 4259–4266.

86. Wang, S. Endoscopic submucosal dissection versus local excision for early rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Wang, S. Gao, W. Yang [et al.] // *Techniques in Coloproctology*. – 2016. – Vol. 1 (20). – P. 1–9.

87. Watanabe, D. Clinical outcomes of deep invasive submucosal colorectal cancer after ESD / D. Watanabe, T. Toyonaga, M. Ooi [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2018. – Vol. 4 (32). – P. 2123–2130.

88. Wilkins, T. Colorectal cancer screening and prevention / T. Wilkins, D. McMechan, A. Talukder // *American Family Physician*. – 2018. – Vol. 10 (97). – P. 658–665.

89. Winawer, S.J. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy / S.J. Winawer, A.G. Zauber, M.N. Ho [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 1993. – Vol. 27 (329). – P. 1977–1981.

90. Wu, H. Will endoscopic submucosal dissection (ESD) become the gold standard for laterally spreading tumors (LST)? / H. Wu, J. East // *Endoscopy International Open*. – 2019. – Vol. 02 (07). – P. E260–E263.

91. Wu, K.L. Impact of low-residue diet on bowel preparation for colonoscopy / K.L. Wu, C.K. Rayner, S.K. Chuah [et al.] // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2011. – Vol. 1 (54). – P. 107–112.

92. Wyld, L. The evolution of cancer surgery and future perspectives / L. Wyld, R.A. Audisio, G.J. Poston // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 2 (12). – P. 115–124.

93. Yang, D. Randomized Controlled Trial of Polyethylene Glycol versus Oral Sodium Phosphate for Bowel Preparation in Unsedated Colonoscopy / D. Yang, K. Tao, G. Chen [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 6457079.

94. Yang, J.L. Endoscopic Submucosal Tunnel Dissection: A Feasible Solution for Large Superficial Rectal Neoplastic Lesions / J.L. Yang, T. Gan, L.L. Zhu [et al.] // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2017. – Vol. 8 (60). – P. 866–871.

95. Yoshida, N. The efficacy of the pocket-creation method for cases with severe fibrosis in colorectal endoscopic submucosal dissection / N. Yoshida, Y. Naito, R. Yasuda [et al.] // *Endoscopy International Open*. – 2018. – Vol. 08 (06). – P. E975–E983.

96. Zhang, X. A multicenter retrospective study of endoscopic submucosal tunnel dissection for large lesser gastric curvature superficial neoplasms / X. Zhang, D. Shi, Z. Yu [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2019. – Vol. 6 (33). – P. 1910–1919.

97. Zou, J. Efficacy and safety of endoscopic submucosal tunnel dissection for rectal laterally spreading tumors / J. Zou, N. Chai, E. Linghu [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2021. – Vol. 35. – P. 4356–4362.