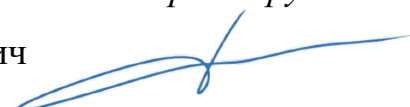


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Федоренко Александр Алексеевич



**Сравнение методов диссекции и резекции
слизистой оболочки в лечении доброкачественных латерально-
распространяющихся новообразований толстой кишки**

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Царьков Петр Владимирович

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Павлов Павел Владимирович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1. Эпидемиология	16
1.2. Эндоскопические типы эпителиальных новообразований толстой кишки	19
1.3. Методы малоинвазивного лечения эпителиальных новообразований толстой кишки	31
1.4. Сложности и осложнения при малоинвазивном эндоскопическом лечении... ..	41
1.5. Риски местного рецидива аденом после эндоскопического удаления новообразований, и меры предотвращения их развития	45
1.6. Заключение	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1. Общие сведения.....	50
2.2. Методология проспективного клинического исследования.....	51
2.3. Характеристика групп больных.....	53
2.4. Технические трудности для обоих методов удаления эпителиальных новообразований	55
2.5. Методология проспективного рандомизированного исследования	56
2.6. Расчет объема выборки.....	57
2.7. Рандомизация.....	58
2.8. Предоперационное обследование пациентов.....	58
2.9. Характеристика отделов толстой кишки	60
2.10. Оборудование и инструментальное оснащение.....	62
2.11. Инструментарий	68
2.12. Подготовка пациентов к плановому эндоскопическому лечению эпителиальных новообразований толстой кишки	71

2.13. Анестезиологическое пособие	74
2.14. Статистический анализ	75
ГЛАВА 3. ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА УДАЛЕНИЯ	
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ.....	77
3.1. Обзор двух методик удаления эпителиальных новообразований толстой кишки.....	77
3.2. Техника выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки	78
3.3. Техника выполнения эндоскопической мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое.....	82
3.4. Определение осложнений.....	87
3.5. Профилактика осложнений	87
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	
ПАЦИЕНТОВ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ	
ТОЛСТОЙ КИШКИ.....	89
4.1. Непосредственные результаты эндоскопической резекции слизистой оболочки толстой кишки	89
4.2. Непосредственные результаты лечения в группе эндоскопической мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое.....	95
4.3. Макроскопическая и микроскопическая оценка операционных препаратов.....	100
4.3.1. Макроскопическая оценка операционных препаратов	100
4.3.2. Микроскопическая оценка операционных препаратов.....	101
4.4. Анализ факторов риска фрагментации эпителиальных новообразований в процессе операции.....	104
4.4.1. Анализ факторов риска R1-резекции	105
4.4.2. Анализ факторов риска перфорации стенки	107
4.4.3. Анализ факторов риска кровотечения	109
4.4.4 Анализ интраоперационных показателей и осложнений при проведении мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое, связанных с фиброзом подслизистого слоя	112

4.4.5. Анализ факторов, влияющих на продолжительность операции	114
4.4.6. Анализ факторов потребности применения клипс	117
4.5. Отдаленные результаты лечения пациентов с эпителиальными новообразованиями толстой кишки после эндоскопического удаления	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
ВЫВОДЫ	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования являются одной из самых значимых проблем, затрагивающих не только систему здравоохранения, но и общество в целом. Распространенность онкологических заболеваний в мире остается на стабильно высоком уровне, а по ряду направлений возрастает. За последние годы достигнуты значительные успехи в профилактике, диагностике и лечении онкологических заболеваний, но многие вопросы все еще изучены недостаточно. В России злокачественные новообразования пищеварительного тракта занимают ведущие места в структуре онкологической заболеваемости и являются наиболее распространенной формой рака (А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова, по данным МНИОИ П. А. Герцена, 2019) [4].

Наиболее распространенным и изученным путем образования злокачественной опухоли в кишке является формирование аденокарциномы из аденомы через этапы дисплазии. Согласно этим представлениям, под воздействием инактивирующей мутации аденоматозного полипоза толстой кишки (APC ген-онкосупрессор) из нормального эпителия слизистой оболочки кишки формируются ранние аденомы, которые под воздействием KRAS-мутаций, SMAD2, SMAD4, LOH трансформируются в аденомы с тяжелой дисплазией эпителия и далее – в карциному, накапливая хромосомную нестабильность [47, 110].

Логичным образом представляется, что раннее выявление и удаление участков с аденоматозной трансформацией (аденом) из кишки позволит прервать путь формирования аденокарциномы для большинства пациентов.

Колоноскопия в настоящее время является золотым стандартом диагностики колоректального рака (КРР) и определения стратегии лечения. КРР остается одной из наиболее частых причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире, несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости и

смертности, благодаря развитию методов скрининга и профилактических программ [40, 67]. Методы скрининга для предотвращения КРР были представлены в национальных когортных исследованиях. Среди них присутствует и эндоскопическая полипэктомия, которая включает удаление колоректальных полипов с помощью колоноскопии. Согласно опубликованным сообщениям, она является наиболее эффективным методом снижения заболеваемости и смертности, связанной с КРР [38]. Пациенты с уже выявленными эпителиальными новообразованиями (ЭН) имеют высокий риск развития КРР в будущем. Таким образом, повторная колоноскопия после резекции ЭН играет важную роль в ранней диагностике рака кишечника [27, 39].

В научных публикациях (как зарубежных, так и отечественных) описаны успешно применяемые на практике методы эндоскопического удаления ЭН [1, 2, 21].

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки была разработана в 1984 г. M. Tada et al. и внедрена как новый метод удаления новообразований желудочно-кишечного тракта. Принцип метода — создание лифтинга между слизистой оболочкой и мышечным слоем путем введения жидкостного раствора, создание некой «подушки» в подслизистом слое, и далее при помощи диатермической петли выполняется резекция слизистой оболочки с ЭН [52].

Другой метод, предложенный японскими авторами Naomi Kakushima и Mitsuhiro Fujishiro в 2008 году, — мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (ESD) — дает возможность полностью удалить эпителиальное новообразование любого размера в пределах неизменной слизистой оболочки и тем самым радикально излечить пациента [86]. Диссекция является технически сложным вмешательством, с повышенным риском интраоперационных и отсроченных осложнений на этапе освоения метода [24]. На сегодняшний день в Восточной Азии ESD активно применяется для удаления эпителиальных новообразований толстой кишки. С другой стороны, EMR считается простым, менее затратным по времени и требованиям к оборудованию, а также экономически выгодным и безопасным методом удаления [87]. Так как после

пофрагментного удаления невозможно полноценно и качественно морфологически оценить удаленное ЭН, следовательно, можно пропустить рак в аденоме. А отмечена относительно высокая частота рецидивов после резекции опухоли пофрагментно [123]. Эту проблему обычно удается решить повторным эндоскопическим вмешательством, не прибегая к объемному хирургическому лечению.

В Японии ESD зарекомендовала себя как оптимальный способ лечения плоских латерально распространяющихся эпителиальных новообразований (LST) толстой кишки, вытесняя пофрагментную эндоскопическую резекцию слизистой оболочки (piecemeal EMR – pEMR) и хирургическое вмешательство. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое как метод лечения ЭН стала активно распространяться в последние годы. Эндоскопическому удалению подлежат не только крупные аденомы с дисплазией эпителия, но и ранние колоректальные раки. Мы согласны с мнением, что необходимо создать практические руководства, в которых будут должным образом изложены предоперационная диагностика 867 способы выбора метода эндоскопического лечения, способные гарантировать, что данное лечение станет радикальным и безопасным в больницах общего профиля, если будет проводиться в соответствии с этими руководствами (Dig Endosc. 2015) [11].

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день российских клинических рекомендаций по удалению эпителиальных новообразований толстой кишки не существует, поэтому вопрос о выборе метода удаления плоских латерально распространяющихся эпителиальных новообразований толстой кишки (LST) каждый врач вынужден решать самостоятельно — на эту тему нет ни регламентирующих документов, ни установленных стандартов. В российских научных публикациях представлено около 10 статей на эту тему. Одна из них рассматривает факторы, определяющие риск осложнений и техническую сложность метода ESD в желудке (Федоров Е. Д.

с соавт., 2011) [15, 16]. В другой работе освещается исследование данных 178 пациентов: в 28,9 % случаев после удаления методом rEMR развился рецидив (Аникина М. С. с соавт., 2015) [3].

Еще одна большая, подробно описанная, проспективная работа (Агапов М. Ю. 2015) [1] сравнивает результаты применения методов EMR и ESD в желудке и толстой кишке — определяет факторы риска, преимущества и недостатки. Автор составил алгоритм выбора метода с учетом размеров, типов образований и вида ямочного рисунка, но описал только небольшое количество случаев относительно крупных образований (более 20 мм). Работа Митракова А. А., опубликованная в 2018 году также в виде тезисов, включает в себя большое количество наблюдений, однако имеет описательный характер [17], не раскрывая тему полностью. Черных Д. А. с соавт. 2018 [5] представили описание единичного клинического наблюдения. Завьялов с соавт. в 2019 году [13] провели многоцветное ретроспективное исследование, которое также имеет описательный характер. Оно включило эпителиальные новообразования на ножке и было посвящено анализу факторов, оказывающих влияние на риск рецидива. Но в последующем Завьялов с соавт. 2020 [18] установили факторы риска рецидивов, такие как мужской пол, размер опухоли >40 мм, полнота лифтинга и интраоперационные кровотечения. При этом в своем исследовании авторы отдельно не выделяли латерально-распространяющиеся новообразования.

Также опубликована работа, утверждающая ESD в качестве безопасного и эффективного метода локального удаления опухолей толстой кишки, на примере лечения 133 ЭН, однако из аргументов здесь описаны только факторы риска осложнений (Хомяков Е. А. с соавт., 2020) [22]. Абдулжаева с соавт. 2022 г. [14] утверждают, что метод предварительного окаймляющего разреза эффективен и безопасен, но только для новообразований размерами до 30 мм, как и ESD. Другие работы представлены исключительно в виде тезисов. Крайне мало публикаций, касающихся удаления крупных новообразований — именно тех, относительно которых существуют сложности и споры ученых о том, каким методом правильнее их удалять. Также эти случаи имеют большой потенциал для

обучения начинающих специалистов. Рандомизированных научных исследований в Российской Федерации нет.

Цель и задачи исследования

Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с латерально-распространяющимися новообразованиями толстой кишки.

1. Сравнить непосредственные результаты EMR и ESD у пациентов с латерально-распространяющимися новообразованиями в толстой кишке.
2. Определить размер, при котором происходит фрагментация опухоли, при удалении методом EMR.
3. Провести анализ факторов, оказывающих влияние на продолжительность операции при методах EMR и ESD.
4. Определить фактор риска интраоперационной перфорации у пациентов с латерально-распространяющимися новообразованиями в толстой кишки
5. Изучить отдаленные результаты лечения и определить частоту местных рецидивов и выявить факторы риска их развития.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проведен сравнительный анализ двух методов эндоскопического удаления при латерально распространяющихся новообразований толстой кишки более 20 мм.

Впервые в процессе исследования выполнена комплексная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с эпителиальными новообразованиями толстой кишки при помощи метода резекции слизистой оболочки и метода мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое.

Впервые в проведен анализ интраоперационных и послеоперационных осложнений после эндоскопического удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки более 20 мм.

Впервые в проведен анализ, в результате которого определен размер ЭН, выше которого происходит фрагментация при лечении латерально распространяющихся (LST) новообразований, более 20 мм.

Впервые в Российской Федерации будет проведено рандомизированное, проспективное исследование, сравнивающее методы эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR) и диссекции в подслизистом слое (ESD) при эндоскопическом удалении доброкачественных эпителиальных латерально распространяющихся (LST) новообразований и оценка результатов лечения пациентов с ЭН толстой кишки.

Теоретическая и практическая значимость работы

В процессе диссертационного исследования проведено одноцетровое проспективное рандомизированное исследование, что позволяет уменьшить риски ошибок. При этом выборка пациентов осуществляется случайным образом кластерным методом при помощи программы «Random Allocation Software».

Продемонстрирована пошаговая техника эндоскопического оперативного вмешательства для лечения двумя методами доброкачественных эпителиальных латерально распространяющихся новообразований толстой кишки.

Высокая частота фрагментации эпителиальных латерально распространяющихся новообразований толстой кишки при использовании метода эндоскопической резекции слизистой оболочки обуславливает необходимость оценки непосредственных и отдаленных результатов в лечении пациентов с ЭН более 20 мм, а также в сравнении с методом мукозэктомии с диссекции в подслизистом слое. Учитывая полученные данные о большей радикальности и сравнимой безопасности методов ESD и EMR, можно прийти к выводу, что ЭН более 27 мм необходимо удалять единым блоком, методом ESD. Исключением

могут стать пациенты с соматически отягощенным анамнезом по соображениям безопасности.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели и определения задач на основании анализа литературы определены методы к проведению диссертационного исследования. Диссертационное исследование выполнено в виде одноцентрового рандомизированного, проспективного клинического исследования. Объектом исследования являлись пациенты с доброкачественными эпителиальными латерально-распространяющимися новообразованиями толстой кишки более 20 мм. Предметом исследования стало определение количества рецидивов в отдаленном послеоперационном периоде. Полученные данные указывают на преимущества метода ESD. Проведен сравнительный анализ применения методов EMR и ESD в лечении пациентов с доброкачественными эпителиальными латерально-распространяющимися новообразованиями толстой кишки.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что метод ESD позволяет удалять латерально распространяющихся новообразований толстой кишки единым блоком.
2. Доказано, что на продолжительность ESD влияла степень фиброза подслизистого слоя, а при EMR - факт фрагментации эпителиального новообразования.
3. Определено, что размер более 27,5 мм является независимым фактором фрагментации ЭН при методе EMR.
4. Частота послеоперационных осложнений при EMR и ESD находится на одном уровне.
5. Установлено, что фрагментация ЭН была фактором формирования местного рецидива.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает изучение непосредственных и отдаленных результатов двух методов эндоскопического удаления: резекция слизистой оболочки и метод мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое, которая проходит на грани двух специальностей. Что соответствует п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.9. Хирургия, и пункту 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний» паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, поскольку включает оценку хирургического и онкологического лечения пациентов с доброкачественными эпителиальными латерально-распространяющимися новообразованиями толстой кишки.

Степень достоверности и апробация результатов

Проведенный анализ актуальной научной литературы и проспективного рандомизированного исследования, как наиболее точного метода проведения медицинских исследований на основе положения доказательной медицины, в сопоставимых группах предоставил возможность получить достоверные результаты для выполнения необходимого уровня доказательности данных. Проведен комплексный анализ данных пациентов, математическая обработка выполнена с использованием современных статистических методов на сертифицированных компьютерных программах статистики. Достоверность результатов данного исследования обеспечивается использованием методов сбора и обработки данных, а также обоснованностью и логичностью выводов, сформированных по данным выполненной работы. Результаты исследования

подтверждают положения, выносимые на защиту, формируя выводы и практические рекомендации на основании полученных данных.

Результаты работы представлены и обсуждены на отечественных и международных конференциях и форумах: XIII Съезд Российского общества хирургов, доклад с хирургической видео сессией на тему: «Диссекция в прямой кишке, один из случаев», г. Москва, 08.09.2021 г.; IV Международный форум онкологии и радиологии ENDOONCO-2021, тема выступления: «ESD в клинической практике колопроктологического стационара. Первые результаты» г. Москва, 20.09.2021 г. ; 13-я Всероссийская научно-практическая конференция. «Актуальные вопросы эндоскопии». г. Санкт-Петербург, 25-28.03.2022 г.; Заседание Московского эндоскопического общества № 181 «МОСЭНДО», г. Москва, 18.05.2022 г. ; 44-й мастер-класс Российской школы колоректальных хирургов, г. Владивосток, 22-23.04.2022 г. ; Шестой Евразийский форум «УралЭндо». г. Екатеринбург, 25-27.08.2022 г.; IV Всероссийская научно-практическая конференция. «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении заболеваний пищеварительной и дыхательной систем», г. Казань, 16-17.12.2022 г.; 20-й онкологический онлайн-консилиум Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ПМГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, 31.01.2023г.; Ярославский эндоскопический симпозиум, тема выступления: «Результаты эндоскопического удаления методом мукозэктомии с диссекций в подслизистом слое» г. Ярославль, 22.06.2024 г.; VII Международный форум онкологии и радиологии ENDOONCO-2024, тема выступления: «ESD в толстой кишке. Стратегия и тактика. Фокус на гигантских новообразованиях» г. Москва, 19.09.2024 г.

Апробация результатов диссертационного исследования состоялась на заседании кафедры хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 2.12.2024, протокол № 12).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты и практические рекомендации диссертационной работы внедрены и используются в постоянной клинической практике Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Материалы диссертационного исследования применяются в учебном процессе кафедры хирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Соискателем проведен систематический обзор и анализ литературы по исследуемому вопросу, на основании которого обоснована актуальность и разработаны дизайн, цель и задачи диссертационного исследования. Лично проводил статистическую обработку данных пациентов. Диссертант участвовал в диагностике, лечении и динамическом контроле пациентов с латерально распространяющимися новообразованиями толстой кишки; освоил и лично выполнял эндоскопические операции, описанные и использованные в работе, а для получения и оценки результатов самостоятельно выполнил анализ и описание результатов лечения. Кроме того, автором лично выполнен полный математический анализ полученных данных. В полном объеме самостоятельно проводил поиск и анализ доступной литературы по теме, готовил материалы к публикациям.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором представлено 16 работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed) и в RSCI, 4 иные публикации по результатам исследования, 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах печатного текста, шрифтом Times New Roman, размером шрифта 14 с полуторным интервалом. Работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, обзора литературы, содержавшего 141 источника, из них 22 отечественных. Диссертация иллюстрирована 49 рисунками, 15 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология

За 2020 г. в России выявлено 68 392 новых случая колоректального рака в общей популяции, причем заболеваемость примерно одинакова среди мужчин и женщин [4]. Большинство опухолей толстой кишки развиваются в результате многоступенчатого процесса, включающего ряд гистологических, морфологических и генетических изменений, которые накапливаются с течением времени. Данный вариант развития онкологического процесса позволяет проводить скрининг и выявлять предраковые образования до того, как они станут злокачественными. Своевременная диагностика и удаление такого рода образований на этапе до озлокачествления сопровождается существенным снижением заболеваемости КРР [129].

КРР обычно развивается из очаговых изменений внутри доброкачественных полипов, представляющих собой локализованные разрастания или скопления аномальных клеток в слизистой оболочке, которые, так или иначе, выступают в просвет кишечника [41].

Доказано, что эндоскопическое удаление неоплазий толстой кишки снижает заболеваемость и смертность от КРР [71, 116], поэтому во всем мире колоноскопия признана золотым стандартом диагностики КРР толстой кишки, а последующее удаление ЭН — эффективным методом предотвращения его развития [131].

Эффективность колоноскопии в отношении обнаружения КРР превышает 95 % и показывает наиболее высокую чувствительность (от 89 до 98 %) для доброкачественных новообразований размером не менее 10 мм [31]. Благодаря высокой диагностической ценности метода он широко используется для

скрининга колоректального рака [126]. Основная сложность раннего выявления ЭН толстой кишки заключается в том, что большая их часть не имеет специфических симптомов, поэтому чаще всего полипы становятся случайной находкой при колоноскопии, назначенной по другим показаниям [125]. Это подтверждается статистическими данными: в России на первой стадии диагностируется лишь 13,6-14,3 % случаев КРР, тогда как на четвертой стадии — 22,2-26,8 % [4].

В настоящее время общепризнанным подходом к лечению доброкачественных и ранних злокачественных образований толстой кишки считается эндоскопическое удаление [64]. Однако для выбора типа эндоскопического вмешательства необходимо иметь представление о морфологическом строении новообразования.

В отечественных руководствах для верификации полипов рекомендуется патологоанатомическая верификация новообразований толстой кишки путем предварительной биопсии [7]. В то же время в зарубежной литературе все более широкое распространение получают исследования по прогнозированию морфологического строения ЭН на основе визуальной оценки их поверхности [19].

Согласно крупному многоцентровому исследованию (DISCARD 2 – исследование малых, до 9 мм, новообразований), используя порог наличия хотя бы одной аденомы (включая всех пациентов с высоким, средним и низким риском) чувствительность оптической диагностики (в узком спектре NBI) аденомы составила 83,4 % (95 % ДИ: 79,6–86,9 %). Тестируемая чувствительность (правильное определение необходимости наблюдения в сравнении с отсутствием необходимости наблюдения за ЭН) составила 73,0 % (95 % ДИ: 66,5–79,9 %). Несмотря на высокие проценты оба показателя оказались значительно более низкими в сравнении с ранее предполагаемой командой исследователей чувствительностью в 95 % ($p < 0,001$).

На подгруппе полипов, классифицированных как аденома или гиперплазия, по данным NBI и гистологии (1369 из 1620, 85 % случаев) были исследованы

факторы, определяющие точность. В нескорректированной иерархической модели NBI обеспечил чувствительность на уровне 76,1 % (95 % ДИ: 72,8–79,1 %).

Таким образом, метод оптической диагностики в узком спектре NBI в настоящее время не может быть рекомендован для применения в рутинной клинической практике вне специализированных центров в качестве метода «прижизненной микроскопии». Исследователи пришли к заключению, что необходима дальнейшая работа для оценки зависимости различий в точности диагностики от характеристик ЭН и квалификации врача-эндоскописта [55, 104].

В метаанализе Mason S. E. et al. [108] установлено, что цифровая хромоэндоскопия (узкий спектр) позволяла дифференцировать неоплазию (аденому и аденокарциному) от доброкачественных ЭН с чувствительностью 92,2 % (95 % ДИ: 90,6–93,9 %) и специфичностью 84,0 % (95 % ДИ: 81,5–86,3), без различий между технологиями различных производителей (NBI, FICE или i-SCAN). Хромоэндоскопия с раствором красителя имела чувствительность 92,7 % (95 % ДИ: 90,1–94,9 %) и специфичность 86,6 % (95 % ДИ: 82,9–89,9 %). Применение аутофлуоресценции показало чувствительность 94,4 % (95 % ДИ: 84,0–99,1 %) и специфичность 50,9 % (95 % ДИ: 13,2–88,8 %). Использование конфокальной лазерной эндомикроскопии позволило достигнуть чувствительности 93,6 % (95 % ДИ: 85,3–98,3 %) и специфичности 92,5 % (95 % ДИ: 81,8–98,1 %). Машинная диагностика с применением технологий искусственного интеллекта выявила чувствительность 88,9 % (95 % ДИ: 74,2–96,7 %) и специфичность 80,4 % (95 % ДИ: 52,6–95,7 %). Опыт эндоскопистов и их уверенность в прогнозах не оказали влияния на значительное улучшение ни в одной из исследуемых технологий.

Этот метаанализ демонстрирует, что существующие оптические технологии с меньшей вероятностью позволяют применять «безопасную» стратегию «резецировать и выбросить» (без последующего гистологического исследования), принятую в ряде стран для мелких полипов. Стратегия «диагностировать и уйти» может быть поддержана для миниатюрных ЭН ректосигмоидного отдела,

диагностированных с высокой степенью достоверности; однако для этой когорты существуют ограничения в доказательной базе.

Что касается публикаций наших соотечественников, посвященных вопросам достоверности диагностики ЭН толстой кишки, то Халин К. Д. с соавт. [19] считают, что рутинная предварительная гистологическая диагностика эпителиальных новообразований толстой кишки имеет низкую чувствительность и низкую же специфичность для дифференцировки некоторых видов опухолей. По мнению авторов, тактика в отношении заведомо неинвазивных новообразований здесь должна быть пересмотрена в сторону отказа от предоперационной биопсии. Что тоже касается традиционных зубчатых аденом [8].

Описанные ранее научные публикации указывают, что даже использование новейшей аппаратуры и всевозможных дополнительных функции цифровых систем не может быть обеспечением качества диагностики и правильного стадирования ЭН, поэтому необходимо удаление, и последующее извлечение лоскута опухоли, с последующим полноценным и качественным гистологическим исследованием полученного перепарата [11].

1.2. Эндоскопические типы эпителиальных новообразований толстой кишки

Для описания новообразования, понимания его возможной патоморфологической структуры на основании эндоскопических визуальных характеристик для группировки типов ЭН, для последующего принятия решения дальнейшей тактике лечения было разработано множество классификаций. Основной и распространенной является Парижская эндоскопическая классификация (Рисунки 1, 2) [135]. В соответствии с данной классификацией все ЭН различают по внешним макроскопическим чертам на полиповидные (0-Ір на ножке и 0-Іs сидячие) и непалиповидные (плоско-приподнятые 0-Іа, плоские 0-Іб, плоско-углубленные 0-Іс и подрывные или изъязвленные 0-ІІІ, а также их

комбинации) [135]. После анализа ЭН в белом свете и узком спектре констатируется его принадлежность к одному из подтипов Парижской классификации, что является одним из критериев выбора способа лечения.

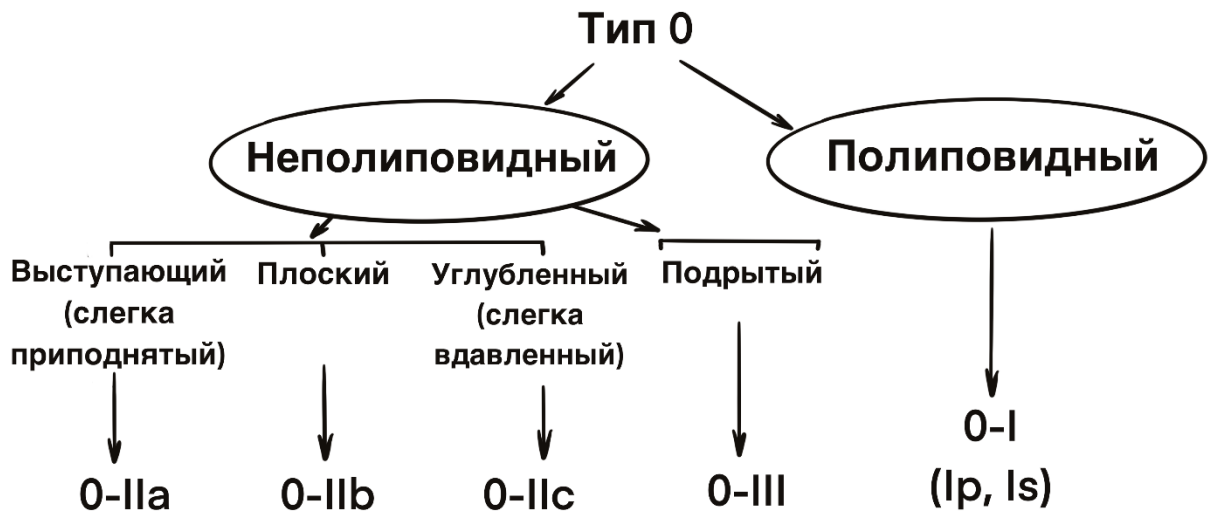


Рисунок 1 - Парижская классификация опухолей желудочно-кишечного тракта представлена в схеме



Рисунок 2 - Парижская классификация опухолей желудочно-кишечного тракта (вид в просвете ЖКТ)

В процессе своего роста плоские новообразования видоизменяются, переходя в латерально стелящиеся опухоли (LST). В настоящее время к LST принято относить плоские эпителиальные новообразования диаметром более 10

мм, с низким вертикальным направлением роста и выраженным горизонтальным, параллельным слизистой оболочке.

Плоские эпителиальные новообразования разделяют на две основные группы: зернистые (гранулярные) и незернистые (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Классификация типов плоских эпителиальных новообразований толстой кишки (LST)

В свою очередь, LST-G подразделяются на 1) гомогенный тип с равномерным распределением узелков по поверхности (LST-G-H), соответствующая 0-IIa и 2) нодулярный смешанный тип (LST-G-M), что соответствует 0-IIa+Is, с неравными узлами на поверхности, для простоты называемые смешанным узловым типом.

Негранулярные опухоли LST-NG подразделяются на 1) плоско-приподнятый тип (LST-NG-F) с ровной гладкой поверхностью, соответствующая 0-IIa и 2) тип с псевдодепрессией (LST-NG-PD) с гладкой поверхностью с втяжением, соответствующая по Парижской классификации 0-IIa+Ic [107].

Известно, что каждый тип LST имеет свой потенциал дисплазии и озлокачествления, а значит и свой метод удаления ЭН [136].

Среди плоских ЭН негранулярного типа новообразования LST-NG-PD имеют наибольшую частоту риска малигнизации с формированием глубокой инвазии [36, 53, 70, 114, 122]. Так, Kim et al. сообщили, что частота карцином pT1 при таких эпителиальных новообразованиях составляла 12,5 % [50].

Клиническую значимость и обоснованность их необходимого разделения описали Shigita K. et al. [35].

Результаты Nishiyama с соавторами [70] еще более красноречивы – среди LST-NG-PD диаметром ≥ 20 мм, 57 % ЭН были верифицированы как карциномы pT1. Справедливости ради отметим, что только в 1 случае (7 %) инвазия в подслизистый слой была глубже 1000 микрон, что послужило причиной перехода на хирургическую тактику.

В исследование Ishigaki T. et al. [137] были включены 22 987 ЭН, включая 2822 LST, которые были удалены эндоскопически или хирургически, ретроспективно оценены на предмет связи между макроскопическим типом и частотой подслизистой (sm) инвазии. Подслизистая инвазивная карцинома составляла 0,8% при гранулярном гомогенном типе (LST-GH), 15,2% при гранулярном узловатом смешанном типе (LST-GM), 8,0% при негранулярном плоском приподнятом типе (LST-NG-F) и 42,5% при LST-NG-PD. Размер опухоли был связан с частотой подслизистой инвазии при LST-NG-F и LST-NG-PD ($P < 0,001$). Частота мультифокальной инвазии LST-NG-PD (46,9%) была значительно выше, чем при LST-GM (7,9%) или LST-NG-F (11,8%). В LST-NG-PD инвазия была значительно глубже (≥ 1000 мкм), если наблюдалась в 1 месте.

Увеличение диаметра новообразований LST-NG-PD связано с более частой встречаемостью рака pT1, но количество новообразований в кишке уменьшается. В работе Noriuchi Y. et al. [53] было отмечено, что все ЭН LST-NG-PD типа прямой кишки были малигнизированными pT1, даже если диаметр опухоли был < 20 мм, и все имели разную глубину инвазии в подслизистый слой.

Эти результаты свидетельствуют о том, что для ЭН LST-NG-PD характерен рост с глубокой инвазией даже на ранней стадии их роста при малом размере.

Клиническую значимость и обоснованность выделения подгрупп среди гранулярных новообразований описал Shigita K. et al. [35]. Авторы свидетельствуют, что наличие большого узла в типе LST-G-H (с «превращением» последнего в LST-G-M) связано с более высокой вероятностью инвазии в подслизистый слой, в то время как поверхностный ямочный рисунок (инвазивные типы V типа), формирование фиброза и большой размер опухоли были значимо связаны с глубокой подслизистой инвазией в негранулярном типе LST-NG. У 19 пациентов с LST-G-M sm-инвазия отмечена под самыми большими узлами (84 %; 16 из 19) и существенно реже – под участками с депрессией поверхности (16 %; 3 из 19).

В противоположность гранулярным типам, в негранулярных новообразованиях LST-NG наиболее глубокая инвазия в подслизистый слой была отмечена под участками с депрессией поверхности (72 %; 23 из 32).

Многофакторный анализ показал, что для гранулярных типов ЭН только наличие большого узла (≥ 10 мм) является независимым фактором риска sm-инвазии ($p < 0,001$; ОШ 71,01), тогда как для негранулярных типов ЭН независимыми факторами риска возможной подслизистой инвазии послужили большой (≥ 20 мм) размер новообразования, фиброз, инвазивный характер ямочного рисунка ($p = 0,009, 0,020, 0,001$; ОШ 34,90, 16,46, 8,98 соответственно).

Опираясь на изложенные выше результаты, для типа LST-G авторы считают необходимым в первую очередь резецировать участок с крупным узлом и только потом – остальную часть новообразования (то есть, возможно, удаление пофрагментно). Тогда как LST-NG, напротив, следует удалять единым блоком из-за более высокого риска малигнизации и больших трудностей в диагностике глубины инвазии в сравнении с LST-G.

О более высоком риске малигнизации с глубокой инвазией свидетельствуют и данные других японских авторов [37]. Отмечено, что плоские LST и типы с депрессией поверхности при колоноскопии выявлены в 24,7 % случаев у 4910

исследуемых. Именно среди ЭН второй группы доля рака pT1 была особенно высока и составила 40 %, причем 80 % LST были расположены в правых отделах толстой кишки.

Отмечена интересная особенность, характерная для пациентов с LST гранулярного типа: так, больший диаметр ЭН LST-G-H чаще сочетается с меньшим их количеством в кишке. И наоборот: у пациентов с LST-G-M увеличение диаметра опухоли, напротив, связано с увеличением количества ЭН. Доброкачественная структура LST при гранулярном гомогенном типе сохранялась более чем у половины новообразований, даже когда их диаметр достигал 20-29 мм. По мере увеличения диаметра ЭН частота развития карциномы pTis увеличивалась. Однако инвазивная карцинома не встречалась даже при диаметре опухоли ≥ 40 мм. Сообщения о редкости инвазивного характера рака у пациентов с ЭН типа LST-G-H встречаются у многих авторов [24, 35, 36].

Для новообразований смешанного типа – LST-G-M – мы видим иную тенденцию: 76 % из них являются карциномами, а увеличение диаметра связано с увеличением частоты малигнизации.

Отмечено, что рост, нарастание степени диспластических изменений и малигнизация у пациентов с некрупными LST-G-H связаны с развитием экзофитных узлов различного размера на поверхности. Таким образом, мы можем предположить, что многие LST-G-H трансформируются в LST-G-M по мере увеличения в размерах. Повторим, что появление больших узлов в LST-G-M часто указывает на наличие подслизистой или более глубокой инвазии [24, 36, 67].

В 1994 г. Kudo S. et al. впервые предложили и внедрили классификацию поверхностного ямочного рисунка ЭН (Рисунок 4). Они предложили классифицировать эпителиальные новообразования в соответствии с их внешним видом, структурой и характером окрашивания. Ямки типа I имеют округлую форму; ямки типа II выглядят как звездчатые или папиллярные углубления; ямки типа IIIs — мелкие округлые, трубчатые (меньше, чем у типа I), а типа IIIL — округлые и трубчатые, но крупнее, чем тип I; ямки типа IV выглядят ветвистыми

или извилистыми; ямки типа V неструктурированные. Типы I и II считаются доброкачественными изменениями (к примеру, нормальные, гиперпластические, воспалительные полипы), в то время как ямки классов III-V считаются признаками опухолевых и злокачественных изменений. Авторы выявили взаимосвязь между рисунком поверхностных ямок и структурой нижележащих желез. Так же, установлена связь между рисунком ямок и гистологией клеток в железе [43].

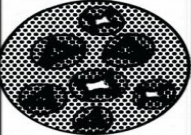
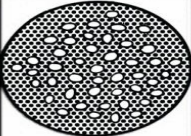


Тип	Схема	Описание	Предположительная патология
I		Крупные ямки	Не неоплазия
II		Звездчатые ямки	Не неоплазия
III _a		Небольшие трубчатые или круглые ямки	неоплазия
III _b		Трубчатые или круглые ямки крупнее обычных	неоплазия
IV		Ямки в форме ветвей или извилин	неоплазия
V _a		Нерегулярные ямки с III _a , III _b , IV типом	неоплазия (инвазивная)
V _b		Бесструктурные ямки	неоплазия (глубокая подслизистая инвазия)

Рисунок 4 - Классификация поверхностного ямочного рисунка S. Kudo

Ценность использования оценки ямочного рисунка в дифференциальной диагностике неопластических и не неопластических ЭН наглядно показана в метаанализе, опубликованном в 2014 г. Li M. et al. [89], объединившем 20

исследований с 5111 новообразованиями у 3418 пациентов. Целью анализа было установить отличия неопластических от не неопластических ЭН. Результаты оценки ямочного рисунка показали объединенную чувствительность 89,0 % (95 % ДИ: 85,2–91,9) и специфичность 85,7 % (95 % ДИ: 81,3–89,2). В подгруппе хромоэндоскопии с увеличением, чувствительность и специфичность были выше и составляли 92,7 % (95 % ДИ: 89,2–95,2), и 87,3 % (95 % ДИ: 81,6–91,4) соответственно[89].

С учетом понимания значимости увеличительной хромоэндоскопии (узкий спектр), в 2016 г. Sano Y. et al. [105] была разработана универсальная классификация на основе применения NBI с увеличением – Japan NBI Expert Team (JNET), представленная на Рисунке 5.

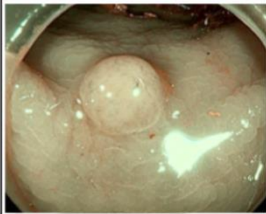
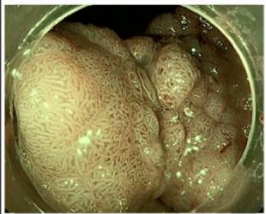

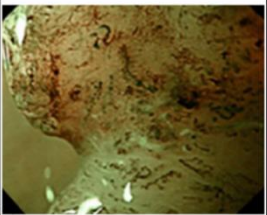
	Тип 1	Тип 2A	Тип 2B	Тип 3
Сосудистый рисунок	Невидимый	Регулярный диаметр Регулярное разветвление	Нерегулярного диаметра и неравномерного разветвления	Без сосудистые участки с оборванными сосудами
Поверхностный рисунок	Регулярные темные и белые пятна, похожие на окружающую нормальную слизистую	Регулярный (тубулярный/ разветвленный/ папиллярный)	Нерегулярный или неясный	Аморфная зона
Гистология	Гиперпластический полип/сидячий зубчатый полип	Низкой степени внутрислизистая неоплазия/ аденома	Высокой степени внутрислизистая неоплазия/поверхностный подслизистый инвазивный рак	Глубокий подслизистый инвазивный рак
Эндоскопическая картина				

Рисунок 5 - Эндоскопическая классификация колоректальных опухолей с помощью узкополосной визуализации (NBI) с увеличением

Классификация JNET выделяет 4 типа ЭН в зависимости от регулярности сосудистого рисунка и структуры поверхности – 1, 2A, 2B и 3, где тип 1 соответствует гиперпластическому полипу или сидячему зубчатому полипу (SSP), тип 2A – внутрислизистой неоплазии низкой степени, 2B – внутрислизистой неоплазии с высокой степенью дисплазии или рака с начальной поверхностной инвазией (неглубокой), а тип 3 соответствует раку с глубокой подслизистой

инвазией. На основании данной классификации были проанализированы 1402 новообразования. Оценена диагностическая ценность классификации и проведено сравнение между точностью диагнозов, поставленных экспертами и начинающими. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и точность составили 75, 96, 74, 96 и 93 %.

Важным моментом, ограничивающим эндоскопическое лечение малигнизированных ЭН толстой кишки даже при pT1, является понимание того, что существует лимфоваскулярный путь метастазирования, зависящий от глубины инвазии в подслизистый слой стенки [134]. Для понимания корреляции между глубиной инвазии для полипов на ножке и на широком основании стратификация их должна проводиться двумя принципиально различными путями. Так для полипов на ножке была принята классификация глубины инвазии рака по Haggitt [116], где нулевой уровень – отсутствие инвазивной карциномы, первый уровень – инвазия в пределах «головки» полипа; второй уровень – инвазия в «шейку» полипа, между аденомой и ножкой; третий уровень – инвазия в любой уровень «ножки» полипа, четвертый уровень – инвазия в подслизистый слой кишки под ножкой полипа, но выше уровня собственного мышечного слоя кишки (Рисунок 6).

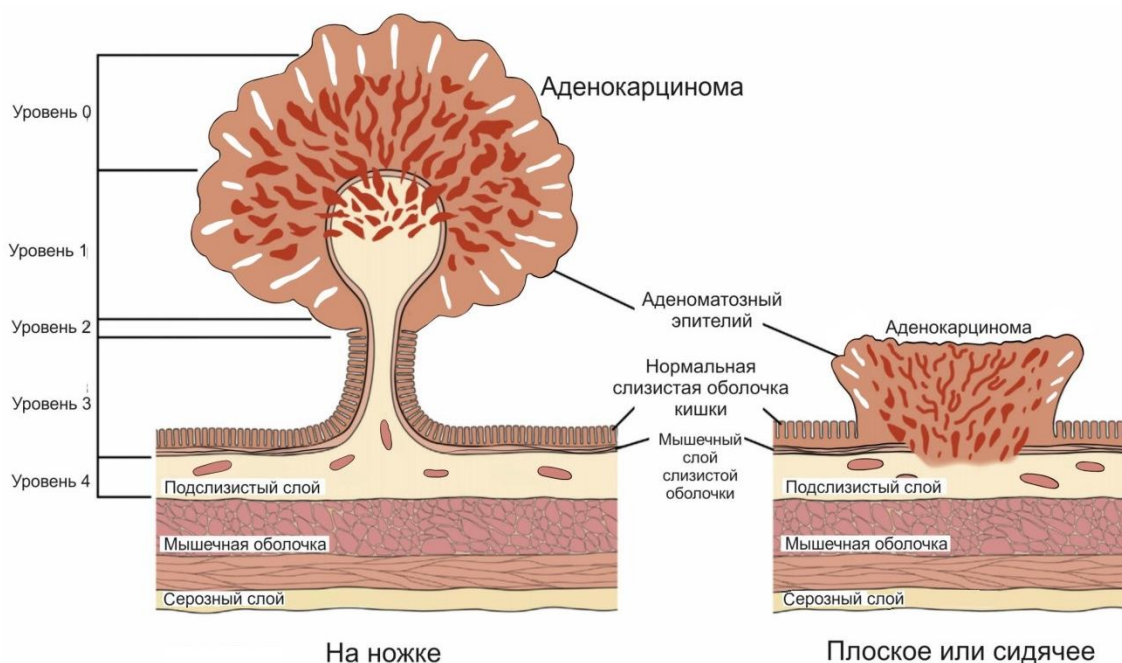


Рисунок 6 - Классификация глубины инвазии рака в эпителиальных новообразованиях на ножке по Хаггитт

Для малигнизированных плоских новообразований на широком основании создана классификация Kikuchi R. [100], описывающая глубину инвазии в подслизистый слой и разделяющая ее на 3 уровня (sm1; sm2; sm3). Классификация Кикучи представлена на Рисунке 7.

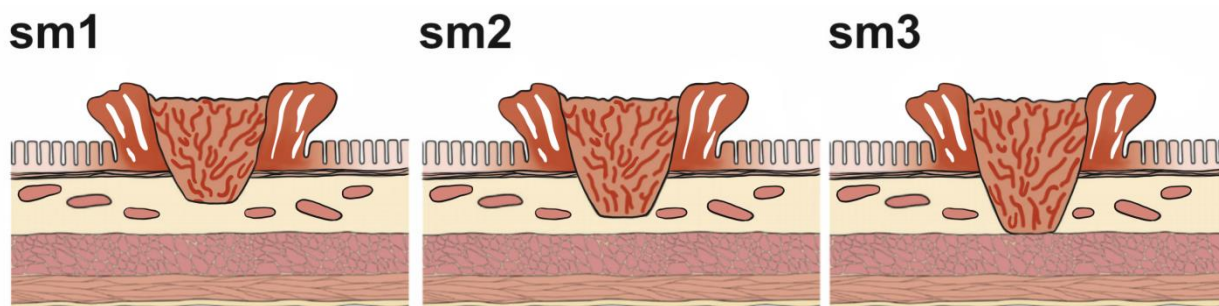


Рисунок 7 - Классификация Кикучи для сидячих и плоских малигнизированных ЭН

SM 1, 2 и 3 обозначают инвазию рака в верхнюю, среднюю и самую глубокую – нижнюю треть подслизистого слоя соответственно. К настоящему времени известна зависимость частоты метастазирования в лимфатические узлы от уровня глубины инвазии. При уровне sm1-sm2 в 13,6 %, уровне sm3 – в 38,1 %

случаев [65]. Трудность внедрения системы Kikuchi заключается в том, что в образцах тканей, полученных после эндоскопической резекции, обычно отсутствует весь подслизистый слой. По этой причине система Kikuchi была в значительной степени заменена измерением глубины инвазии с помощью оптического микрометра. Глубина инвазии <1 мм (1000 микрон) называется поверхностной подслизистой инвазией и связана с очень низким риском метастазирования в лимфатические узлы (0–4 %) при условии отсутствия других неблагоприятных гистологических признаков. Глубина инвазии >1 мм (глубокая подслизистая инвазия) связана со значительным риском остаточного опухолевого роста в стенке кишки или поражения лимфатических узлов после эндоскопической резекции (10–18 %) и обычно является показанием для хирургической резекции [45, 87, 119].

Эндоскопическое исследование дает наиболее точную информацию о морфологических характеристиках ЭН на слизистой оболочке толстой кишки. Но патологические изменения в стенке толстой кишки, а также в окружающих тканях и органах можно исследовать с помощью других методов визуализации: УЗИ, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Ни один из этих методов визуализации не способен идентифицировать все возможные патологические изменения толстой кишки, однако они могут существенно дополнять друг друга во время диагностического процесса.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) является важной частью диагностики состояния кишечника, тем не менее, во многих отделениях оно недооценивается и проводится не всем пациентам. Это безопасный, широкодоступный, дешевый и неинвазивный метод визуализации, который позволяет проводить исследование кишечника в режиме реального времени без использования ионизирующего излучения и может выполняться в любое время [102, 108]. Самым большим его недостатком является то, что оценка состояния стенки кишечника в большой степени зависит от опыта и знаний оператора [28]. Индивидуальные особенности пациентов (абдоминальное ожирение, деформация позвоночника) или наличие внутрипросветных газов могут

затруднить визуализацию. Таким образом, в последнее десятилетие важность УЗИ для исследования кишечника становится, снижается, и ее часто заменяют другими методами, такими как МРТ и КТ [32].

Опухоли прямой и ободочной кишки в силу своих анатомических особенностей требуют различных диагностических и терапевтических подходов. Точная локализация и распространение опухоли, а также вероятность наличия локорегионального метастазирования составляют основу для оптимального выбора лечения. К примеру, в диагностике первичного рака толстой кишки роль стандартного УЗИ брюшной полости незначительна по сравнению с эндоскопической диагностикой. Самым большим недостатком является то, что оценка кишечника больше зависит от опыта и знаний оператора, чем сонографическая оценка других органов брюшной полости [76]. С другой стороны, гипоехогенное утолщение стенки кишки с неправильным контуром, потеря расслоения стенки и отсутствие нормальной перистальтики могут указывать на злокачественное новообразование. Трансректальное УЗИ обеспечивает точную оценку глубины инвазии опухоли (проявляющейся в виде гипоехогенного образования, вызывающего нарушение нормальных слоев стенки прямой кишки). Точность, которого от 64 до 95 %, и его существенная роль в определении местной стадии рака прямой кишки уже установлена [28, 76, 101]. В случае ранних опухолей прямой кишки высокое разрешение ректального УЗИ позволяет лучше различать опухоли T1 и T2 — со специфичностью 86 % (95 % ДИ: 80–90 %) по сравнению с 69 % (95 % ДИ: 52–82 %) для МРТ [76]. Можно высказать мнение, что для ободочной кишки значение УЗ-исследования низкое, а для прямой кишки – высокое, и поэтому оно сохраняет свою диагностическую значимость.

Еще одним методом диагностики ЭН толстой кишки является компьютерная томографическая (КТ) колонография, однако данные о ее чувствительности и специфичности колеблются в широком диапазоне, что вызывает споры относительно диагностической точности этой методики. В представленном метаанализе Rosman A. S. et al. [124] суммарная

чувствительность КТ-колонографии у одного пациента была выше для полипов размером более 10 мм (0,82, 95 % ДИ: 0,76–0,88) по сравнению с полипами размером от 6 до 10 мм (0,63, 95 % ДИ: 0,52–0,75) и полипами от 0 до 5 мм (0,56, 95 % ДИ: 0,42–0,70). Аналогичным образом, точная площадь под кривой sROC (площадь \pm стандартная ошибка) была больше при использовании порога размера полипа более 10 мм ($0,898 \pm 0,063$) по сравнению с порогами более 5 мм и любого другого размера ($0,884 \pm 0,033$ и $0,822 \pm 0,059$ соответственно). Не было выявлено существенных различий в диагностических характеристиках двухмерной и трехмерной КТ-колонографии. При пороге более 5 мм площадь под кривой sROC была значительно большей при эндоскопической колоноскопии по сравнению с КТ-колонографией ($0,998 \pm 0,006$ против $0,884 \pm 0,033$, $P < 0,005$).

Из этого следует, что чувствительность эндоскопической колоноскопии при размерах НЭ более 5 мм и более 10 мм была значительно выше в сравнении с чувствительностью КТ-колонографии.

Исходя из описанного выше, понимание макроскопической семиотики ЭН с применением классификаций капиллярного и ямочного рисунков, оценкой размеров и формы поверхности позволяет с достаточной точностью оценить характер новообразования, предположить его морфологическую структуру, а значит определиться с правильной тактикой в его отношении.

1.3. Методы малоинвазивного лечения эпителиальных новообразований толстой кишки

Технологический прогресс с активным внедрением современных достижений в микроэлектронике и полимерах привел к бурному развитию как видеоэндоскопического оборудования, так и инструментов (петли, ножи, клипсы и проч.). Это позволило хирургическому разделу эндоскопии сделать значительный рывок не только в диагностике, но и в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта.

К концу XX столетия петлевая эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR) и полостные хирургические вмешательства были единственными доступными методами лечения новообразований желудочно-кишечного тракта [57].

Метод петлевой резекции слизистой оболочки с опухолью был разработан M. Tada et al. в 1984 г. [52] и длительное время оставался доминирующим в удалении ЭН. Метод считается технически несложным и достаточно безопасным, в связи с чем получил широкое распространение в клинической практике [26]. Классически процесс резекции слизистой оболочки начинается с создания инфильтрата (гидравлической «подушки») в подслизистом слое с помощью инъекции в него физиологического (или другого) раствора. Инъекция выполняется таким образом, чтобы все края новообразования приподнялись, создавая возможность для более полного захвата диатермической петлей, желательного единым блоком [69]. Несмотря на общую безопасность метода, всегда присутствует риск таких осложнений, как кровотечение или перфорация, которые в большинстве случаев могут быть устранены в ходе вмешательства. Кровотечение является наиболее частым осложнением после эндоскопической резекции [121]. Так, по данным сравнительного исследования Chaoui I. et al. [65], суммарная частота осложнений составила 9,6 %. Из них отсроченное кровотечение – 7,2 %, и перфорация – 0,6 %. Рецидив наблюдался у 16,2 % после медианного времени 6,2 месяца.

В более позднем исследовании с метарегрессивным анализом, выполненном в 2021 году Xiong Chang Lim et al. [73], для петлевой электрорезекции новообразований ≤ 20 мм (доступных как для резекции петлей, так и для диссекции в подслизистом слое) частота резекций единым блоком при использовании метода петлевой резекции составила 47 %, положительный латеральный край резекции 14 %, перфорация 0 %, кровотечение 3 %, рецидив – 10 %, частота дополнительных хирургических вмешательств – 5 %. Аналогичные показатели для ESD составили 89 %, 3 %, 5 %, 3 %, – 2 %, 13 % соответственно. Это говорит о более высокой абластичности при диссекции в подслизистом слое

при более высоких показателях риска перфорации и частоты дополнительной хирургической помощи при сходном уровне кровотечений.

В последнее время классическим методом удаления эпителиальных полиповидных новообразований до 10 мм стал метод холодной петлевой резекции. В метаанализ Liu W. et al. [90] включено семь исследований с общим количеством 3178 ЭН до 10 мм. Было установлено, что частота неполной резекции была значительно выше в группе холодной петлевой резекции, по сравнению с группой горячей петлевой резекции (отношение рисков 1,57 [1,17-2,11], $P = 0,003$). Вследствие этого в группе холодной петлевой резекции наблюдалась более высокая частота местных рецидивов, чем в группе горячей петлевой резекции, со статистической значимой разницей (отношение рисков: 3,98 [0,66–23,84], $P = 0,13$). О перфорациях не сообщалось и не упоминалось ни в одном из семи исследований. Частота отсроченного кровотечения (отношение рисков: 0,83 [0,45-1,55], $P = 0,56$) и время удаления ($P = 0,12$) также были схожи между группами. Исследование показывает, что риск неполной резекции был значительно выше при холодной петлевой резекции по сравнению с горячей петлевой резекцией.

Также стоит обратить внимание на впервые представленный в 2012 г. опыт Binmoeller K. F. X. et al. [138], а именно на технику подводной резекции (UEMR), которая позволяет полностью удалить крупные «сидячие» ЭН без подслизистой инъекции. Этот метод оказался безопасным для большой группы пациентов, а частоту ранних рецидивов можно считать низкой. Использование водной среды для UEMR имеет потенциальные преимущества, которые заслуживают дальнейшего изучения. Выводы основаны на данных 62 пациентов с крупными ЭН, удаленными методом UEMR. Средний размер полипа составлял 34/30 мм, а среднее время операции составляло 21/18 минут. Средний/медианный интервал до контрольной колоноскопии у 54 пациентов (90 %) составил 20,4/15,2 недели. У одного из 54 пациентов (2 %) была выявлена аденома размером менее 5 мм за пределами пострезекционного рубца, что соответствовало остаточному поражению, пропущенному при UEMR. Осложнений в виде перфорации и

постполипэктомического синдрома не наблюдалось. Отсроченное кровотечение возникло у 3 пациентов и купировалось консервативно

В метаанализ, проведенный Yuan X et al. [59], вошли 36 исследований, описывающих 3212 ЭН без ножки диаметром от 10 до 20 мм. Оценивалась эффективность применения метода EMR в сравнении с холодной петлевой резекцией и подводной UEMR (то есть с методами, при которых не используется подслизистая инъекция). У EMR частота резекции R0 была выше, чем у методов холодной петлевой резекции и подводной UEMR — 90 % (95 % ДИ: 0,81–0,94) против 82 % (95 % ДИ: 0,78–0,85). А частота резекции единым блоком — 85 % (95 % ДИ: 0,79–0,91) против 74 % (95 % ДИ: 0,47–0,94). Здесь стоит принять во внимание, что неполная резекция, особенно частая при проведении пофрагментного удаления, может выступить фактором риска рецидива. Что касается частоты интраоперационных кровотечений, то для EMR и UEMR она зафиксирована на уровне около 3 % (для EMR 5,18 %; для UEMR 4,48 %). Это выше, чем 0 % при холодной петлевой резекции. Исследователи пришли к выводу, что при удалении ЭН более эффективен метод EMR, несмотря на то, что холодная петлевая резекция связана с меньшим риском интраоперационного кровотечения.

Таким образом, метод EMR считается простым, безопасным, оптимальным методом удаления ЭН толстой кишки, не превышающие диаметр 20 мм. Однако ключевым фактором для такого утверждения является размер опухоли — при его увеличении возникает вероятность фрагментации ЭН. В случае пофрагментного удаления патологу сложно или невозможно оценить края резекции и выдать полноценный морфологический ответ.

Особенно рискованным выглядит пофрагментное удаление аденомы с участком аденокарциномы, поскольку вертикальный и горизонтальные края фрагментов резекции могут пройти непосредственно по участку озлокачествления или фрагмент с ним может быть утерян. Такие события могут привести как к недооценке проблемы, а значит прогрессированию заболевания, так и наоборот — к ее переоценке и проведению излишнего хирургического вмешательства. Кроме

того, неполное удаление опухоли впоследствии приводит к локальным рецидивам и повторным эндоскопическим вмешательствам (резекциям) [46].

Эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (ESD) была разработана в 1990-х годах для расширения эндоскопических возможностей, особенно в плане удаления плоских новообразований единым блоком [20, 37, 38]. Метод малоинвазивен и первоначально применялся исключительно для лечения раннего рака желудка, так как в толстой кишке данное вмешательство технически более сложно осуществить из-за анатомо-физиологических особенностей (большая длина кишки, большая длина эндоскопа, меньшая толщина подслизистого и мышечного слоев, сложная структура поверхности) [74, 79]. Тем не менее, после накопления опыта в желудке некоторые наиболее продвинутые специалисты перешли на ESD в прямой кишке, а впоследствии и в ободочной кишке [112].

Несмотря на то, что эндоскопические внутрипросветные резекционные вмешательства (EMR, piecemeal EMR и ESD) известны более 30 лет, оптимальная стратегия их применения остается предметом обсуждений и научных споров до настоящего времени как между отдельными специалистами, так и между школами коллективного Запада и Востока.

Консолидированный взгляд западной школы [71] представлен в обновленных рекомендациях Европейского сообщества гастроинтестинальной эндоскопии, вышедших в 2022 году (Рисунок 8).

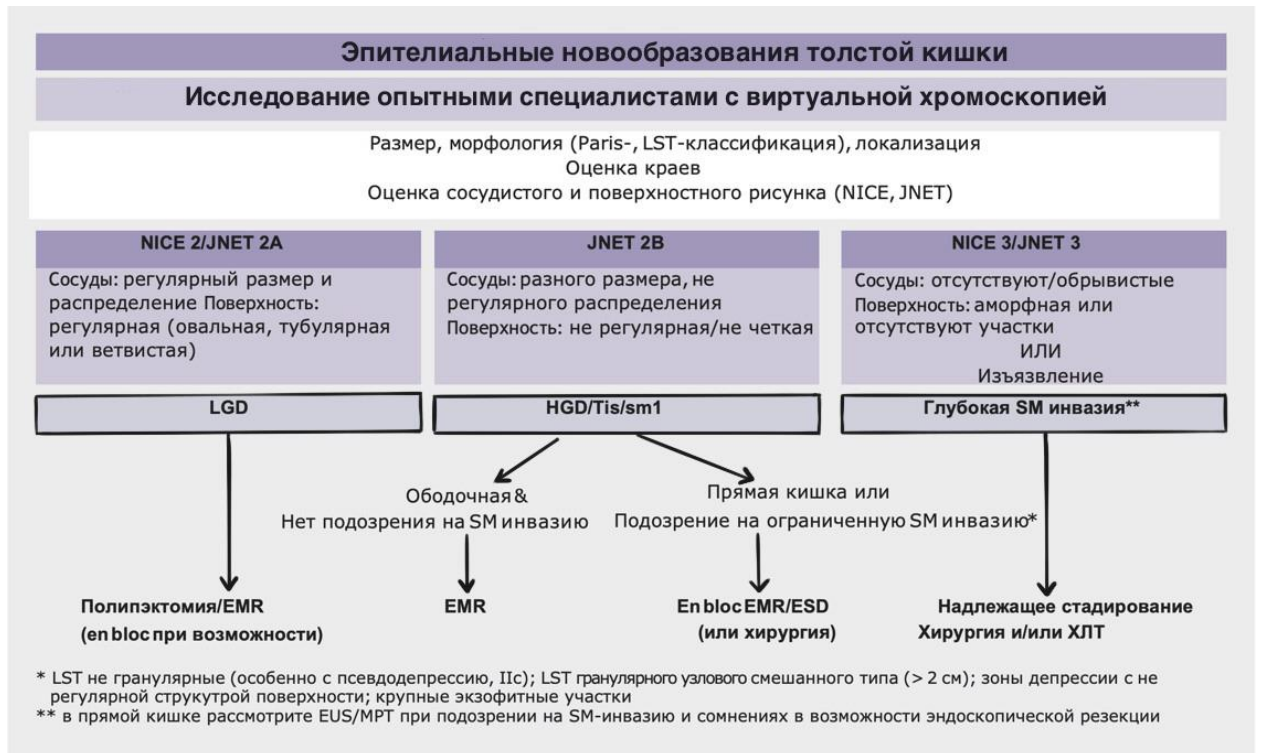


Рисунок 8 - Рекомендации Европейского сообщества гастроинтестинальной эндоскопии для опухолей толстой кишки

Исходя из этих рекомендаций, после всесторонней эндоскопической оценки новообразования и признания ЭН явно доброкачественным рекомендуется в первую очередь выполнять полипэктомию или петлевую электрорезекцию новообразования в качестве методов лечения, независимо от локализации. При поражениях, подозрительных на поверхностное озлокачествление (тяжелая дисплазия, Cis без Sm-инвазии) в толстой кишке рекомендуется выполнять EMR. Если же ЭН подозрительны в плане ограниченной Sm-инвазии, то декларировано, что ESD и/или хирургическое вмешательство дадут схожие результаты. При этом указывается, что решение о выборе метода лечения будет зависеть от ряда факторов: локализации опухоли в кишке, размера, сложности выполнения ESD, предпочтений пациента, опыта подобных вмешательств. Исключением предполагается прямая кишка, где диссекция имеет преимущества перед петлевой электрорезекцией при сложных LST с высоким риском возможной инвазии и подозрительных в плане T1.

Хорошо известно, что эндоскопическая диссекция в подслизистом слое показывает свою наивысшую эффективность в лечении ЭН в странах Азии, тогда

как в западных странах предпочтение по-прежнему отдается петлевой электрорезекции.

Интересными выглядят результаты, представленные в метаанализе Fuccio L. et al. [34], сравнивающем результаты «классической» и гибридной ESD в азиатских и неазиатских странах на основании 97 исследований, объединивших данные об удалении 18 764 ЭН толстой кишки. В исследовании общая частота резекции R0 стандартным методом ESD составила 82,9 % (95 % ДИ: 80,4–85,1), с высокой гетерогенностью между исследованиями (тест Q^2 : $p < 0,0001$; $I^2 = 92,8\%$). В неазиатских странах частота резекций R0 была значительно ниже, чем в азиатских странах – 71,3 % (95 % ДИ: 66,2–75,9) против 85,6 % (95 % ДИ: 83,3–87,7). Общая частота резекции единым блоком в исследовании стандартным методом ESD составила 91 % (95 % ДИ: 89,2–92,5), снова с высокой гетерогенностью (тест Q^2 : $p < 0,0001$; $I^2 = 91$).

Общая же частота резекций R0 гибридным методом ESD составила 60,6 % (95 % ДИ: 40,6–77,5), с высокой гетерогенностью между исследованиями (тест Q^2 : $p < 0,0001$; $I^2 = 95,3\%$). И вновь в неазиатских странах частота резекции R0 была значительно ниже, чем в азиатских странах – 44,4 % (95 % ДИ: 24,6–66,1) против 71,1 % (95 % ДИ: 43,3–88,8).

Частота резекции единым блоком гибридным методом ESD составила 68,4 % (95 % ДИ: 51,7–81,3), с высокой гетерогенностью (тест Q^2 : $p < 0,0001$; $I^2 = 93,4\%$).

Также этот метаанализ демонстрирует очень низкую частоту рецидивов для ESD (2,0 %) за 1 год. Это существенно ниже, чем частота рецидивов после EMR толстой кишки, составившая 13,8 %. Авторы исследования пришли к выводам, что ESD является оператор-зависимым вмешательством и в центрах, выполняющих ≤ 2 ESD в месяц, имеет место значимо более низкая частота удаления единым блоком и R0 резекции. Авторы справедливо полагают, что h-ESD является хорошей альтернативой EMR, но, безусловно, не позволяет достичь клинических результатов, аналогичных ESD. Поэтому его следует избегать в случае поражений, подозрительных в плане озлокачествления.

При анализе подгрупп в исследовании Lim X. C. et al. [73] японские специалисты показали лучшие результаты относительно риска перфорации как при ESD, так и при EMR — 4 и 0,0002 % соответственно, в сравнении с риском перфорации в странах Запада (8 и 1 % соответственно). Выполнение ESD сопровождалось лучшими результатами резекции и меньшим числом рецидивов по сравнению с EMR. Авторы делают вывод, что при соответствующей квалификации эндоскописта ESD предпочтительнее EMR в качестве вмешательства первой линии в удалении колоректальных ЭН, включая те новообразования, относительно которых имеется подозрение на инвазию в подслизистый слой.

В метаанализе Liu J et al. [90] провели оценку эффективности и безопасности EMR и ESD для колоректальных LST в странах Восточной Азии. Частота резекции R0 была достигнута у 409/547 (74,8%) пациентов с EMR и у 1895/2241 (84,6%) пациентов с ESD (ОШ 0,541, $P < 0,0001$, 95% ДИ: 0,432–0,677). Кровотечения произошли у 99/955 (10,4%) при EMR и у 78/2478 (3,1%) при ESD (ОШ 3,559, $P < 0,0001$, 95% ДИ: 2,618–4,836). Перфорации при EMR и ESD были у 4/955 (0,4%) и у 101/2478 (4,1%) соответственно (ОШ 0,099, $P < 0,0001$, 95% ДИ: 0,036–0,27). Частота рецидивов EMR наблюдалась у 36/573 (6,3%), в то время как частота ESD наблюдалась у 17/1724 (1,0%) (ОШ 6,732, $P < 0,0001$, 95% ДИ: 3,751–12,082). Авторы пришли к выводу частота перфораций после ESD была выше, чем EMR, но была легко устранена при помощи клипс. Метод ESD всегда был связан с более длительным временным интервалом, что повышало риск возникновения осложнений.

В метаанализе Arezzo A et al. [130] включено 11 исследований и 4678 пациентов, частота резекции единым блоком составила 89,9% для ESD против 34,9% для пациентов EMR (ОР 1,93, $p < 0,001$). Частота резекции R0 составила 79,6% для ESD против 36,2% для пациентов EMR (ОР 2,01, $p < 0,001$). Частота перфорации составила 4,9% для группы ESD и 0,9% для EMR (ОР 3,19, $p < 0,001$), в то время как частота кровотечения составила 1,9% для ESD и 2,9% для EMR (ОР 0,68, $p = 0,070$). В случае плоских ЭН толстой и прямой кишки >20 мм

ESD достигает более высокой частоты резекции en bloc и R0 по сравнению с EMR, но технически сложна, требует больше времени и влечет более высокий уровень интраоперационных осложнений. Обзор четко подчеркивает необходимость проведения крупного рандомизированного исследования для получения беспристрастных результатов эффективности и безопасности двух методов ESD и EMR у пациентов с большими ЭН.

Справедливости ради следует отметить, что не только японские и корейские специалисты чаще делают выбор в пользу ESD. Moreira P. et al. [74] в своем описательном обзоре, опубликованном в 2023 году, приходит к выводам, что по мере того, как западные специалисты продолжают набираться опыта и квалификации в области ESD, частота нежелательных явлений, связанных с этим методом, снизится и станет сопоставимой с EMR. В результате ожидается, что обоснованность предпочтения петлевых резекций со временем уменьшится, поскольку доказано, что диссекция позволяет достичь лучших результатов при аналогичном уровне осложнений. Тем не менее, пока это положение не достигнуто, необходимо тщательно оценить оба метода путем проведения проспективных, рандомизированных и сравнительных исследований. Оценивая оба метода посредством исследований, мы сможем определить наиболее подходящий метод лечения ЭН и расставить приоритеты в соответствии с безопасностью пациентов.

Однако не только техническая сложность выполнения ESD стоит на пути его широкого распространения. Стратегия выбора типа эндоскопического резекционного вмешательства (rEMR или ESD) остается предметом дискуссии и с экономической точки зрения. Согласно публикациям, Stéphane S. et al. [72] и Sekiguchi M. [48], мукозэктомия с диссекцией, несмотря на свои преимущества, подвергается критике в западных странах, особенно при ЭН ободочной кишки — из-за технической сложности, большой продолжительности процедуры и более высокой частоты перфораций, чем при rEMR. В последние годы разработка тракционного метода при ESD несколько упростила ее применение на практике [56, 102, 135]. Частота резекций единым блоком, R0 и радикальной резекции

составила 97,5 %, 86,5 % и 82,6 % из 833 ЭН толстой кишки, удаленных методом ESD. Авторами была создана модель для сравнения экономической эффективности. Исходя из полученных данных, ESD для всех типов LST крупнее 20 мм является более рентабельной, чем pEMR [72].

Остается до конца не изученной проблематика необходимости вмешательств на толстой кишке у лиц пожилого и старческого возраста с крупными ЭН толстой кишки [97]. Asayama N. et al. [33] включили в свое исследование 207 ЭН, выполнено удаление методом ESD, все пациенты были старческого возраста (≥ 75 лет). Медиана времени операции 55 мин, частоту резекции единым блоком 97%, частоту гистологической резекции единым блоком 92%, частоту послеоперационного кровотечения 2,4% и частоту интраоперационной перфорации 3,4%. Трехлетняя общая выживаемость составила 99,4%, а пятилетняя общая выживаемость — 95,8%. В целом, у трех пациентов наблюдался рецидив (один местный, два отдаленных метастаза), и один пациент умер от первичного рака. Многофакторный анализ выявил показатель индекса коморбидности Чарлсона ≥ 3 как единственный независимый предиктор сниженной общей выживаемости (коэффициент риска 4,26; 95% ДИ 1,60–11,38; $P = 0,004$). Полученные результаты показывают, что колоректальный ESD безопасен и эффективен у пожилых пациентов в возрасте ≥ 75 лет.

Что касается отдаленных результатов лечения у пациентов пожилого и старческого возраста, зафиксированных в исследовании Takahashi Y. et al. [96], ретроспективно обследовано 482 пациента с 501 ЭН, которым выполнена ESD. Пациентов старческого возраста было 157 человек. Среди всех наблюдаемых 51 из 53 (96,2 %) пациентов группы старческого возраста и 92 из 105 (87,6 %) людей более молодого возраста были включены в долгосрочный анализ. Отдаленными результатами, представляющими интерес, была опухоль-специфическая выживаемость и общие показатели выживаемости.

Никаких существенных различий между группами в отношении краткосрочных результатов не наблюдалось. Пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость в обеих группах составила 100 %, а пятилетняя общая

выживаемость составила 86,3 и 93,5 % соответственно ($p=0,026$). Ближайшие результаты после ESD были одинаковыми в обеих группах, и все пациенты также продемонстрировали благоприятные отдаленные результаты.

Данные другого исследования, под авторством Nishimura T. et al. [97], подтверждают, что ESD при ЭН у пациентов старше 80 лет безопасна. Случаи смерти, связанные с КРР, были предотвращены, и только сопутствующие заболевания представляют собой риски для неблагоприятного прогноза по общей выживаемости.

Таким образом, на сегодняшний день нет стандартизованного подхода в выборе метода эндоскопического удаления крупных LST толстой кишки. Трудности с применением малоинвазивных методов лечения связаны со сложностью визуальной оценки, а также с низкой эффективностью щипцовой биопсии [54]. Поэтому очень важно удалять LST единым блоком, поскольку только в этом случае можно получить полноценный препарат для качественного патоморфологического исследования. В этой связи более предпочтительным выглядит метод ESD для плоских ЭН более 20 мм. Для оптимального выбора метода лечения необходимо учитывать данные о локализации, макроскопическую картину, размер ЭН, возраст пациента, сопутствующие заболевания и иметь полное представление о возможных осложнениях после каждого метода. Оценивая в комплексе все полученные результаты обследования каждого пациента, необходимо выбрать оптимальный метод удаления латерально распространяющегося новообразования.

1.4. Сложности и осложнения при малоинвазивном эндоскопическом лечении

Методы эндоскопического удаления ЭН желудочно-кишечного тракта считаются малоинвазивными вследствие низкого риска возможных осложнений. Эндоскопическими методами лечения ЭН являются стандартная полипэктомия, EMR и ESD.

В стандартной полипэктомии на ножку ЭН накидывается петля, а затем прижигается электрокоагуляцией с использованием тока высокой частоты. Этот метод в основном используется при полиповидных новообразованиях. В методе EMR новообразование приподнимается путем местного введения жидкости, например, физиологического раствора, в подслизистую оболочку. Далее ЭН срезается электрокоагуляцией. При методе ESD опухоль приподнимается путем местной инъекции жидкости, такой как раствор гиалуроната натрия, в подслизистую оболочку вокруг новообразования, далее высокочастотным электроножом производят окаймляющий разрез слизистой оболочки и выполняют диссекцию в подслизистом слое.

Основными осложнениями для всех видов эндоскопического удаления являются кровотечение и перфорация. Интраоперационное кровотечение встречается относительно часто, и в большинстве случаев – вследствие пересечения мелких капиллярных сосудов, которые могут потребовать дополнительной коагуляции. По данным научных публикаций, риск кровотечения составляет более 10 %. В наблюдательном многоцентровом исследовании, в котором анализировались данные EMR для плоских ЭН размером более или равным 20 мм (средний размер: 35,5 мм) у 1172 пациентов, интраоперационное кровотечение наблюдалось у 133 (11,3 %) [121].

Очень важно распознавать признаки глубокого повреждения мышечного слоя или перфорацию. Эта такой симптом мишени в послеоперационной ране, выявляемый во время операции или сразу после выполнения резекции, если использовать Сиднейскую классификацию [29]. Если есть признаки перфорации, то есть и прямые показания к обязательному, профилактическому клипированию дефекта мышечного слоя. Для более крупных ятрогенных перфораций описаны эндоскопические методы лечения с эндоскопическим наложением швов или методом полипропиленовой петли и клипс с использованием двухканального или одноканального эндоскопа [61].

Профилактика кровотечения проводится с учетом локализации и размера раны. Если в области операции визуализируются крупные сосуды, то необходимо клипировать послеоперационную рану.

У метода ESD могут быть и серьезные ограничения. Так прецизионная работа в подслизистом слое при выполнении ESD существенно ограничивается степенью выраженности фиброза на этом уровне диссекции, порой фиброз делает вмешательство крайне затруднительным или невозможным. Makino T. et al. [90] создали трехступенную классификацию фибротических изменений в подслизистом слое: F0 — отсутствие фиброза (вид «сот» на всем протяжении); F1 — легкий фиброз; F2 — тяжелый фиброз (Рисунок 9).



Рисунок 9 - Степень фиброза подслизистого слоя. А) F0 — отсутствие фиброза; Б) F1 — легкий фиброз; В) F2 — тяжелый фиброз

Matsumoto A. C. et al. [111] в своей работе отмечают взаимосвязь между макроскопическим типом LST и степенью фиброза. В эту работу было включено 203 пациента с LST диаметром ≥ 20 мм. Получение отобранного для анализа материала было разделено на два временных периода: за первые 3,5 года работы был проанализирован опыт 79 диссекций, за следующие 3,5 года — еще 124. Авторами отмечено, что в первом временном периоде общие показатели en bloc резекции были следующими: поражения с фиброзом F0 — 33 из 38 случаев (86,8 %); поражения с фиброзом F1 — 28 из 35 случаев (80,0 %); и поражения с фиброзом F2 — 2 из 6 случаев (33,3 %) ($p = 0,03$). Во втором временном периоде общие показатели en bloc резекции были существенно лучшими: поражения с фиброзом F0 — 54 из 54 случаев (100 %); поражения с фиброзом F1 — 43 из 49

случаев (87,8 %); и поражения с фиброзом F2 – 14 из 21 случая (66,7 %) ($p = 0,0002$). Было констатировано, что увеличение опыта положительно сказывается на результатах вмешательств при фиброзе F0-1, однако для F2 частота полной резекции en bloc хоть и улучшилась, но разница в показателях оказалась статистически незначимой (с 33,3 до 66,7 %, $p = 0,14$), а частота перфорации оставалась высокой даже при выполнении ESD опытным эндоскопистом.

Из всех осложнений, связанных с эндоскопическим удалением LST, наиболее тяжелыми являются два — перфорация и кровотечение.

В соответствии с критериями Японского общества гастроэнтерологической эндоскопии (JGES), под перфорацией понимают сквозной дефект стенки, через который видна брюшная полость из просвета кишки [84]. Наличие свободного газа не всегда заметно при рентгенологическом исследовании. Сквозное же повреждение стенки прямой кишки ниже уровня тазовой брюшины формально классифицируется как пенетрация. Показатели перфорации, по данным разных источников [51, 64, 88, 98], связанные с EMR, pEMR и ESD, составили от 0,09 до 3,1 %, от 2,9 до 8,8 % и от 1,4 до 10,4 % соответственно.

Общий риск перфорации в значительной степени зависел от возраста пациента (у пожилых пациентов риски выше), сопутствующих заболеваний, размера новообразования, морфологии, расположения опухоли (при правосторонней локализации риск выше), выбора инструмента для вмешательства, применения электрокоагуляции и ее настроек, неадекватности отслоения подслизистого слоя при инъекции раствора, подслизистого фиброза, длительности вмешательства, размера ЭН и опыта эндоскописта.

В метаанализе, проведенном Russo P. et al. [99], было объединено 49 исследований. Интересно, что показатели радикальности резекции при диссекции и петлевой резекции ЭН были практически одинаковыми: EMR – 99,5 % [95 % ДИ: 98,6–100], ESD – 97,9 % [95 % ДИ: 96,1–99,2], тогда как выполнение ESD было связано со значительно более высоким риском перфорации: объединенная частота – 5,9 % [95 % ДИ: 4,3–7,9] в сравнении с EMR – 1,2 % [95 % ДИ: 0,5–2,3]. Кровотечение было значительно более частым при EMR – 9,6 % [95 % ДИ: 6,5–

13,2] в сравнении с ESD – 2,8 % [95 % ДИ: 1,9–4,0]. Рецидивы встречались в среднем у 5,5 % пациентов, и чаще в группе EMR – 12,6 % [95 % ДИ: 9,1–16,6), тогда как в группе ESD – «стандартные» 1,1 % [95 % ДИ: 0,3–2,5]. Тем не менее, все отмеченные случаи поддавались повторному эндоскопическому лечению – 87,7 % [95 % ДИ: 81,1–93,1]. Дополнительное хирургическое вмешательство потребовалось лишь в 2,7 % наблюдений.

По справедливому заключению Hong J. Y. et al. [123], кровотечение является наиболее распространенным осложнением эндоскопических резекционных вмешательств. Кровотечения, связанные с EMR и ESD, встречаются с частотой от 1-18 % и 0-15,6 % соответственно. Общая частота послеоперационных кровотечений в данном исследовании составила 7,4 %, что в целом соответствует данным, зафиксированным в других публикациях. На риск послеоперационных кровотечений могут влиять множество факторов: размер ЭН, морфологическое строение опухоли, ее локализация, сопутствующие заболевания пациента, степень коагулопатии. Кроме того, пофрагментная резекция может привести к повышенному риску кровотечения и перфорации из-за повторного применения электрического тока и недостаточной подслизистой инъекции в зоне вмешательства.

1.5. Риски местного рецидива аденом после эндоскопического удаления новообразований, и меры предотвращения их развития

Удаление ЭН единым блоком существенно (в разы) снижает частоту возможного развития местного рецидива [66, 93].

По мнению Kim H. H. et al. [120], среди 497 ретроспективно обследованных пациентов, которым была выполнена EMR по поводу LST, риск нерадикальности вмешательства при по фрагментарной резекции и резекции единым блоком ЭН \geq 30 мм был выше, чем при резекции единым блоком ЭН $<$ 30 мм (ОШ=2,688, 95 % ДИ: 1,036–6,993; ОШ=4,982, 95 % ДИ: 1,894–13,101). Риск кровотечения при резекции rEMR и EMR единым блоком при LST \geq 40 мм был выше, чем при

резекции единым блоком LST <40 мм (OR = 15,231, 95 % ДИ: 1,816–127,744; OR = 43,043, 95 % ДИ: 4,306–430,314).

В целом, удаление LST единым блоком с помощью петли возможно только при размере до 30 мм [60, 50], тогда как метод ESD позволяет выполнять удаление единым блоком ЭН более 100 мм [65]. Также описываются случаи полнослойных резекций при помощи специальных устройств [82].

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки является распространенным методом удаления любых, включая крупные, латерально распространяющиеся новообразования размером ≥ 20 мм [36, 42]. Это обусловлено тем, что при пофрагментном удалении остаются риски возможности неполного удаления, а также повышенной вероятности малигнизации ЭН такой величины и достаточно большой частоты рецидивов в долгосрочной перспективе [31, 75, 113, 128]. Было показано, что остаточная аденоматозная ткань имеет более высокую скорость роста в сравнении с первоначальной и способствует более высокой вероятности последующего развития КРР [66, 92, 93].

В метаанализе Wang N et al. [26] было включено 12 ретроспективных исследований с 1850 ЭН. Установлено что EMR имеет более короткое время операции на 53,6 минуты (95% ДИ: 51,3, 55,9, $P < 0,001$) и меньше случаев тяжелых послеоперационных осложнений, таких как перфорация и отсроченное кровотечение (ОШ = 0,40, 95% ДИ: 0,23, 0,71, $P < 0,001$). ESD имел более высокие показатели резекции en-bloc (ОШ = 0,15, 95% ДИ: 0,07, 0,30, $P < 0,001$) и резекции R0 (ОШ = 0,32, 95% ДИ: 0,16, 0,65, $P < 0,001$). Было обнаружено, что рецидивы после EMR значительно выше, чем после операции ESD (ОШ = 5,88, 95% ДИ: 2,15, 16,07, $P = 0,037$) Частота рецидивов была около 14–16% для EMR и около 1–2% для ESD. ESD может быть более подходящим для лечения злокачественных новообразований, несмотря на более высокие показатели тяжелых послеоперационных осложнений и более длительное время операции.

В метаанализе Belderbos TD et al. [91] Всего было включено 33 научных работ. Вероятность рецидива после EMR составил 15 % (95 % ДИ 12 % - 19 %). Риск рецидива был выше после резекции по частям (20 %; 95 % ДИ 16 % - 25 %),

чем после резекции единым блоком (3 %; 95 % ДИ 2 % - 5 %; $P < 0,0001$). В 15 исследованиях, в которых различали ранние и поздние рецидивы, 152/173 рецидива (88 %) произошли на ранних стадиях. В четырех исследованиях с последующим наблюдением через 3, 6 и ≥ 12 месяцев 19/25 (76 %) рецидивов были обнаружены через 3 месяца, увеличившись до 24 (96 %) через 6 месяцев. При многофакторном анализе только резекция по частям была связана с рецидивом. Локальный рецидив после EMR колоректальных поражений без ножки возникает в 3 % случаев резекции единым блоком и в 20 % случаев резекции по частям. Резекция по частям была единственным независимым фактором риска рецидива. Поскольку более 90 % рецидивов выявляются в течение полугода после EMR, установлено, что срок 6 месяцев является оптимальным начальным интервалом наблюдения.

В метаанализ, проведенный Ortiz A. M. et al. [66] и имеющий целью исследование частоты рецидивов ЭН, было включено 30 работ, объединивших в общей сложности результаты лечения 3404 пациентов. Частота рецидивов полипов после EMR составила 13,1 %. Частичная резекция была связана с более высокой частотой рецидивов по сравнению с резекцией единым блоком (ОШ 4,39, 95 % ДИ: 2,05-9,41; 14 исследований). Применение аргон-плазменной коагуляции краев резекции не повлияло на частоту рецидивов полипов (ОШ 1,23, 95 ДИ: 0,39-3,88). Исходя из полученных данных, авторы делают вывод, что частота рецидивов ЭН после EMR достаточно низкая, тем не менее, пофрагментная резекция ассоциирована с более высокой частотой рецидивов, в сравнении с резекцией единым блоком.

Komeda Y et al. [122] в исследование включено 4236 ЭН которые были удалены с помощью EMR или ESD, частота рецидивов при резекции по частям, была намного выше (39,7%), чем у тех, кто лечился с помощью резекции en bloc (2,0%). Пофрагментарная резекция, размер опухоли более 20 мм и наличие ворсинчатого типа были связаны с рецидивом колоректальной опухоли после эндоскопической резекции. Из этих трех факторов процедура поэтапной резекции была определена как независимый фактор риска рецидива. Колоректальные

опухоли, резецированные более чем на пять частей, были связаны с высоким риском рецидива, поскольку средний период от резекции до рецидива в этих случаях составлял приблизительно 3 месяца. Период до рецидива в случаях, резецированных более чем на 5 частей, был намного короче, чем в случаях, резецированных менее чем на 4 части ($3,8 \pm 1,9$ месяца против $7,9 \pm 5,0$ месяца, $P < 0,05$). Авторы отмечают, что после rEMR необходимо более тщательное наблюдение за пациентами.

Raju G. S. et al. [31] отметили влияние аргоноплазменной коагуляции (АПК) краев резекции на местный рецидив аденомы. Исследование включало 246 пациентов, у которых в большинстве случаев (77 %) ЭН локализовались в правой половине толстой кишки и удалялись методом rEMR в 70 % наблюдений. Авторы отметили более низкую частоту рецидивов аденомы после аргоноплазменной коагуляции краев после rEMR у пациентов с LST размером ≥ 20 мм, что требует дальнейшей проверки в рандомизированном контролируемом исследовании.

Что касается рецидивов после ESD, Yamada M. et al. [94] в своем исследовании, включавшем 423 ЭН, удаленных методом ESD, приводят следующие отдаленные клинические результаты: частота рецидивов ЭН и частота рецидивов рака за 3 года составили 2,9 % (95 % ДИ: 1,2–4,7) и 1,1 (95 % ДИ: 0–2,1) соответственно. Общая кумулятивная частота рецидивов ЭН и рецидивов рака за 5 лет составила 3,8 % (1,7–5,9) и 1,6 % (0,1–3,0) соответственно. Многофакторный анализ показал, что рецидив был связан с пофрагментной резекцией и глубокой инвазией опухоли в подслизистый слой. Полученные данные демонстрируют благоприятный долгосрочный прогноз при использовании ESD с удалением эпителиального новообразования единым блоком.

Приведенные исследования доказывают, что удаление ЭН единым блоком значительно снижает частоту развития рецидива независимо от метода удаления.

1.6. Заключение

Из представленного выше обзора литературы следует, что на сегодняшний день существуют сложности как в предоперационной диагностике эпителиальных новообразований, особенно для ЭН диаметром более 30 мм и с узловыми экзофитными компонентами на поверхности, так и в выборе оптимального метода их удаления. Существуют резкие разногласия между школами Востока и Запада как по обследованию, так и по лечению пациентов.

Стремительное развитие диагностических эндоскопических методик, в том числе дающих возможность повышения качества визуализации, позволяет проводить все более детальный осмотр всей поверхности ТК и таким образом выявлять и достаточно точно дифференцировать морфологическую принадлежность эпителиальных новообразований. Постепенное совершенствование методов оперативной эндоскопии, таких как ESD, открывает большие возможности для радикального лечения пациентов с ЭН толстой кишки таких типов, которые ранее являлись прямым показанием к более сложному хирургическому вмешательству. Однако необходимы дальнейшие проспективные сравнительные исследования, которые позволят определить точное место использования подслизистых резекций в клинической практике на основании непосредственных и отдаленных результатов лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие сведения

Тема научно-квалификационной работы была утверждена на заседании кафедры хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, выписка из протокола № 9 от 26.09.2024 года. Исследование одобрено на заседании Локально этическим комитетом от 07.11.2024г., Первого МГМУ имени Сеченова Российской Федерации (Сеченовский университет) выписка из протокола № 27-24

Отделение диагностической и лечебной эндоскопии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (заведующий отделением – к.м.н. П.В. Павлов) создано более 35 лет назад как структурное диагностическое подразделение одной из ведущих российских (тогда – советских) терапевтических клиник – Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко.

На текущий момент эндоскопическое отделение представляет собой самостоятельное структурное подразделение УКБ № 2, предоставляющие высокотехнологичную, ультрасовременную медицинскую помощь как пациентам клиник УКБ № 2 (Клиники пропедевтики внутренних болезней, возглавляемой академиком РАН, профессором, д.м.н. Ивашкиным В. Т., Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, возглавляемой профессором Царьковым П. В., клиники урологии им. И. М. Фронштейна и др.), так и пациентам, находящимся на амбулаторном обследовании и лечении в лечебно-диагностических отделениях Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

2.2. Методология проспективного клинического исследования

Одноцентровое проспективное, рандомизированное клиническое исследование. В исследование включаются все последовательно поступающие в Клинику колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2 пациенты с плоскими доброкачественными латерально распространяющимися эпителиальными новообразованиями (LST) толстой кишки диаметром более 20 и менее 70 мм. Все пациенты были информированы относительно характера болезни, цели и объема предполагаемого лечения и возможных побочных реакциях, и нежелательных явлениях. Каждый пациент подписал письменное согласие на добровольное участие в исследовании.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ:

- Возраст пациента 18 и более лет.
- Подписанное информированное добровольное согласие.
- Наличие доброкачественного (ранее гистологически верифицированного) эпителиального новообразования в толстой кишке размером от 20 до 70 мм.
- Новообразования с поверхностным ямочным рисунком III_L, III_S, IV, классификация Kudo.
- Отсутствие злокачественных новообразований в толстой кишке и других органах

КРИТЕРИИ НЕВКЛЮЧЕНИЯ:

- Плоские новообразования толстой кишки (LST) размером менее 20 мм или более 70 мм.
- Новообразования с подозрением на возможную sm-инвазию (pit pattern V) Kudo, а также типы новообразований I, II, II₀.
- Пациенты с новообразованиями типа LST NG-PD, LST-G NM.
- Пациенты, ранее перенесшие попытки эндоскопического удаления новообразований.

- Пациенты, потерянные для дальнейшего наблюдения.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ:

- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
- Невозможность выполнения эндоскопического удаления в запланированном объеме.

В лечебном учреждении в период с 01.01.2019 по 30.12.2022 года выполнено 12 340 первичных колоноскопий. У 6540 (52,9 %) выявлены ЭН. После обследования стационарное плановое лечение проходили 260 пациентов с 268 плоскими эпителиальными новообразованиями толстой кишки. На дооперационном этапе был проведен детальный анализ 268 ЭН, под критерии включения подходили 103 случая и для настоящего исследования были отобраны 96 случаев с ЭН толстой кишки. В 1-ю группу вошло 48 пациентов, которым была выполнена эндоскопическая резекция слизистой оболочки, во вторую - 48 пациентов – которым была выполнена эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (Рисунок 10).

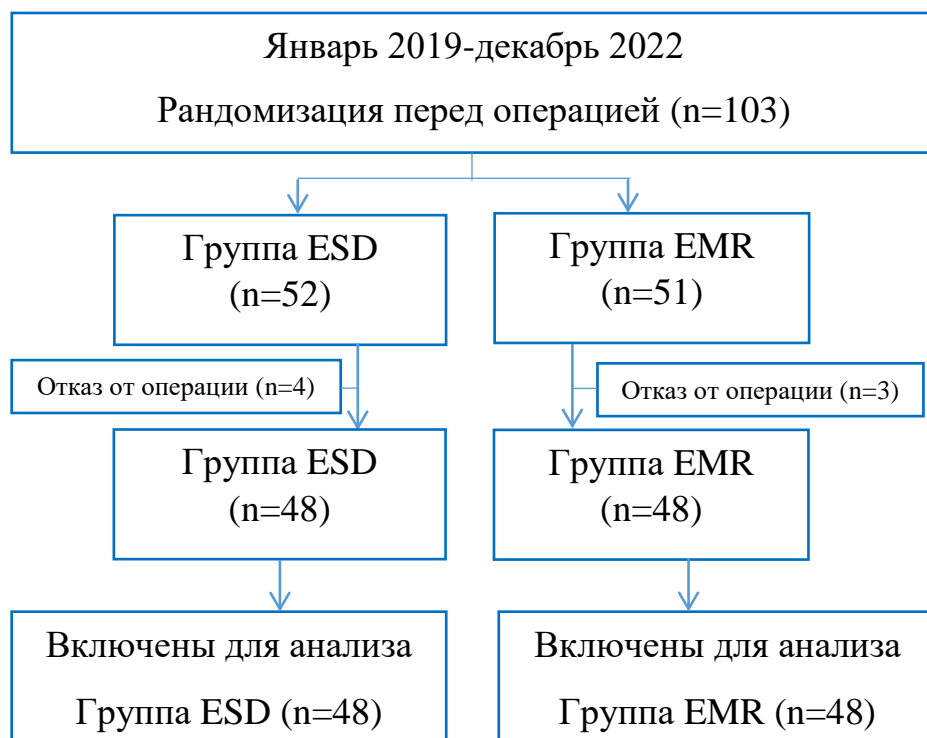


Рисунок 10 - Блок-схема пациентов, которые были включены в исследования

В исследование включены пациенты с плоскими доброкачественными латерально распространяющимися эпителиальными новообразованиями (LST) толстой кишки размером более 20 мм и 70 мм, последовательно поступающие в Клинику колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2, соответствующие критериям включения. Нижняя граница - 20 мм – убедительностью рекомендаций о радикальности удаления таких новообразований петлевым методом (EMR). Тогда как верхняя граница в 70 мм, обусловлена тем, что подобные новообразования чаще всего возможно удалить двумя или тремя фрагментами при помощи петли. Также известно, что чем больше размер ЭН, тем сложнее оценивать поверхностный ямочный рисунок, а, следовательно, повышается риск пропустить рак в аденоме.

В данное исследование мы сочли возможным включить только доброкачественные ЭН, поскольку считаем неэтичным рандомизировать пациентов с подозрением на озлокачествленную опухоль в группу EMR, где крупные ЭН могут быть удалены по фрагментарно, что, несомненно, приведет к ненужному риску прогрессирования рака.

2.3. Характеристика групп больных

В исследование вошли 96 пациентов в возрасте от 39 до 88 лет ($64,9 \pm 10,7$), прошедших диагностику и лечение в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2 с 01.01.2019 по 30.12.2022 года (Таблица 1). 35 (36,5 %) исследуемых – мужчины, 61 (63,5 %) – женщины. Распределение по возрасту было близко к нормальному. Новообразование в слепой кишке наблюдалось у 15 (15,6 %) пациентов, в восходящей ободочной кишке – у 22 (22,9 %) пациентов, в поперечной ободочной кишке – у 24 (25,0 %), в нисходящей ободочной кишке – 1 (1,0 %), в сигмовидной кишке – 8 (8,3 %) и в прямой кишке – у 26 (27,1 %) больных.

Таблица 1 — Распределение пациентов по возрасту и полу

Пол	Всего, чел.	Средний возраст, лет	Минимальный возраст, лет	Максимальный возраст, лет
Женщины	61	65,3	39	88
Мужчины	35	63,9	39	85
Всего	96	64,8	39	88

Распределение эпителиальных новообразований по локализации и типу представлено в Таблице 2.

Таблица 2 — Распределение ЭН ТК по локализации и типу (LST)

Отдел толстой кишки	LST G (H), n=74		LST NG-FE, n=22	
	Абс.	%	Абс.	%
Прямая кишка	12	12,5	2	2,1
Сигмовидная	6	6,3	2	2,1
Нисходящая	1	1	0	0
Поперечно-ободочная кишка	16	16,7	8	8,3
Восходящая кишка	15	15,6	7	7,3
Слепая кишка	12	12,5	3	3,1

Оценивались непосредственные и отдаленные результаты лечения. Полученные данные вносили и формировали таблицу, из истории болезни пациентов. Участвующие в исследовании согласно критериям пациенты данные вносились следующие данные: демографические (возраст, пол, и др.); интраоперационные (наличие интраоперационных осложнений кровотечения, перфорации, время оперативного вмешательства, фиброз и др.); послеоперационные (наличие послеоперационных осложнений, кровотечения, перфорации и др.) Результаты по рецидивам прослежены в отдаленном периоде.

Так же стоит, отметить, в процессе набора группы на диагностическом этапе у пациентов выявлены другие смежные патологические изменения. А

именно выявлена аденома в терминальном отделе подвздошной кишки, которое было удалено в один этап методом холодной петлевой резекции вместе с операцией [6]. У другого пациента выявлена атипичная форма микроскопического колита [139]. Еще у одного в период коронавирусной инфекции (COVID-19) потребовало стентирование толстой кишки, перед тем как выполнить удаление латерально распространяющейся опухоли [23]. А у еще одного пациента в сигмовидной кишке, визуализировано полиповидное новообразование, которое в последующем оказалось внутрислизистой истинной периневриомой [82].

2.4. Технические трудности для обоих методов удаления эпителиальных новообразований

Технические трудности для метода EMR:

- 1) Расположение ЭН в кишке, при котором технически невозможно выполнить доступ к опухоли в «прямой позиции» расположения колоноскопа.
- 2) Невозможность позиционирования петли для резекции на опухоли таким образом, чтобы получить необходимый отступ для захвата неизменной слизистой оболочки.
- 3) Большая сложность или невозможность контроля положения петли у проксимального края опухоли во время ее затягивания.

Технические трудности для метода ESD:

- 1) Расположение ЭН в кишке, таким образом, при котором невозможно достигнуть его краев в прямой позиции.
- 2) Смещение крупного лоскута слизистой оболочки с опухолью, приводящее к ухудшению визуализации и сокращению рабочего объема пространства.
- 3) Подведение эндоскопа к новообразованию перпендикулярно стенке кишки.
- 4) Малая степень лифтинга ЭН со слизистой оболочкой от мышечного слоя.

- 5) Выраженная перистальтика в процессе операции.
- 6) Экскурсия брюшной стенки при дыхании.

2.5. Методология проспективного рандомизированного исследования

Согласно ретроспективного анализа данных вмешательств при доброкачественных ЭН толстой кишки была сформирована гипотеза, для рассмотрения которой выполнено проспективное рандомизированное клиническое исследование.

Гипотеза исследования: выполнение ESD при удалении ЭН характеризуется более низкой частотой рецидивов, и более полноценной гистологической оценкой опухоли в сравнении EMR.

Удаление эпителиальных новообразований выполнялось только двумя методами. Оба метода эндоскопического лечения являются эффективными при ЭН толстой кишки. Достоинства и недостатки методов были освещены пациентам на этапе подписания согласия на исследования.

За первичную конечную точку исследования был принят местный рецидив новообразования. Рецидивом считали возникновение очагов аденоматозного роста на месте ранее выполненного удаления.

В качестве вторичных конечных точек исследования были выбраны:

1. Продолжительность оперативного вмешательства;
2. Характер и частота интраоперационных осложнений;
3. Время, потраченное на устранение интраоперационных осложнений;
4. Размер эпителиального новообразования;
5. Характер и частота послеоперационных осложнений;
6. Оценка подслизистого слоя при методе ESD;
7. Оценка результатов патоморфологического исследования;
8. Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения.

Оценивались следующие

алой крови из заднего прохода в раннем или позднем послеоперационном периоде: отсроченные кровотечения из заднего прохода, перфорации, а также возникновение постполипэктомического синдрома.

Под кровотечением из послеоперационной раны понимали появление колоноскопии фиксированным сгустком или продолжающимся кровотечением из раны.

Отсроченной перфорацией считали образовавшийся сквозной дефект стенки кишки, в месте выполнения эндоскопической резекции в срок до 72 часов.

Постполипэктомический синдромом считали возникновение локальной боли в зоне операции, с лейкоцитозом и повышением температуры тела.

2.6. Расчет объема выборки

Согласно данным научных публикации и проведённого нами ретроспективного исследования были получены сведения, что при выполнении эндоскопической резекции слизистой оболочки частота рецидивов составила 4,2-28,9% [3, 46, 66, 73, 118], при использовании метода эндоскопической мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое - 1-3,8% [34, 35, 73, 99]. Следовательно, для выполнения предполагаемой различия в частоте рецидивов в 19% при мощности исследования в 80% и ошибке 1-го рода в 5%, минимальный объём выборки составил 96 пациентов: по 48 пациентов в каждой группе (при условии не более 5% выбывших из исследования)

Техническое примечание:

Расчет по формуле:

$$n = f(\alpha/2, \beta) \times [p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2)] / (p_2 - p_1)^2$$

где n — процент «успеха» в контрольной и экспериментальной группах соответственно, и $p_1 p_2$

$$f(\alpha, \beta) = [\Phi^{-1}(\alpha) + \Phi^{-1}(\beta)]^2$$

Φ^{-1} — кумулятивная функция распределения стандартизированного нормального отклонения.

Поправка на кроссинговер на основе формулы: $n_{adj} = n \times 10\,000 / (100 - c_1 - c_2)^2$, где c_1 и c_2 представляют собой процент кроссовера в контрольной и экспериментальной группах соответственно [127].

2.7. Рандомизация

Пациенты согласно критериям включения распределялись в группы случайным образом системным методом при помощи программы «Random Allocation Software». В связи с этим, образованная выборка, составила 96 случаев и включала две группы пациентов. В первой группе будет выполнена эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR), в другой – эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (ESD). Вероятность распределения пациента в ту или иную группу составляет 50 %. Одинаковое количество пациентов в обеих группах (48/48). Использование программы для присвоения номеров пациентам происходит на стадии планирования исследования, а затем на стадии рандомизации. На первом этапе программа генерирует индивидуальный номер пациента (например, от 1 до 50). Пациенту будет присвоен индивидуальный регистрационный номер, который в дальнейшем будет указан на индивидуальной регистрационной карте пациента.

При выполнении анализа 96 пациентов, была получена частота рецидивов в группе EMR 18,8 % в течение первых 4 лет, что позволило достичь конечной точки исследования.

Удаление ЭН толстой кишки осуществлялось неизменными докторами.

2.8. Предоперационное обследование пациентов

Пациентам, в амбулаторных условиях выполнены все обследования по стандартному образцу, разработанному в клинике: лабораторные,

диагностические, общеклинические методы исследования. Особое внимание уделялось оценке показателей свертываемости крови: АЧТВ, ПТИ, МНО, фибриноген.

План обследования пациента при подготовке к эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR) и эндоскопической мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое (ESD):

1. ОАК (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты).
2. Коагулограмма (свертываемость крови).
3. Группа крови.
4. Анализы крови на сифилис (RW), ВИЧ, гепатит В (HBS), гепатит С (HCV).
5. Электрокардиограмма.
6. Колоноскопия.
7. Предварительное гистологическое заключение по ранее выполненной щипцовой биопсии.

При выполнении колоноскопии важными показателями считали локализацию опухоли, ее размер и макроскопический тип поверхностного ямочного рисунка. Проведение пальцевого исследования прямой кишки при данной локализации опухоли позволяло определить ее подвижность и плотность. Так же при локализации опухоли в прямой кишке выполняли МРТ органов малого таза. Перед оформлением стационарного лечения выполнен осмотр терапевта, а так же обзорная рентгенография органов грудной клетки или КТ, в рамках стандартного предоперационного обследования. Перед планируемой операцией пациент консультировался врачом-анестезиологом.

Локализация и размер ЭН определялись на основании эндоскопической визуализации при колоноскопии. Так же рассматривались и данные исследований: УЗИ, КТ органов брюшной полости и МРТ органов малого таза при расположении опухоли в прямой кишке.

Для более точной локализации эндоскопическое описание ЭН в восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишках распределяли на проксимальную, среднюю и дистальную трети. В прямой кишке

локализация определяется расстоянием от края анального сфинктера в сантиметрах.

Необходимо отметить, что абсолютно достоверными ориентирами в толстой кишке могут служить только илеоцекальная область и анальный сфинктер и (при наличии) устье червеобразного отростка. Для оценки локализации ЭН применяется ряд методик, комплексное использование которых позволяет в большинстве случаев точно определить локализацию в кишке. Ориентиры для определения точной локализации эпителиальных новообразований — это пальпаторное определение расположения дистального конца видеокolonоскопа через переднюю брюшную стенку, учитывая гаустрацию и складчатость кишки, а также метод оптической трансиллюминации.

Мы отметили:

1) достоверность определения расположения колоноскопа пальпаторно через брюшную стенку при выраженном спаечном процессе снижается;

2) результаты применения метода оптической трансиллюминации непостоянны: в ряде случаев регистрируются ложноположительные и ложноотрицательные результаты);

3) ненадежный учет анатомических ориентиров (физиологические анатомические изгибы могут быть не выражены; при выраженном отеке слизистой оболочки форма циркулярных складок может быть изменена; при удлинении отделов количество гаустр может быть увеличено).

2.9. Характеристика отделов толстой кишки

Проксимальной границей прямой кишки служит складка Хаустона, расположенная на расстоянии 15-16 см от края ануса. Дистально прямая кишка примыкает к анальному каналу. Необходимо признать, что при колоноскопии установление стенки (передняя, задняя и др.) может быть затруднено. Здесь может помочь введение в просвет кишки умеренного количества воды через

дополнительный канал. Учитывая положение пациента и локализацию скопления воды можно довольно точно определить локализацию ЭН.

В сигмовидной кишке циркулярные складки небольшие, тонкие и вдаются в просвет, имея полулунную форму. Сигмовидная кишка содержит около 13 гаустр, но в ряде случаев отмечается удлинение кишки и численность гаустр в таком случае соответственно увеличивается.

Складки нисходящей кишки хорошо визуализируются, полностью циркулярно окружают просвет, напоминают треугольник с округленными углами и слегка выпуклыми сторонами. Данный отдел кишки содержит 6-8 гаустр.

Еще в качестве дополнительного ориентира может служить синеватое темное пятно, обусловленное тесным прилеганием к толстой кишке селезенки или печени — в зависимости от изгиба - селезеночного или печеночного. Селезеночный изгиб выглядит более заостренным или куполообразным.

Складки поперечно-ободочной кишки высокие, формируют равносторонний треугольник. Здесь насчитывается ориентировочно 22-24 гаустры.

Восходящая кишка короткая и доступна осмотру на всем протяжении, просвет ее имеет форму треугольника с острыми углами, складки высокие, плотные. Содержит 8-10 гаустр.

Купол слепой кишки имел округлую форму со сдвигивающимися складками в виде «гусиной лапки», образуя около 90 % наблюдений, трехугольное поле, с устьем червеобразного отростка.

У 27 пациентов (28,1 %), включенных в исследование, ЭН локализовались в поперечно-ободочной кишке, у 25 (26 %) в восходящей кишке; в прямой кишке 17 (17,7 %), в слепой кишке 16 (16,6 %), в сигмовидной кишке 10 (10,4 %), в нисходящей 1 (1 %).

Определение размеров ЭН производилось при помощи бранш биопсионных щипцов, раскрывающихся на 7 мм. Вторым дополнительным методом определения размера является дистальный колпачок, наружный диаметр которого составлял 15 мм, а внутренний — 12 мм. Медианный размер удаленных ЭН

составил 34,0 (25,0-50,0) мм (медиана, квартиль 1, квартиль 3) (минимальный - 20 мм; максимальный -70 мм).

Для эндоскопической характеристики ЭН использовали классификации поверхностного ямочного рисунка Kudo [43] и Парижскую классификацию [135], а также классификации NICE [106], JNET [54].

2.10. Оборудование и инструментальное оснащение

В 2016 году был произведен капитальный ремонт отделения с перепланировкой и расширением лечебно-диагностических площадей, с выделением комфортабельной зоны ожидания для пациентов, а так же палаты пробуждения. В тоже время отделение было укомплектовано новейшим эндоскопическим оборудованием: Olympus, Pentax, УЗ-блоком Hitachi-Aloka Noblus, устройствами электро- и аргон-плазменной коагуляции ERBE 300D и ESG-300 Olympus, а также шкафами для эндоскопов, моечными машинами Medivators, консолями Dräger (Германия).

Всем включенным пациентам, на предоперационном этапе проводилась видеокколоноскопия с осмотром всех отделов толстой кишки. В 94 случаях из 96 (97,9 %) дополнительно осмотрен терминальный отдел подвздошной тонкой кишки около 10-20 см.

В случае, выполнения колоноскопии в другой клинике и предоставлялись подробно написанный протокол и видео исследования, а также результат морфологического исследования, и эти результаты подходили под критерии включения, пациент включался в исследование и проходил процесс рандомизации по методу удаления.

Если же данные, представленные из других учреждений, были недостаточными или некорректными, выполнялось повторное исследование в условиях эндоскопического отделения УКБ № 2. Колоноскопию начинали «классически» - в положении «на левом боку», при необходимости

переворачивали на спину или на правый бок. Стол для пациента располагался справа от эндоскопической стойки и врача.

Колоноскопия выполнялась по методу, предложенному Н. Kashida — ротационным введением видеоэндоскопа. Принцип метода основан на сосбаривании сигмовидной кишки на эндоскопе за счет поступательно-вращательного движения аппарата с ротацией по часовой стрелке. В тех случаях, когда сигмовидная кишка имела избыточную подвижность, а также если вследствие спаечного процесса в брюшной полости затруднительно было избежать формирования петель, оказывали давление рукой на переднюю брюшную стенку. Основной осмотр толстой кишки выполняли приизвлечения видеоэндоскопа. При необходимости кишечное содержимое, пену и промывные воды аспирировали в начале проведения эндоскопа, отмывали слизистую оболочку водоструйной помпой, с добавлением Симетикона, в разведении (1:5-10) [10].

Видеоколоноскопию проводили при помощи видеоэндоскопических систем Pentax-EPK i7010 (Япония) с колоноскопами (EC 38i10L, EC 38i10F2) и педиатрическими колоноскопами (EC-2990Li, EC 3490TLi), а так же EVIS III Olympus (Япония), с колоноскопами (CF – H190L, CF –HQ190L, CF – H180L), Водяные помпы AFU-100 Olympus(Япония), Endomate pump-01 (Россия), EIP2 (Германия). Электрохирургический блок ERBE 300D (Германия), ESG-300 Olympus (Япония). Инсуффлятор углекислого газа UCR Olympus (Япония).

В последние годы особое внимание уделяют эффективности инсуффляции углекислого газа во время эндоскопических исследований и при операциях. В научных исследованиях отмечается, что дискомфорт пациента значительно ниже в группе, где использовали диоксид углерода — вероятно, из-за его более быстрого поглощения из просвета кишки, чем воздуха. Появляется все больше доказательств того, что инсуффляция углекислым газом уменьшает боль у пациента и риск пневмоперитонеума в случае перфорации, а также появления абдоминальных жалоб [140].

Лабораторные исследования (заведующая лабораторией ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова УКБ № 2 Кашаканова Н. М.) подсчет элементов крови и содержания гемоглобина крови с помощью аппарата МЕК-6400 (Япония). Также проводилось исследование биохимических значений крови: уровень белка, щелочной фосфатазы, прямого и непрямого билирубина, креатинина, аминотрансфераз — на аппарате Olympus AU-400.

Рентгенологические исследования выполнялись в отделении лучевой диагностики, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова УКБ № 2, заведующий отделением лучевой диагностики — Михаил Викторович Фельдшеров.

Для опеределения распространённости опухоли, выявления регионарного и отдаленного метастазирования, а также для определения сопутствующих заболеваний, выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием рентген-контрастным неионным препаратом [9,10]. Исследования проводили на мультиспиральном компьютерном томографе Aquilion One 640 Toshiba (Япония) и магнитно-резонансном томографе SIGNA Architect компании GE (США) с индукцией магнитного поля 3 Тесла.

Ультразвуковые исследования выполняли в отделении ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова УКБ № 2, заведующая отделением — кандидат медицинских наук М. В. Татаркина.

УЗИ органов брюшной полости пациенты проходили на ультразвуковых аппаратах Siemens Acuson S2000 (Германия) и Samsung HS-60 (Корея) Исследование проводили на пустой желудок. Оценивали состояние всех доступных сканированию органов брюшной полости, выявляли наличие увеличенных лимфатических узлов по ходу крупных кровеносных сосудов.

Патоморфологическое исследование выполняли в лаборатории электронной микроскопии и иммуногистохимии централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра ФГАОУ ВО Первый

МГМУ им. И. М. Сеченова (зав. лабораторией – доктор медицинских наук, профессор Тертычный А. С.)

После извлечения, резецированный участок слизистой оболочки с опухолью без излишнего растяжения фиксировали иглками за края к плотной подложке (пенопластовой пластине) с сантиметровой шкалой. Если препарат был фрагментирован в результате частичной резекции или разрыва при извлечении из анального отверстия, предпринимались попытки его реконструкции. Независимо от успеха данного действия, каждый фрагмент описанным выше образом фиксировался на подложке. Эндоскопист должен максимально точно отобразить препарат, чтобы свести к минимуму разницу между образцом и клиническим (визуальным) изображением и обеспечить возможность более точно оценить размер опухоли. После фиксации на подложке препарат фотографируют, подписывают и укладывают в контейнер с 10 % нейтральным формалином на 12-24 часа для закрепления формы.

При морфологическом исследовании оценивали целостность лоскута опухоли, вид и размер опухоли, наличие и ширину резецированной слизистой оболочки по периферии. Фиксированный препарат исследовали тотально на серийных параллельных срезах толщиной 2-3 мм.

После предварительной обработки материала осуществлялась по общепринятой методике. Полученный гистологический материал обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы Leica ASP200, заливали в парафин. Далее срезы окрашивали гематоксилином и эозином. [9,10]. При необходимости проводили ИГХ-исследование с антителами к Десмину (клон DE-R-11 фирмы Leica), CD34 (клон QBEnd/10 фирмы Leica), Подопланину (клон D2-40 фирмы Leica) и к Хромогранину А (клон 5H7 фирмы Leica) на автоматическом иммуногистостейнере Leica BOND III (Германия) по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем.

Гистологический тип опухоли и степень дисплазии определяли в соответствии с классификацией опухолей желудочно-кишечного тракта ВОЗ (2019) [12, 133, 141]. Малигнизацию аденомы определяли при наличии структур

аденокарциномы с инвазией в подслизистый слой с оценкой глубины и ширины инвазивного компонента опухоли, измеряемых в мкм по классификации Ueno H. et al. [119]. Оценку краев резекции проводили в соответствии с рекомендациями ESGE.

Горизонтальный край резекции расценивался как позитивный, если расстояние от опухоли до края резекции слизистой оболочки составляло не менее 1 мм. Вертикальный край резекции оценивался, расценивался как позитивный, если расстояние от инвазивных структур опухоли до края резекции было не менее 1 мм. Опухоль считалась радикально удаленной (R0), если была удалена единым блоком (без фрагментации) с неативными краями резекции. [10]

Проводилось фотографирование макропрепарата, и на полученной фотографии проводили разметку, согласно которой маркировались срезы препарата и кассеты, в которые они помещались. Это позволило проводить дальнейшее сопоставление обнаруженных при гистологическом исследовании изменений с их локализацией на макропрепарате, где и были в дальнейшем выполнены соответствующие маркировки очагов новообразования.

После получения гистологических препаратов они подвергались сканированию в системе Aperio AT2 производства Leica Biosystems (США). Полученные цифровые изображения использовали для проведения измерений и получения микрофотографий, а также, в отдельных случаях, проводилась компьютерная сшивка цифровых фрагментов для получения полного изображения удаленного препарата на всем протяжении с последующим получением и распечаткой его гистологической структуры (Рисунок 11).

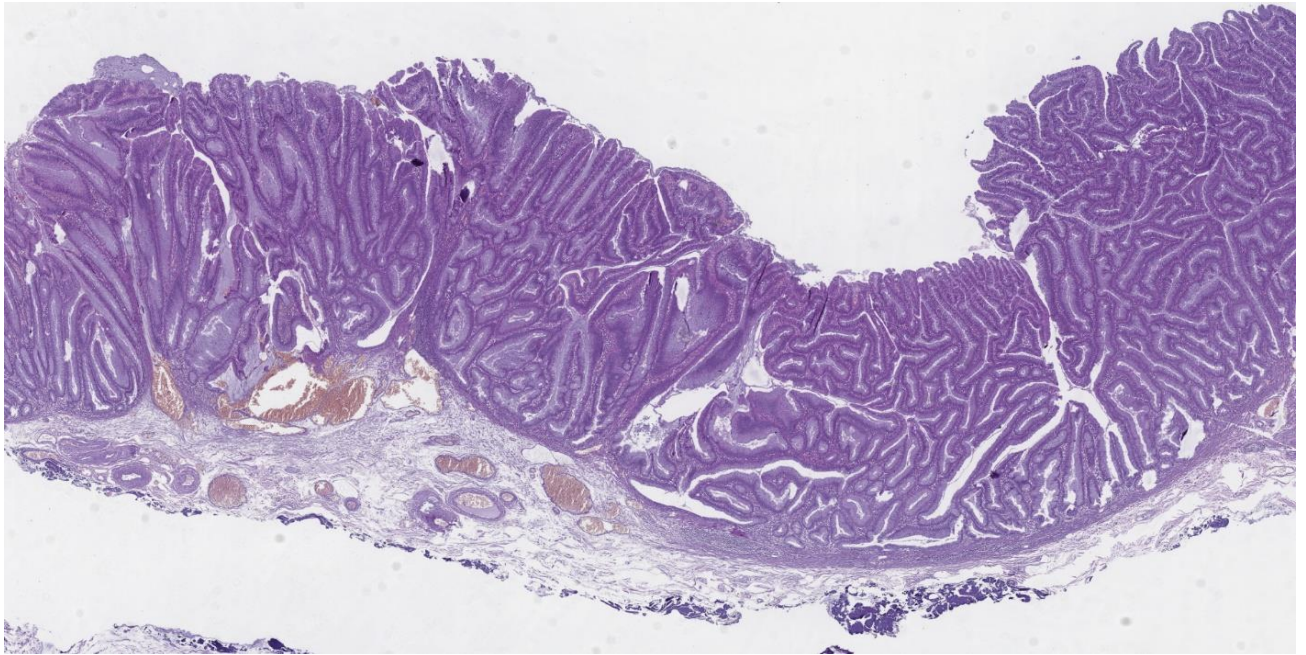


Рисунок 11 - Препарат тубуло-ворсинчатой аденомы

Микропрепарат резецированной опухоли демонстрирует ветвящиеся, местами тесно расположенные участки аденомы, формирующей тубулярные и ворсинчатые структуры. Основания желез расположены на мышечной пластинке слизистой оболочки и не выходят за пределы собственной пластинки (отсутствие признаков инвазивного роста в подслизистый слой). В подслизистом слое определяются расширенные и полнокровные сосуды. Вертикальный край резекции с очагами коагуляции не содержит ткани опухоли. В крае препарата определяется участок слизистой оболочки обычного гистологического строения, что свидетельствует в пользу непораженного латерального края резекции (Рисунок 12). Окраска гематоксилин-эозин, увеличение х60.

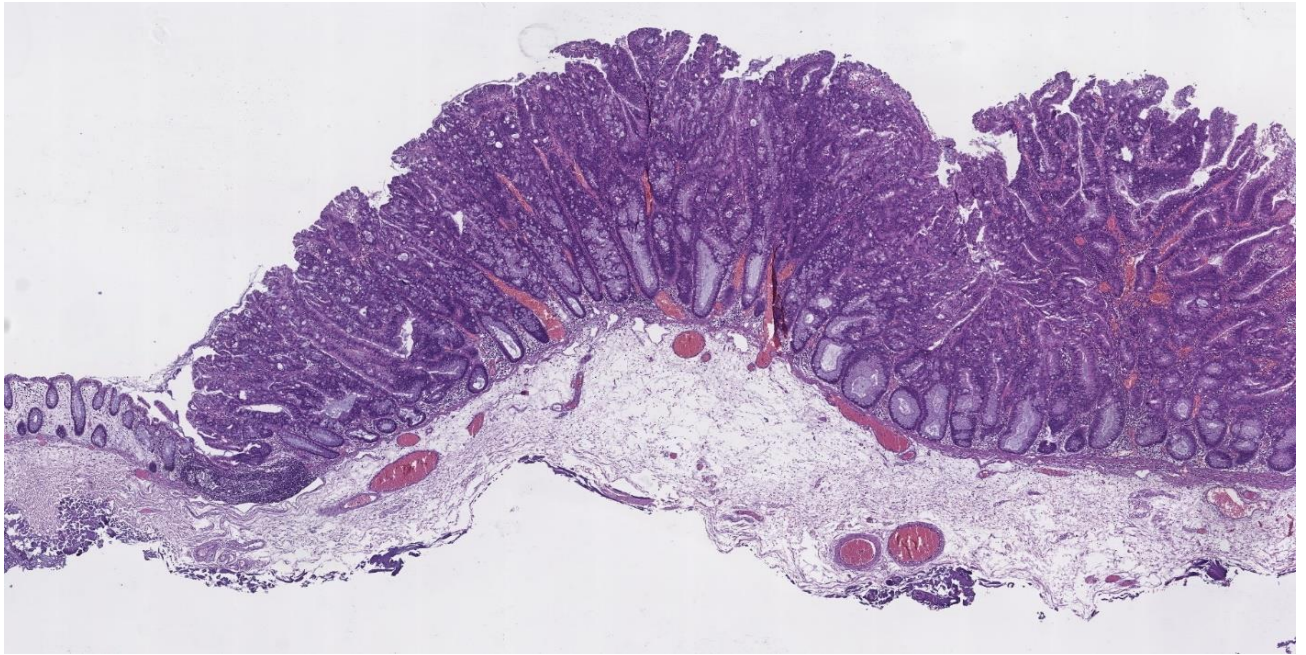


Рисунок 12 - Гистологическая картина резецированной тубуло-ворсинчатой аденомы. Края резекции без признаков опухолевого роста. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение х60

2.11. Инструментарий

Эндоскопическая полипэктомическая петля (Olympus, Япония; Boston Scientific, США; Wilson instrument, Китай) (фото 4 А; Б; С), используется для удаления новообразований методом EMR, а также для извлечения из просвета кишки новообразований диаметром от 20 до 30 мм. Стоит отметить, что в зависимости от локализации эпителиальных новообразований, а также типа новообразования нужно подбирать как форму (к прим. округлая, овальная, гексагональная), так и жесткость петли (Рисунок 13).

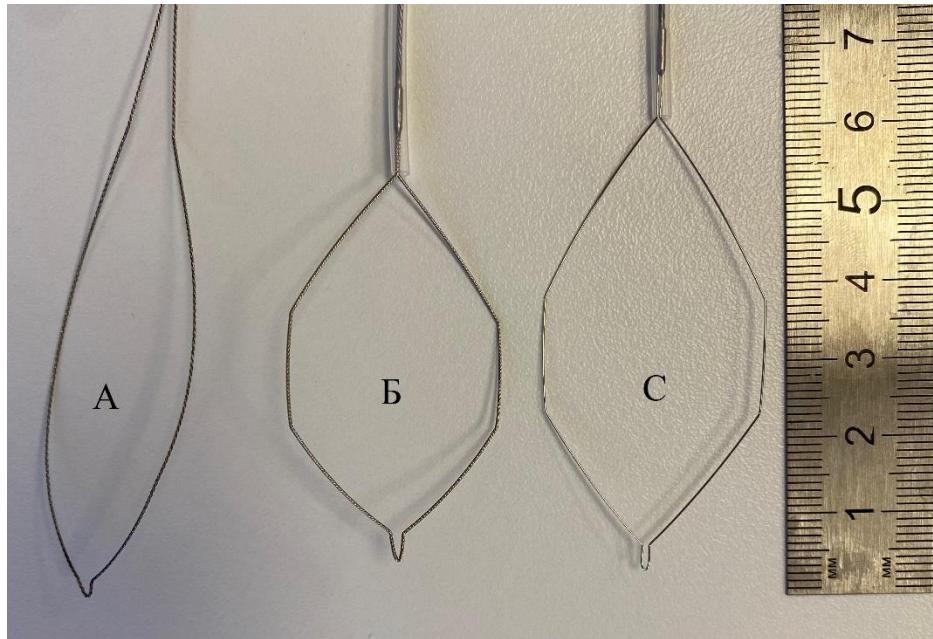


Рисунок 13 – Формы эндоскопических петель: А — овальная петля 30 мм; Б — гексагональная петля 20 мм; С — гексагональная петля — 25 мм

Электроножи Dual Knife Olympus (Япония)/ Нож I-тип или Q-тип, O-тип Finemedix (Korea). В рутинной клинической практике – в зависимости от ситуации могут быть использованы все типы ножей — для выполнения мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое. В случае выраженного фиброза и в завершении диссекции использовали нож с изолирующей керамической головкой, обеспечивая наибольшую безопасность работы.

Иньектор (Olympus, Япония; Boston Scientific, США) применяется для создания временного скопления жидкости (раствора гиалуроновой кислоты, гелофузина, или физиологического раствора, предварительно окрашенного 3 % индигокармином) под эпителиальным новообразованием толстой кишки в подслизистом слое на всех этапах EMR и ESD.

Коаграспер, Coagrasper (Olympus, Япония; FD-411QR, FD-411UR) — коагуляционные щипцы для горячей биопсии и остановки кровотечений. Применяются для проведения профилактического гемостаза и остановки кровотечения из сосуда. Прецизионно браншами инструмента захватывается сосуд и в режиме коагуляции его заваривают и пересекают (Рисунок 14, А, Б, В).

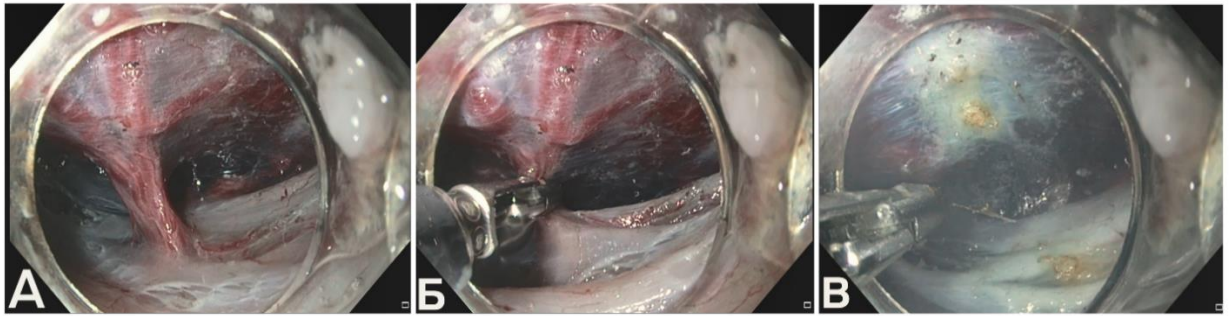


Рисунок 14 - Эндоскопическая картина обработки сосудистого пучка: А — выделение сосуда в подслизистом слое; Б — захват щипцами у основания; В — пересечение в режиме коагуляция/резания

Дистальный колпачок производства Finemedix (Korea) (Рисунок 15 Б). Устанавливается на дистальный конец видеоэндоскопа с целью создания рабочего пространства с сохранением визуализации препарлируемых тканей, также позволяет прижимать краем кровоточащий сосуд при остановке кровотечения. Также в работе использовались дистальные колпачки производства Fujifilm (Япония) DH-28GR; 29GR; 30GR (Рисунок 15, А, Б) с конически зауженной дистальной частью. В ряде случаев (например, при выраженном фиброзе) более удобны для выполнения диссекции — так как легче позиционируются в истонченном подслизистом слое, что положительно сказывается на продолжительности процесса диссекции.



Рисунок 15 – Формы дистальных колпачков: А — зауженный дистальный колпачок; Б — прямой дистальный колпачок

Гемостатические эндоскопические клипсы (Olympus, Япония; Endo Stars, Россия) применялись для профилактики кровотечения после выполнения эндоскопических операций, укрытия участков повреждения мышечной стенки прилежащей слизистой оболочки, закрытия послеоперационных ран слизистой оболочки, ушивания сквозных перфораций стенки, клипирования крупных сосудов после коагуляции. Также клипсы используют для интраоперационной тракции обширных лоскутов слизистой оболочки с новообразованием, фиксируя его край к противоположной стенке, создавая тем самым пространство для выполнения вмешательства, сокращая его продолжительность (Рисунок 16).

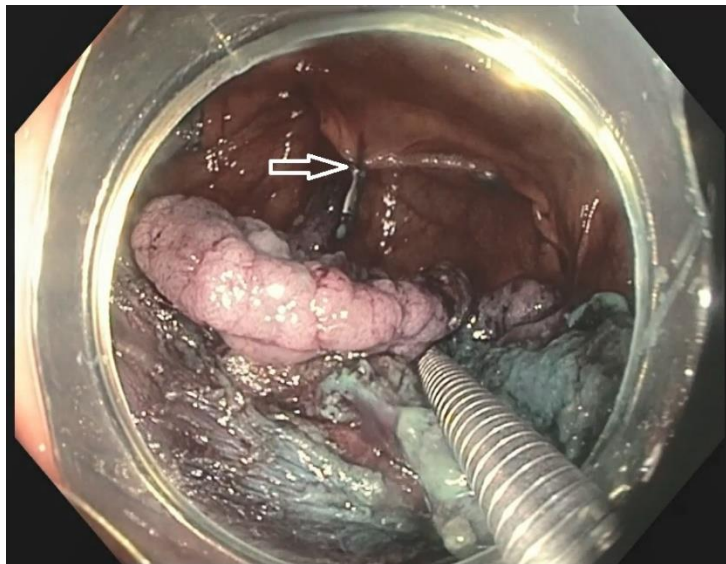


Рисунок 16 - Эндоскопическая картина тракции опухоли клипсой в слепой кишке

2.12. Подготовка пациентов к плановому эндоскопическому лечению эпителиальных новообразований толстой кишки

Одним из Важнейших факторов успешного выполнения операции является качественная подготовка толстой кишки к вмешательству. Кроме того, это ключевой инструмент предотвращения нежелательных последствий, таких как перитонит после перфорации стенки в ходе вмешательства на толстой кишке. В зависимости от времени планирования операции пациентам рекомендовалась одноэтапная или двухэтапная схема подготовки.

При поступлении пациента в стационар обязательно проводится подготовка к очистке толстой кишки. Она включает в себя диету, строго запрещающую пероральный прием активированного угля и препаратов железа, антикоагулянтов – за 3 суток до эндоскопической процедуры. Также исключаем любую пищу растительного происхождения: овощи и фрукты, салаты, и бобовые, рис, хлеб с зернами, но к разрешенным продуктам относим мясо и рыбу, колбасу, макароны, печенье, тосты. Также запрещаются ярко окрашенные жидкости: например, вишневый и томатный соки, кофе. Разрешено: процеженный куриный бульон, прозрачные соки без мякоти (например, яблочный), зеленый чай, освежающие напитки, молоко и жидкие кисломолочные продукты. Если пациент страдает запорами, то ему необходимо в течение недели до предполагаемой даты операции принимать слабительные препараты, отслеживая регулярность стула.

Накануне исследования (за 24 часа): в течение всего дня без ограничения разрешено: процеженный куриный бульон (не жирный), прозрачные соки без мякоти (например, яблочный), зеленый чай, освежающие напитки, молоко и жидкие кисломолочные продукты. Далее пациент переходит к основному этапу подготовки к толстой кишки - слабительными препаратами.

ОДНОЭТАПНАЯ СХЕМА ПОДГОТОВКИ:

Одноэтапную подготовку проходили 11 из 96 (11,4 %) пациентов, достигнув удовлетворительного и хорошего уровня подготовки. Схема включала в себя прием препаратов Мовипреп или Пикопреп в день исследования. Пациент постепенно принимает всю порцию препарата и в последний стакан воды добавляет 15-20 мл симетикона (Эспумизан, Боботик, Сабсимплекс). При этом пациенту необходимо отслеживать цвет, консистенцию и прозрачность стула. С каждым следующим актом дефекации выходящие массы должны светлеть — от мутных, кашицеобразных масс до прозрачной жидкости желто-зеленого цвета.

ДВУХЭТАПНАЯ СХЕМА ПОДГОТОВКИ:

Основная часть пациентов исследуемой группы (85 из 96, 88,5 %) готовилась по двухэтапной схеме, достигнув хорошего и отличного уровня подготовки.

1 способ. Препарат Мовипреп. Вечером накануне исследования (в 19:00) содержимое саше А растворяют с содержимым саше Б в 1 литре кипяченой воды комнатной температуры, перемешивают 2-3 минуты и выпивают, запивая 4-5 стаканами воды или прозрачной жидкости (вода, негазированные безалкогольные напитки, зеленый чай, фруктовый сок без мякоти). Утром в день исследования прием содержимого саше А и Б повторяют (начать за 5 часов до процедуры, закончить не позже, чем за 3 часа до процедуры), запивая не менее чем 3 стаканами (250 мл) воды или прозрачной жидкости, добавив в эти 750 мл воды 15-20 мл симетикона (Эспумизан, Боботик, Сабсимплекс).

2 способ. Препарат Пикопреп. Вечером накануне исследования (в 19:00) содержимое первого пакетика растворяют в 150 мл кипяченой воды комнатной температуры, перемешивают 2-3 минуты и выпивают, запивая 5 стаканами воды или прозрачной жидкости (вода, негазированные безалкогольные напитки, зеленый чай, фруктовый сок без мякоти). Утром в день исследования прием повторяют, начиная за 5 часов до процедуры и заканчивая не позже, чем за 3 часа до процедуры. Содержимое второго пакетика растворяют в 150 мл кипяченой воды комнатной температуры. Перемешивают 2-3 минуты и выпивают, запивая 3 стаканами воды или прозрачной жидкости (вода, негазированные безалкогольные напитки, зеленый чай, фруктовый сок без мякоти). В последний стакан воды добавить 15-20 мл симетикона (Эспумизан, Боботик, Сабсимплекс).

По завершении подготовительных мероприятий, в ходе проведения видеоэндоскопа оценивали качество подготовки ТК. Эффективность подготовки оценивает врач-эндоскопист непосредственно во время исследования, используя шкалу Бостон [30]. Согласно шкале, каждый из трех сегментов толстой кишки (правый сегмент, включающий слепую и восходящую кишку; средний, включающий поперечно-ободочную кишку с печеночным и селезеночным изгибами, и левый, включающий нисходящую, сигмовидную и прямую кишку)

оценивают в баллах от 0 до 3, характеризующих качество подготовки этого сегмента кишки к исследованию.

После оценки каждого сегмента общая оценка подготовки кишки складывается из суммы баллов всех трех сегментов. Таким образом, общий балл качества подготовки кишки может варьировать в пределах от 0 до 9. Минимальная сумма баллов соответствовала неподготовленной кишке/плохой подготовке толстой кишки (от 0 до 5 баллов). Эффективной подготовкой толстой кишки считалась подготовка, равная или более 6 баллов (при условии, что на каждый из сегментов приходится не менее 2 баллов). Подготовка, равная 5 и менее баллов, считалась неуспешной.

По результатам осмотра перед предполагаемой операцией выносятся заключение: если по каким-то причинам сумма баллов оценки толстой кишки оказывалась менее 6, такие пациенты не допускались к операции, так как недостаточная визуализация в процессе операции может привести к риску возможного осложнения.

2.13. Анестезиологическое пособие

Анестезиологическое пособие и его вид при эндоскопических операциях определялись в зависимости от нескольких факторов:

1. Длительность предполагаемого вмешательства.
2. Локализация новообразования.
3. Размеры новообразования.
4. Соматический статус и возраст пациента.

Наиболее распространенный вид при подобных видах вмешательства анестезии – это внутривенная на основе пропофола, с дополнительным применением различных видов анальгетиков. В начале вмешательства вводилась индукционная доза от 1 до 2 мг/кг, далее либо болюсное дробное введение препарата (20-40 мг), либо постоянная инфузия в дозе 4-12 мг/кг/ч, в зависимости от продолжительности анестезии. В качестве анальгетиков применяются НПВС

(кетопрофен, кеторолак), редко ненаркотические анальгетики (трамадол) или их сочетание.

При некоторых особенно длительных эндоскопических вмешательствах на прямой кишке (около 3-4 часов) применялась субарахноидальная анестезия с седацией пропофолом или препаратами бензодиазепинового ряда (мидазолам).

Наиболее редко применяемым видом анестезии является общая комбинированная анестезия с миоплегией и искусственная вентиляция легких.

2.14. Статистический анализ

Полученные данные были обработаны и проанализированы с помощью электронных таблиц программы Excel для Windows. Таблицы были перенесены в программы IBM SPSS Statistics 26.0 и Statistica 8.0, буквенные данные изменялись на численные для удобства подсчёта. Данные были проверены на нормальность графическим методом, нормально распределенные данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение, а также с использованием критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Данные, распределенные по закону отличного от нормального, представлены в виде 25 % и 75 % квартилей, медианы. Показатели были оценены на наличие различий и взаимосвязи. Для оценки статистической значимости различий при сравнении результатов между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни, между тремя группами - критерий Краскела-Уоллиса ANOVA и медианный тест. Категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера и теста Хи-квадрат. Наличие и силу корреляционной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена с построением прогностической модели методом парной линейной регрессии. Для анализа факторов риска, влияющих на исход, применяли ROC-анализ, расчет относительного риска и логистическую регрессию, оценку диагностической эффективности методов исследования путем оценки площади под ROC-кривой. Для графического анализа времени возникновения рецидивов произвели построение кривой Каплан-Майера.

Для определения соотношения удельного веса факторов, влияющих на наличие рецидива, использовали факторный анализ. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

ГЛАВА 3. ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА УДАЛЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

3.1. Обзор двух методик удаления эпителиальных новообразований толстой кишки

Техника эндоскопической по фрагментарной резекции слизистой оболочки (pEMR) может применяться для больших плоских ЭН (> 2 см) и подразумевает отсечение опухоли несколькими частями и их извлечение в один или несколько этапов. В разных странах преобладают разные рекомендации — в странах Запада допускают данный метод удаления, а, согласно японским рекомендациям, метод удаления pEMR допустим не для всех плоских ЭН. При удалении новообразований типа LST-G (смешанного) сначала следует резецировать большой узел (≥ 1 см) единым блоком, а затем удалить оставшиеся части ЭН. Во время этого процесса необходимо контролировать количество фрагментов опухоли, что крайне затруднительно при большом их количестве. Следовательно, финальное морфологическое заключение может быть ошибочным. Кроме того, большее количество резецированных образцов может быть связано с более высоким риском остатка тканей, а значит - местных рецидивов и возможной прогрессии заболевания. После таких резекций необходим более частый повторный осмотр пациента [93].

ESD позволяет выполнить вмешательство с наиболее высокой вероятностью получения препарата единым блоком, при этом не имея ограничений по размеру или локализации ЭН, что позволяет провести детальную гистологическую оценку как самого новообразования, так и точно оценить вертикальный и горизонтальный край резекции. Многие исследования отмечают техническую сложность ESD в толстой кишке. Было выявлено, что степень сложности диссекции связана с такими факторами, как: локализация опухоли в подвижном отделе кишки (сигмовидная или поперечная ободочная кишка), расположение ЭН

на складке или изгибе, гигантская опухоль ($\geq 4-5$ см), а также ЭН формирующиеся на фоне рубца – остаточные или рецидивные [77, 114, 132].

3.2. Техника выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки органа желудочно-кишечного тракта (EMR) — это метод удаления предраковых эпителиальных новообразований и ранних форм рака с помощью эндоскопической петли, подключенной к электрохирургическому блоку. Перед введением эндоскопа на его дистальную часть надевается прозрачный колпачок — для лучшей визуализации операционного поля, поддержания края тканевого лоскута, контроля кровоточащего сосуда. С целью более четкой визуализации границы ЭН используется узкий спектр света или дополнительный метод витального окрашивания (хромоскопия). Первым по биопсионному каналу проводился иньектор, по которому в подслизистый слой под эпителиальным новообразованием вводится один из растворов – Волювен, Венофундин, ГЭК 6 %, NaCl 0,9 % с добавлением индигокармина (1:5000), в количестве, достаточном для лифтинга новообразования со слизистой оболочкой. В случае необходимости инъекции повторялись. Приподнимая новообразование и, тем самым, отслаивая его от подлежащей мышцы, создается гидравлическая «подушка», минимизирующая термическое воздействие электрического тока на мышечный слой толстой кишки, предотвращая полнослойную перфорацию.

Следующим этапом по биопсионному каналу эндоскопа проводится электрокоагуляционная петля, размером превышающая диаметр новообразования. Петля накрывает новообразование с захватом неизменной слизистой оболочки, отступая на 2-3 (или более) мм от его краёв, прижимается к слизистой оболочке и постепенно затягивается, обеспечивая максимально плотный захват. Чередую режимы резания и коагуляции (в смешанном режиме тока), врач выполняет отсечение фрагмента слизистой оболочки с опухолью. Основные этапы операции представлены на рисунках 17,18.

Основные настройки электрохирургических блоков, используемые в нашей работе (для EMR) следующие: ERBE VIO 300D режимы EndoCut Q Effect 3 и/или SwiftCoag - 40 Вт; Olympus ESG-300: Pulsed Cut Slow - 30 Вт., Forced Coag 2 -30 Вт — резания и коагуляции. Только в тех случаях, когда резекция единым блоком невозможна, врач выполняет резекцию по частям (pEMR) стараясь разделить новообразование на как можно меньшее число фрагментов.

Мелкие фрагменты тканей собираются с помощью ловушки, закрепленной на коннекторе биопсионного канала, крупные - извлекаются вместе с эндоскопом. Количество экземпляров в обязательном порядке должно было быть зарегистрировано. После выполнения резекции внимательно осматриваются края дефекта слизистой оболочки, оценивая радикальность резекции.

Если в крае визуализируется остаточная ткань, то, исходя из ее размеров, эндоскопист повторяет резекцию остаточного фрагмента в пределах неизменной слизистой оболочки. После этого повторно производится осмотр краев и дна раны на предмет наличия возможного повреждения мышечного слоя (перфорации). Одновременно оценивали наличие сосудов в дне пострезекционного дефекта, и, при наличии, производили их термодеструкцию коагуляционными щипцами Coagrasper (FD-411QR, FD-411UR) или щипцами для горячей биопсии в режиме Soft Coag 30 Вт. Послеоперационная рана отмывалась и осматривалась на возможное повреждение мышечного слоя или излишней коагуляции. В последующем – определяли пострезекционную глубину повреждения стенки толстой кишки согласно Сиднейской классификации, представленной в Таблице 3 [51]. При подозрении на повреждение мышечного слоя согласно классификации, тип 3,4 и 5, эти зоны подвергались необходимому клипированию при помощи металлических клипс, для профилактики отсроченной перфорации. А возможно и полное закрытие послеоперационной раны на слизистой оболочке при необходимости. Использовали клипсы производителей фирм: Olympus Long Clip: НХ-610-090L, НХ-610-135L (Япония) или ECO-CLIP Endo Stars (Россия).

Таблица 3 — Сиднейская классификация: оценка глубины повреждения стенки толстой кишки после эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR)

Тип	Описание	Тактика
Тип 0	Нормальный дефект, видны голубые волокна подслизистого слоя	Не клипировать
Тип 1	Виден неповрежденный мышечный слой	Не клипировать
Тип 2	Очаговое нарушение подслизистого слоя с подозрением на повреждение	Использовать краситель, хромоскопия
	или с невозможностью интерпретации	Клипировать
Тип 3	Мышечный слой поврежден, симптом «мишени» в препарате или послеоперационной ране	Клипировать
Тип 4	Отверстие с белым коагуляционным кольцом, без контаминации	Клипировать
Тип 5	Отверстие с белым коагуляционным кольцом, с контаминацией	Клипировать Хирургия

Этапы эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR) представлены на Рисунке 17 (А, Б, В, Г).

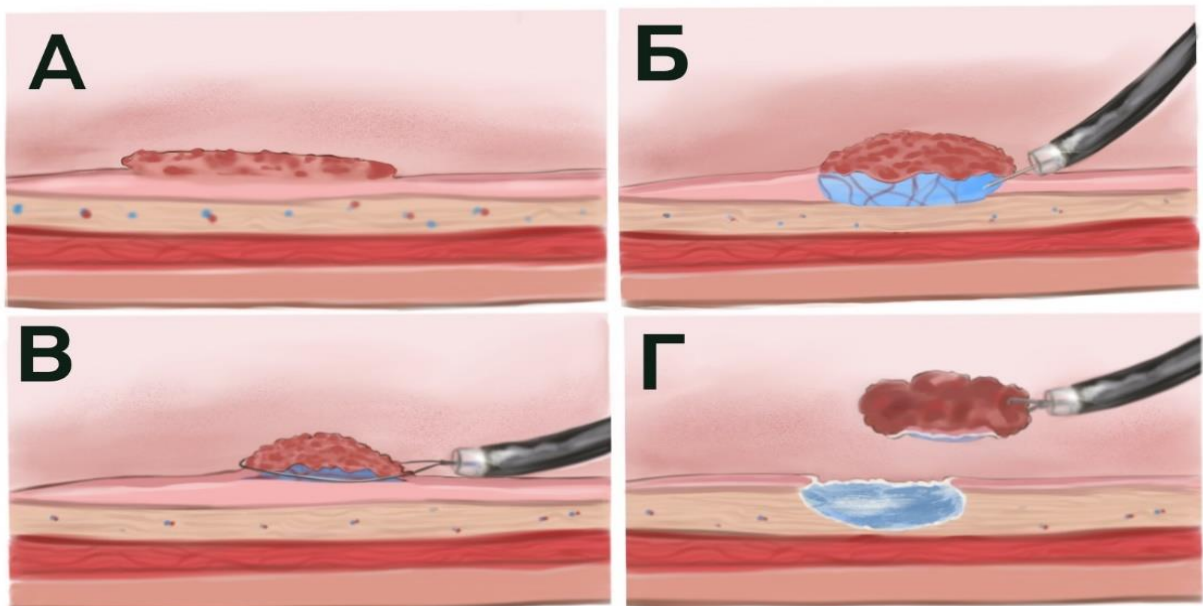


Рисунок 17 — Эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR): А — новообразование толстой кишки; Б — формирование лифтинга в подслизистом слое; В — установка петли у края опухоли; Г — удаление лоскута опухоли

После операции опухоль удаляется, крепится краями к плотному основанию, растягивается при помощи канцелярских игл и погружается в

резервуар с раствором 10 % нейтрального формалина для патоморфологического исследования.

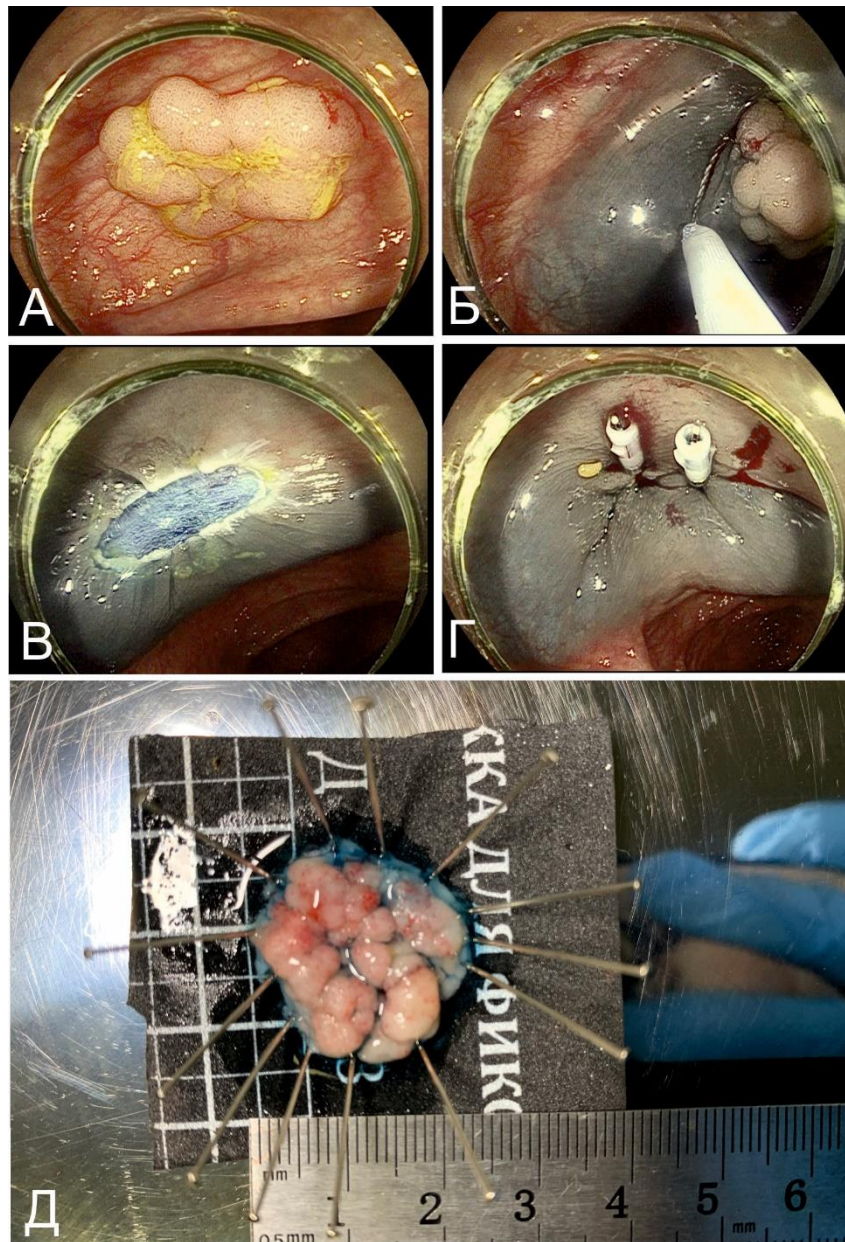


Рисунок 18 - Плоское новообразование восходящей кишки (LST-G) удаление единым блоком, EMR: А — плоское новообразование LST-G; Б — установка петли у края ЭН; В — послеоперационный раневой дефект слизистой оболочки; Г — закрытие раны клипсами; Д — извлечение опухоли и закрепление к плотной поверхности

Продолжительность вмешательства определяли от начала инъекции в подслизистый слой до завершения резекции. Полная резекция (R0) была

подтверждена, если латеральный и вертикальный края были свободны от опухолевых клеток.

Этапы удаления эпителиального новообразования петлевым методом резекции слизистой оболочки в восходящей ободочной кишке, LST-G методом EMR представлены на Рисунке 18 (А, Б, В, Г, Д).

3.3. Техника выполнения эндоскопической мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое

Эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (ESD) — эффективный, но технически сложный и связанный с относительно более высоким риском осложнений метод удаления эпителиальных новообразований органов пищеварительного тракта, включая толстую кишку. При выполнении ESD также обязательно используется прозрачный колпачок на дистальном конце эндоскопа. Аналогично EMR выполняется инъекция в подслизистый слой коллоидных (предпочтительно) и кристаллоидных растворов (Волювен, Венофундин, ГЭК 6 %, гиалуронат натрия, физиологический раствор NaCl 0,9 %, с добавлением индигокармина (1:5000) (Рисунок 19, А, Б).

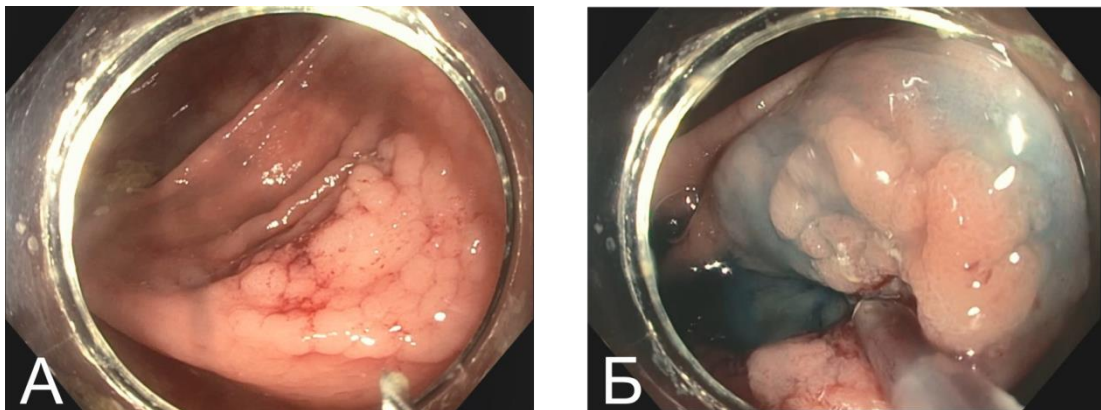


Рисунок 19 - Этапы ESD: А — выбор точки для инъекции; Б — инъекция в подслизистый слой

Добавление красителя в раствор для инъекции помогает в визуализации элементов подслизистого слоя. Также не происходит окрашивания слизистой оболочки и мышечного слоя, что облегчает ориентацию во время проведения

вмешательства. Окрашенный раствор вводят в подслизистый слой под эпителиальное новообразование в таком количестве, чтобы новообразование значительно приподнялось (Рисунок 20, А).

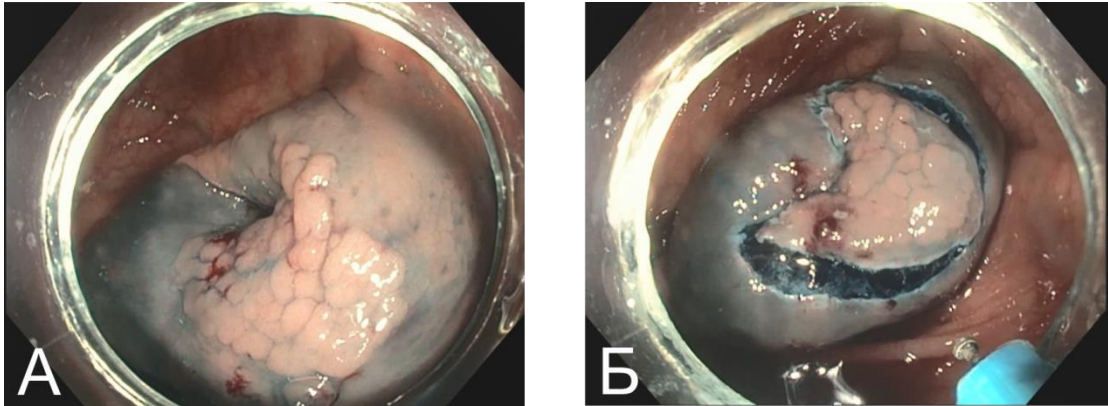


Рисунок 20 - Этапы ESD: А — состояние после отслаивания; Б — выполнен окаймляющий разрез вокруг LST при помощи Finemedix i-типе

Следующим этапом по биопсионному каналу проводится нож I-тип Finemedix (Korea) или Dual Knife Olympus (Япония). Рассечение слизистой оболочки выполняется в режиме резания работы электрокоагулятора, отступая от края эпителиального новообразования 5-10 мм или более (Рисунок 20, Б), в зависимости от ситуации. Основные настройки электрохирургических блоков, используемые в нашей работе (для ESD) следующие: ERBI 300D: EndoCut I и SwiftCoag Effect 3 45 Вт; Olympus ESG-300 с PulseCut Slow 2 - 40 Вт, Forced/SoftCoag 2 - 40 Вт— резания и коагуляции. Выполняется окаймляющий разрез вокруг новообразования или U-образный у дистального края новообразования, если предполагается удаление с формированием тоннеля в подслизистом слое. Следующим этапом выполняется непосредственно диссекция в подслизистом слое.

После выполнения иницирующего разреза слизистой оболочки режущий кончик ножа вводится в подслизистый слой, где и происходит постепенное продвижение в его глубину за счет пересечения волокон и сосудов подслизистого слоя с постепенным формированием лоскута слизистой оболочки. Основные этапы ESD представлены на Рисунке 21 (А, Б).

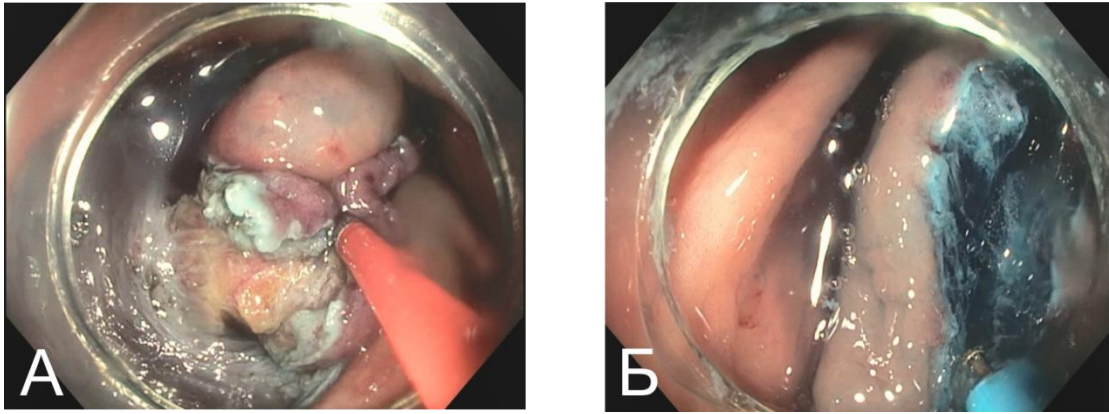


Рисунок 21 - Этапы ESD: А — определение необходимости трaкции; Б — выделение краев

Нож позиционируется на минимальном (не вызывающем повреждения) расстоянии от мышечного слоя, параллельно или под небольшим углом к нему. Введение дистальной части эндоскопа с колпачком под лоскут отсепарированной ткани приподнимает его и обеспечивает натяжение подслизистого слоя, что облегчает рассечение волокон (диссекцию). Таким образом, создание лоскута слизистой оболочки является одним из самых важных этапов ESD. Наличие фиброза подслизистого слоя или выраженной сосудистой сети часто затрудняет процесс диссекции, увеличивая продолжительность операции и риск развития осложнений. При визуализации крупных сосудов, аналогично лапароскопическому вмешательству – выполняется коагуляция сосуда «горячими щипцами» с его последующим пересечением.

Подслизистый фиброз является важным фактором, влияющим на техническую сложность и длительность диссекции. Наличие фиброза обуславливает потерю прозрачности подслизистого слоя и сужение пространства для маневра ножом между слизистой оболочкой и мышцей. Кроме того, наличие подслизистого фиброза плохо предсказуемо и часто обнаруживается только интраоперационно (Рисунок 22, А, Б).

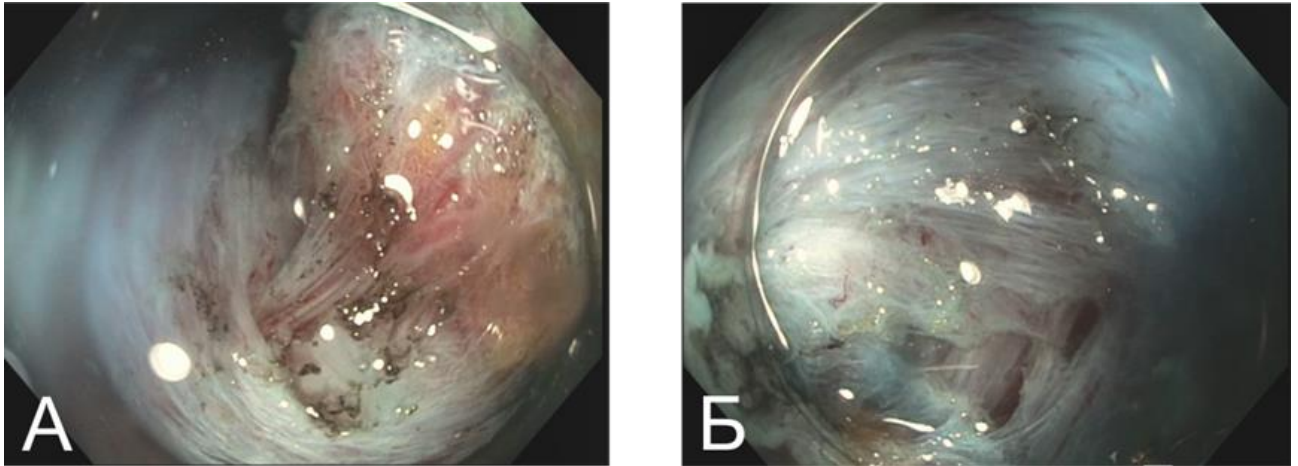


Рисунок 22 - Этапы ESD: А — фиброз под основанием LST в подслизистом слое;
Б — микроперфорации мышечной стенки слепой кишки

В случаях подслизистого фиброза следует максимально тщательно выполнять процесс рассечения подслизистого слоя, так как риск перфорации в таких случаях выше среднего значения. Дополнительное регулярное введение раствора увеличивает расстояние между слизистой оболочкой и мышечным слоем и повышает безопасность подслизистой диссекции. Короткие ножи с игольчатой режущей частью и функцией подачи жидкости в подслизистый слой, таких типов, как Dual Knife Olympus (Япония) / Нож I-тип Finemedix (Korea), более эффективны, так как позволяют повторять подслизистую инъекцию без длительной смены инструмента на инъекционную иглу и обратно. Также, когда есть сложности с доступом к операционному полю, стоит использовать различные методы тракции лоскута - используя клипсы или другие инструменты. Также не стоит забывать о силе гравитации — смена положения пациента на операционном столе может значительно облегчить работу оперирующего эндоскописта, вызывая провисание отсепарированной ткани в ту или иную сторону.

Зная и применяя все тонкости хода операции, новообразование можно удалить единым блоком с окружающей слизистой оболочкой. После окончания диссекции - послеоперационный дефект слизистой оболочки проверяется на наличие перфорации и потенциальных источников кровотечения. Крупные сосудистые пучки профилактически коагулируются, дефекты стенки ушиваются клипсами (Рисунок 23, А, Б).

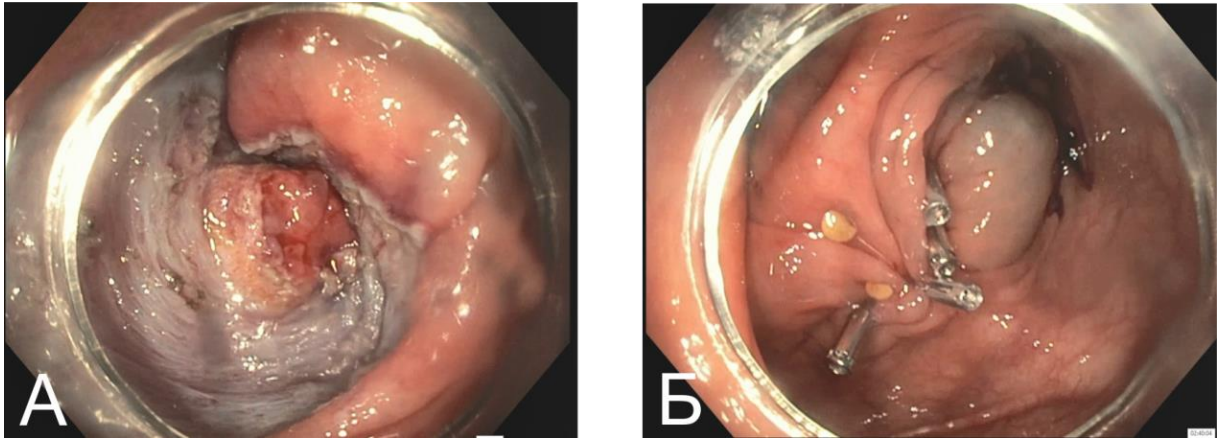


Рисунок 23 - Процесс ESD: А — послеоперационная рана (мышечный слой); Б — закрытие послеоперационного дефекта мышечной стенки

После извлечения из пациента - операционный материал растягивается и фиксируется на подложке (Рисунок 24).

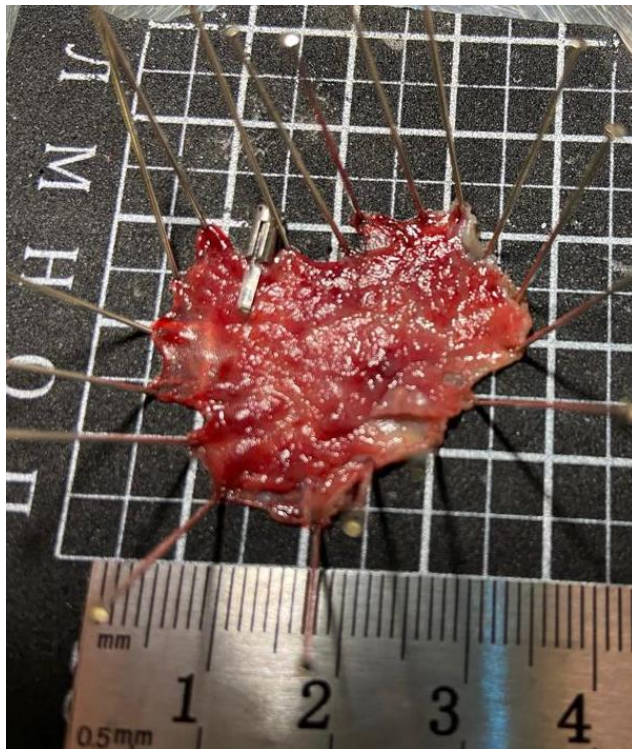


Рисунок 24 - Препарат, удаленный методом ESD единым блоком; оставленная клипса на лоскутке после тракции; препарат растянут и зафиксирован

Основные этапы эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ESD) показаны на Рисунке 25 (А, Б, В, Г, Д, Е).

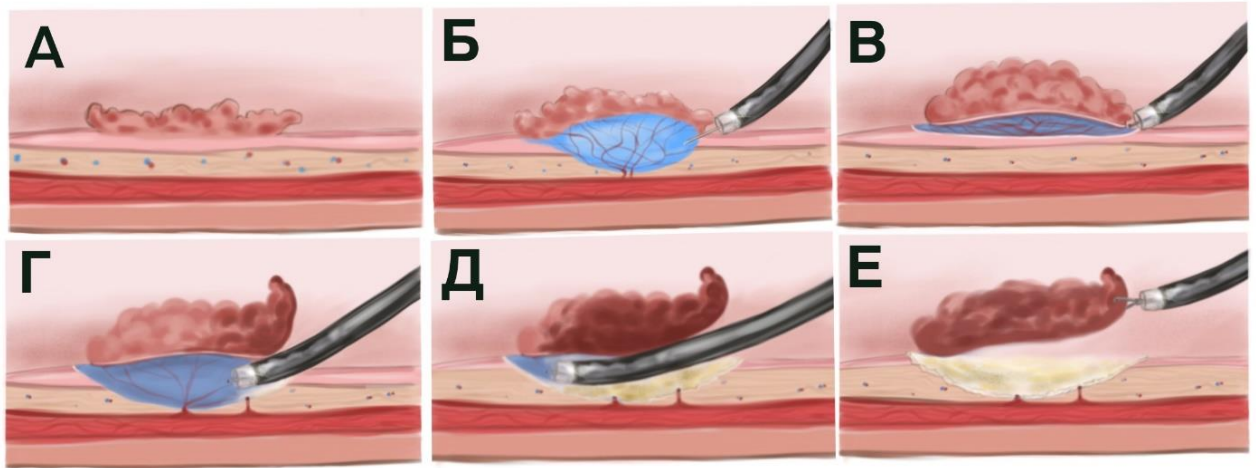


Рисунок 25 – Этапы эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ESD): А — опухоль толстой кишки; Б — создание пространства между ЭН и подслизистым слоем с помощью инъекции раствора; В — надрез слизистой оболочки и края эпителиального новообразования; Г — вход в подслизистый слой; Д — процесс диссекции; Е — удаление лоскута опухоли

3.4. Определение осложнений

Послеоперационным кровотечением считали обильную гематокезию со снижением гемоглобина более чем на 2 г/дл, в том числе с необходимостью переливания крови и требующую дополнительного эндоскопического гемостаза.

Перфорацией считалось эндоскопическое обнаружение мезентериального жира в ране или визуализацию брюшной полости, или «симптома мишени» (травмированный мышечный слой) в послеоперационной ране, выявленную во время операции, или наличие свободного газа на обзорной рентгенографии или компьютерной томографии в послеоперационном периоде.

3.5. Профилактика осложнений

Осмотр послеоперационной раны — это важный завершающий этап операции. При выявлении полностенной перфорации необходимо срочно выполнить эндоскопическое ушивание дефекта методом клипирования. Даже если визуализировано только частичное повреждение мышечной оболочки,

существует высокий риск отсроченной перфорации. Выявление повреждения мышечного слоя по типу «симптома мишени» в зоне послеоперационного дефекта также является показанием к обязательному профилактическому клипированию.

Профилактика кровотечения проводится с учетом локализации и размера раны. Если в области операции визуализируются крупные сосуды, врач принимает решение о необходимости клипирования.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

4.1. Непосредственные результаты эндоскопической резекции слизистой оболочки толстой кишки

В группу EMR вошли 48 пациентов с эпителиальными новообразованиями диаметром 20 и более миллиметров, оперированных в нашем стационаре. Среди них - женщин 29 (60,4%), мужчин - 18 (39,6%). Средний возраст пациентов составил $64,9 \pm 10,7$ лет. Медианный размер ЭН для всех методов петлевой резекции составил 29 (23-40) мм. Медианный диаметр новообразования, удаленного методом EMR единым блоком, был значимо меньше и равнялся 24 (20-26) мм ($p=0,002$), для пофрагментной rEMR — 35 (25-50) мм. Данные о локализации удаляемых ЭН представлены в Таблице 4.

Таблица 4 — Распределение частоты удаления EMR и rEMR в зависимости от локализации по отделам толстой кишки

Локализация новообразования в отделе толстой кишки	EMR (n=15)		rEMR (n=33)		Общее кол-во (n=48)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
слепая	2	13,3	5	15,2	7	14,5	0,760
восходящая	3	20,0	11	33,3	14	29,1	
поперечно-ободочная	6	40,0	9	27,3	15	31,2	
нисходящая	0	0	1	3,0	1	2,0	
сигмовидная	1	6,7	4	12,1	5	10,4	
прямая	3	20,0	3	9,1	6	12,5	
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)							

Больше всего эпителиальных новообразований удалено в правой половине толстой кишки, их количество составило 36 (75,0%) со следующим распределением по отделам: в слепой – 7 (14,5%), в восходящей - 14 (29,1%), в

поперечной - 15 (31,2%), в нисходящей - 1 (2%), в сигмовидной - 5 (10,4%), в прямой - 6 (12,5%). Данные, представленные в Таблице 5, показывают, что больше всего выявлено и удалено эпителиальных новообразований гранулярного (LST-G) типа 35 (72,9 %). Негранулярного типа (LST-NG) — 13 (27,1 %).

Единым блоком удалось удалить 15 ЭН (31,2 %) и пофрагментно - 33 ЭН (68,7 %).

Таблица 5 - Распределение результатов удаления (EMR/pEMR) в зависимости от типа LST

Тип LST	EMR (n=15)	pEMR (n=33)	p
LST-G - абс. (%)	10 (20,8)	25 (52,0)	0,509
LST-NG - абс. (%)	5 (10,4)	8 (16,6)	
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05)			

Процесс удаления ЭН методом EMR начинался с оценки возможности удаления единым блоком. На дооперационном этапе 30 из 48 (62,5 %) случаев были расценены как возможные для en-bloc удаления, но возможность ограничивалась диаметром петли.

Техническая сложность отмечалась в 21/48 (43,7%) случаях, а в подгруппах EMR, в группе единым блоком в 3/15 (6,2%) и в группе по фрагментарной резекции в 18/33 (37,5%)

Рассмотрим технические сложности при удалении EMR en-bloc и развитии интраоперационной перфорации толстой кишки в качестве клинического примера.

Пациент Б., 55 лет, находился на стационарном лечении в УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова.

При скрининговой колоноскопии, выполненной на амбулаторном этапе, выявлено эпителиальное новообразование в восходящей кишке. Размером новообразования оценен в 1 см. Выполнена щипцовая биопсия. Полученное

гистологическое заключение: тубулярная аденома восходящей кишки с низкой степенью дисплазии.

При выполнении колоноскопии в нашем отделении под тотальной внутривенной анестезией было отмечено, что в восходящей кишке, ближе к печеночному изгибу, определяется ЭН тип 0-IIa по Парижской классификации, соответствует LST-G гомогенного типа, размером до 25 мм с поверхностным ямочным рисунком III по Kudo. В сигмовидной кишке визуализированы множественные дивертикулы до 5 мм в диаметре, без признаков воспаления.

Запланирована эндоскопическая петлевая резекция (EMR) ЭН восходящей кишки единым блоком.

Произведен детальный осмотр краев новообразования и выбор устойчивой позиции для эндоскопа (Рисунок 26, А). Из отмеченных особенностей - расположение, аденомы на вершине складки (где менее всего выражен подслизистый слой). Выполнена инъекция раствора Волювена, окрашенного индигокармином (Рисунок 26, Б). Отмечен адекватный, более 5 мм, лифтинг ЭН. Однако в той области, где ранее выполнена щипцовая биопсия, подъем слизистой оболочки был меньшим – около 2 мм – вероятно вследствие фиброза.

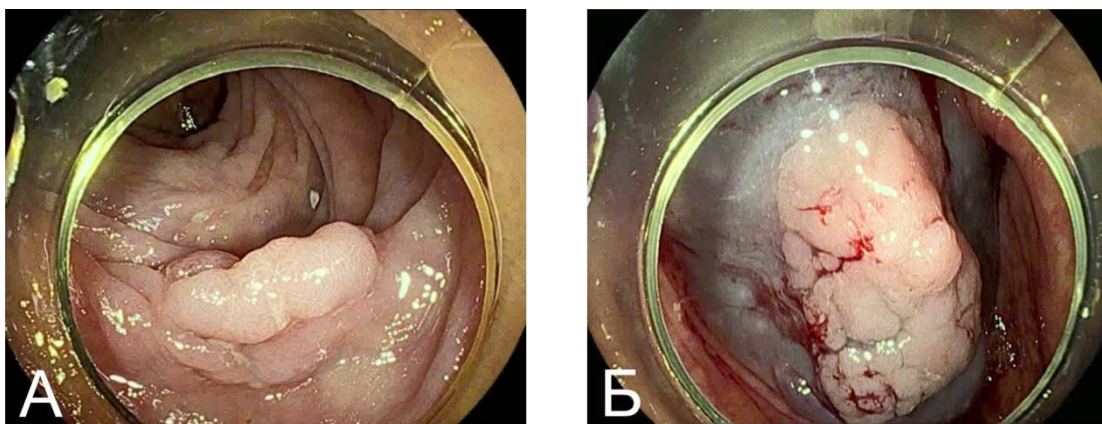


Рисунок 26 - Пациент Б., 55 лет. Этапы EMR: А — LST восходящей кишки. Б — инъекция в подслизистый слой под LST раствора Волювен, окрашенного индигокармином

Следующим этапом, по инструментальному каналу эндоскопа в просвет кишки заведена электропетля, с позиционирована вокруг аденомы, плотно затянута ассистентом и в смешанном режиме работы коагулятора (Olympus ESG-

300) - Pulsed Cut Slow 30 Вт., Forced Coag 2 30 Вт, выполнено отсечение новообразования (Рисунок 27, А, Б).

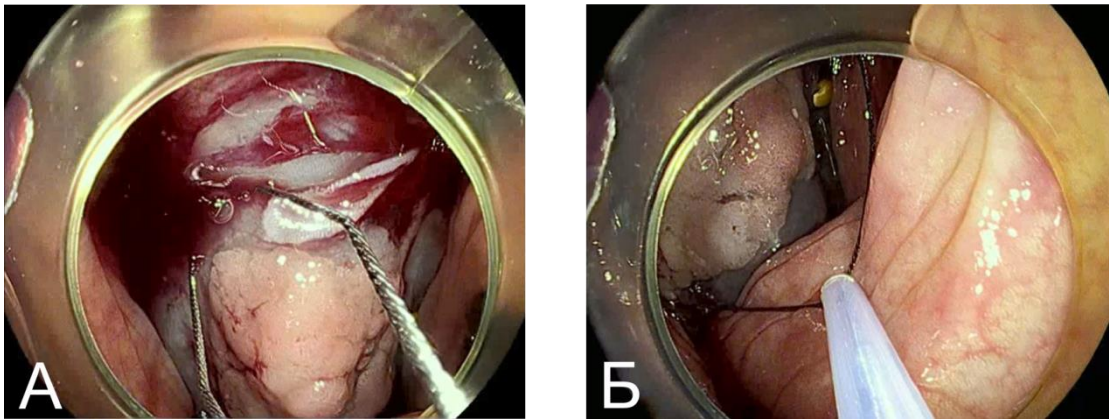


Рисунок 27 - Пациент Б., 55 лет. Этапы EMR: А — наложение гексагональной петли у дистального края ЭН; Б — наложение петли у проксимального края ЭН

При осмотре послеоперационной раны отмечен «симптом мишени»: белое коагуляционное кольцо на поверхности мышечного слоя со сквозным его повреждением, без контаминации кишечным содержимым (Рисунок 28, А). Для предотвращения расширения отверстия в мышце - выполнена десуффляция углекислого газа из просвета толстой кишки и закрытие дефекта девятью клипсами, так как повреждение было достаточно протяженным (Рисунок 28, Б).

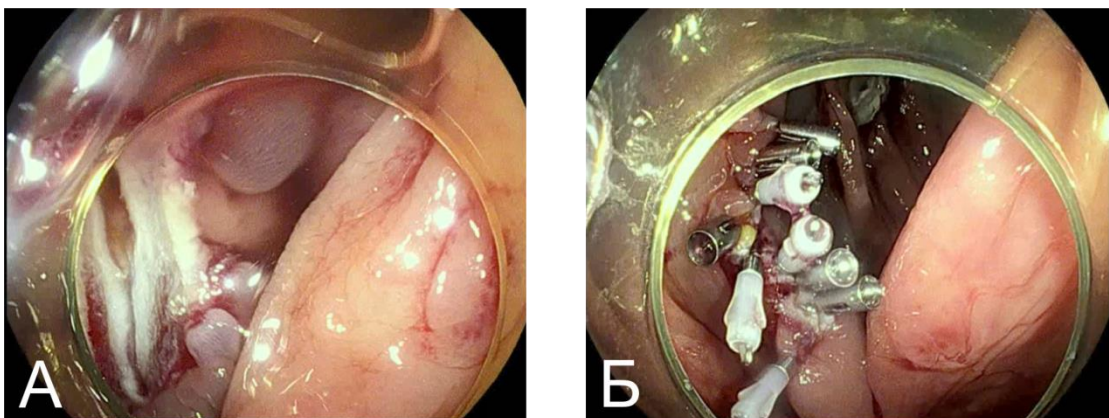


Рисунок 28 - Пациент Б., 55 лет. А — перфорация мышечного слоя толстой кишки («симптом мишени»); Б — закрытие дефекта клипсами

Лоскут слизистой оболочки с опухолью извлечен единым блоком, осмотрен. На обратной от аденомы стороне препарата визуализировался белесый,

коагулированный мышечный слой стенки кишки (Рисунок 29, А). Препарат растянут и зафиксирован надлежащим образом на подложке для патоморфологического исследования (Рисунок 29, Б).

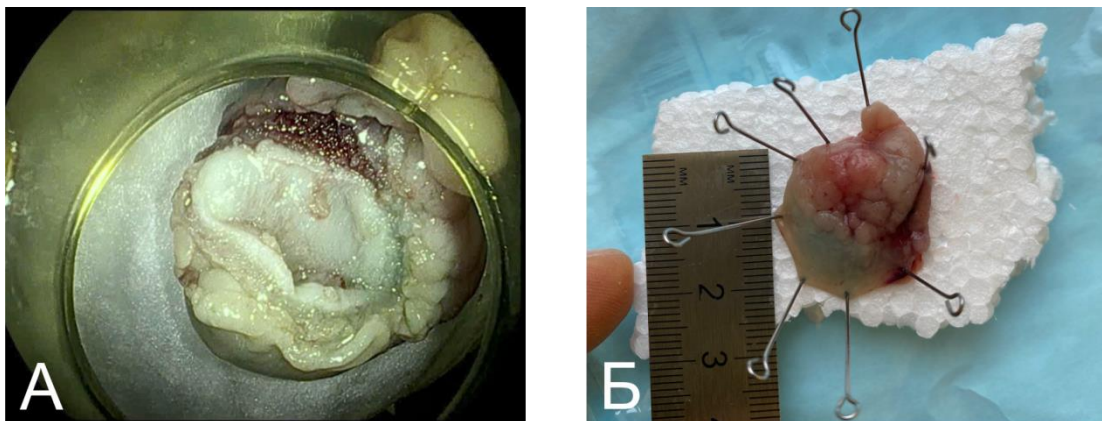


Рисунок 29 - Пациент Б., 55 лет. А — удаленный фрагмент слизистой оболочки с аденомой и фрагментом мышечного слоя; Б — препарат растянут и зафиксирован для патоморфологического исследования

В послеоперационном периоде без особенностей. Питание ограничено впервые 2 суток. Пациент выписан на 7 сутки.

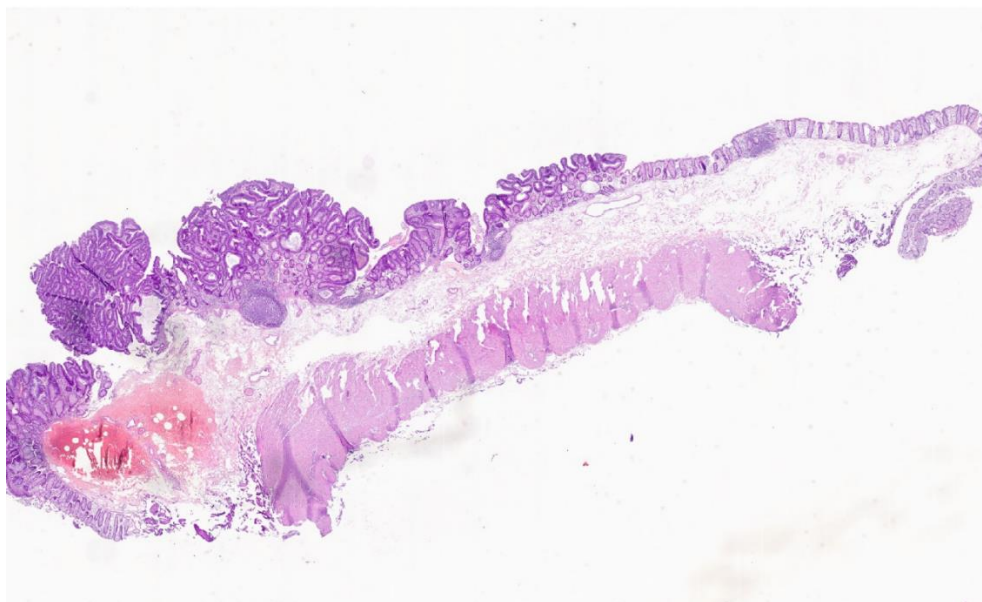


Рисунок 30 - Микропрепарат удаленного ЭН кишки пациента Б. Тубуло-ворсинчатая аденома восходящей кишки с мелкими очагами тяжелой дисплазии. Обнаруживаются участки мышечного слоя стенки кишки. Края резекции без признаков опухолевого роста. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение х60

Патоморфологическое заключение: участок слизистой оболочки размером 2,8 x 2,2 x 1,2 см. Тубуло-ворсинчатая аденома восходящей кишки с мелкими очагами тяжелой дисплазии. Опухоль без признаков инвазивного роста, расположена в пределах собственной пластинки слизистой оболочки. Обнаруживаются участки мышечного слоя стенки кишки. Края резекции без признаков опухолевого роста (Рисунок 30).

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует нам отсутствие адекватного контроля за захватываемыми тканями при петлевой электрорезекции, несмотря на достаточный лифтинг после инъекции, особенно на вершине складок слизистой оболочки и после выполнения предварительной биопсии, вызывающей воспаление с последующим фиброзом подслизистого слоя, что может способствовать повреждению мышцы. Тем не менее, герметичное ушивание полнослойного дефекта стенки кишки длиной до 20 (и более) мм возможно – с помощью гемостатических клипс, без последующего хирургического вмешательства - при условии инсуффляции углекислого газа вовремя колоноскопии [63].

Пример контрольного эндоскопического исследования через 12 месяцев после проведения ESD представлен на Рисунке 31.

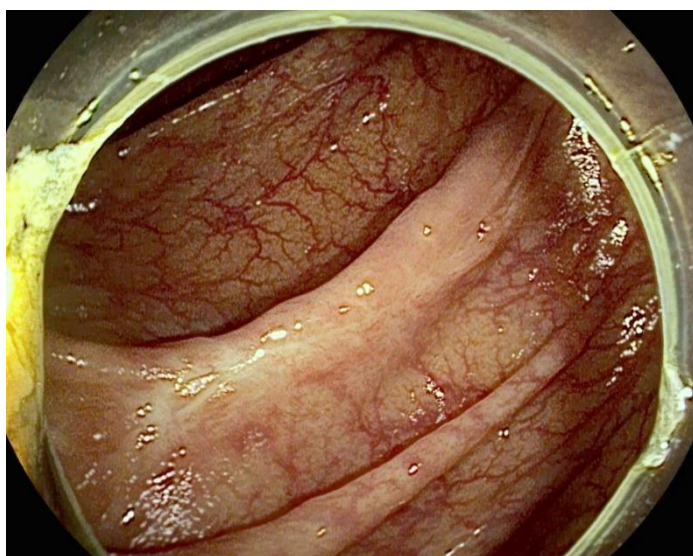


Рисунок 31 - Пациент Б. 55 лет. Осмотр через 12 месяцев, белесый рубец, без признаков местного рецидива

Из вышеуказанного следует, что резекция слизистой оболочки — быстрый, достаточно безопасный и недорогой метод удаления ЭН, имеющий низкую частоту возможных ранних послеоперационных осложнений, которые в большинстве случаев могут быть купированы дополнительными эндоскопическими вмешательствами. Интраоперационные осложнения в большинстве случаев могут быть спрогнозированы оперирующим хирургом-эндоскопистом и легко ликвидированы в ходе вмешательства. Тем не менее, размер новообразования имеет критическое значение для надежного удаления единым блоком, а пофрагментное удаление не только делает гистологическое заключение недостаточно надежным, но и приводит к достоверно большим временным затратам.

4.2. Непосредственные результаты лечения в группе эндоскопической мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое

В группу ESD вошли 48 пациентов, оперированных в стационаре. Среди них женщин - 31 (64,6 %), мужчин - 17 (35,4 %). Средний возраст пациентов составил $64,9 \pm 10,7$ лет. Исходя из полученных и представленных в Таблице 6 данных, наибольшее количество эпителиальных новообразований было удалено в поперечно-ободочной кишке — 12 (25,0 %), в прямой и восходящей кишке - по 11 (22,9 %), в слепой кишке - 9 (18,8 %), в сигмовидной кишке - 5 (10,4 %).

Следует отметить, что чаще всего методом ESD мы удаляли ЭН гранулярного (LST-G) типа 39 (81,3%), тогда как новообразований негранулярного (LST-NG) типа было всего 9 (18,7%).

Удаление методом ESD начиналось с разработки плана на предстоящую операцию. В первую очередь определяли наиболее удобное место для иницирующего разреза с целью создания оптимального угла входа в подслизистый слой, а также отсутствия скопления вводимой жидкости и крови в операционном поле; в процессе операции оценивали качество лифтинга слизистой оболочки с ЭН и степень фиброза подслизистого слоя (Рисунок 32, А, Б).

Таблица 6 - Распределение удаленных новообразований методами ESD и EMR в зависимости от локализации по отделам толстой кишки

Локализация новообразования в толстой кишке	ESD (n=48)		EMR (n=48)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
слепая	9	18,8	7	14,6	0, 636
восходящая	11	22,9	14	29,2	
поперечно-ободочная	12	25,0	15	31,3	
нисходящая	0	0,0	1	2,1	
сигмовидная	5	10,4	5	10,4	
прямая	11	22,9	6	12,5	
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05)					

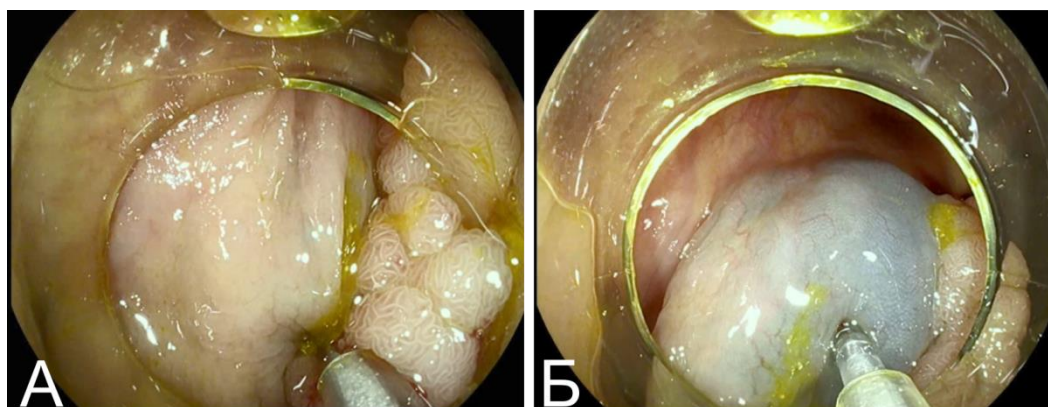


Рисунок 32 - Пациент А., 65 лет. А — место инъекции раствора в подслизистый слой; Б — лифтинг слизистой оболочки с эпителиальным новообразованием после инъекции в подслизистый слой

В процессе выполнения ESD оценивался фиброз в подслизистом слое. Выявлено, что у 21(43,7%) из 48 пациентов фиброз отсутствовал, что соответствовало степени F0. Степень фиброза F1 констатирована в 6 наблюдениях (12,6%), F2 — в 21 (43,7%), при этом во всех случаях диссекция была завершена с применением ножа без «до резки» петлей.

Рассмотрим технические трудности при выполнении ESD и развитие интраоперационной перфорации толстой кишки на клиническом примере.

Пациент Г., 66 лет, находился на стационарном лечении в одном из терапевтических отделений УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

При диагностической колоноскопии, было выявлено эпителиальное новообразование в поперечно-ободочной кишке, размером до 3,5 см. Выполнена щипцовая биопсия. Полученное гистологическое заключение: тубуло-ворсинчатая аденома с очаговой легкой дисплазией эпителия. После совместного обсуждения с колопроктологами был разработан план лечения – выполнить удаление новообразования методом ESD - единым блоком.

После госпитализации пациента в колопроктологическое отделение, на колоноскопии под тотальной внутривенной анестезией в поперечно-ободочной кишке ближе к печеночному изгибу визуализировано ЭН, тип 0-IIa по Парижской классификации, соответствующее LST-G гомогенного типа, диаметром до 35 мм с поверхностным ямочным рисунком, III тип по Kudo.

Первым этапом произведен детальный осмотр краев новообразования и выбор устойчивой позиции (Рисунок 33, А, Б) для доступа к подслизистому слою.

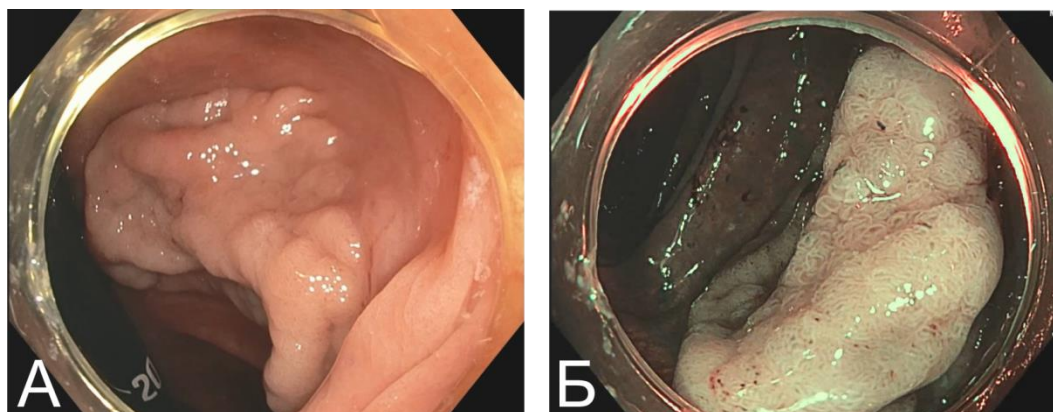


Рисунок 33 - Пациент Г., 66 лет. А — осмотр ЭН в белом свете; Б — осмотр поверхностного ямочного рисунка в узком спектре света

Выполнена инъекция раствора Волювен, окрашенного индигокармином (Рисунок 34, А), у края ЭН. В результате инъекции отмечен достаточный лифтинг

новообразования со слизистой оболочкой. Затем произведен разрез слизистой оболочки у дистального края LST (Рисунок 34, Б).

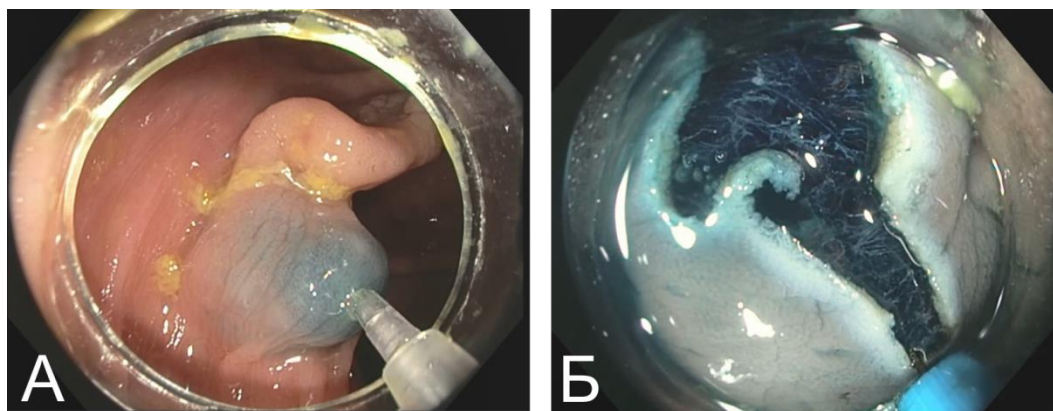


Рисунок 34 - Этапы ESD: пациент Г., 66 лет. А — выполняется инъекция раствора в подслизистый слой; Б — выполнен разрез слизистой оболочки, визуализирован подслизистый слой у дистального края эпителиального новообразования

Следующим этапом выполнена диссекция под лоскутом слизистой оболочки с опухолью. У одного из краев ЭН возникли технические трудности: нож расположился почти под прямым углом к стенке кишки, что в результате привело к неглубокому точечному повреждению мышечного слоя с сохранением серозной оболочки (брюшины) (Рисунок 35, А, Б).

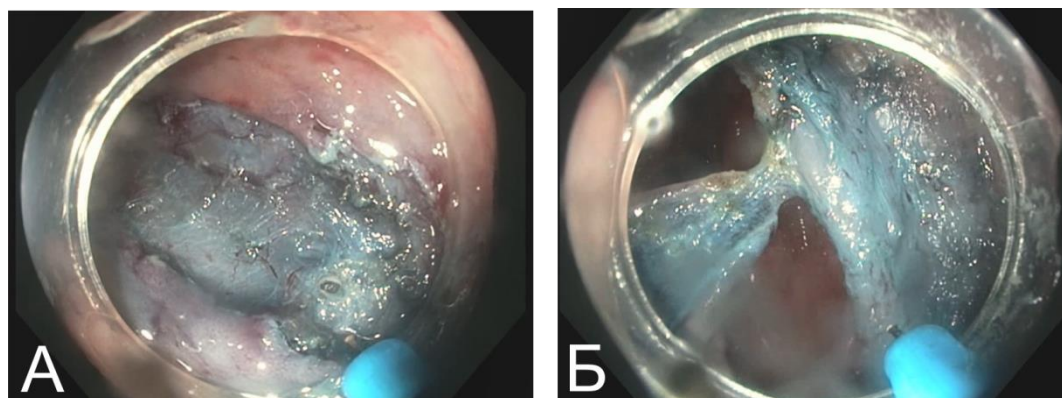


Рисунок 35 - Пациент Г., 66 лет. А —точечная (1 мм) микроперфорация мышечного слоя; Б —завершение ESD, финальный разрез

Важным этапом является осмотр послеоперационной раны (Рисунок 36, А, Б).

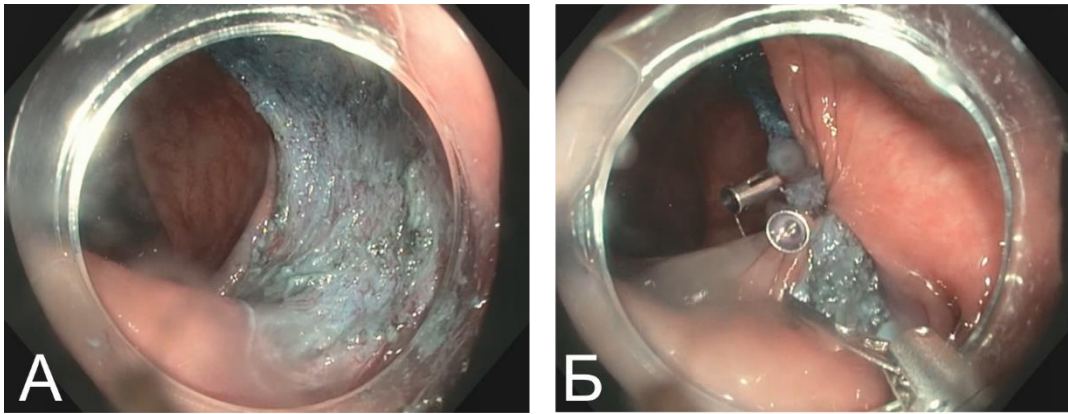


Рисунок 36 - Этапы ESD: пациент Г., 66 лет. А — послеоперационная рана, точечный дефект в мышечном слое; Б — ушивание послеоперационной раны клипсами

Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент выписан на 5 сутки.

При патоморфологическом исследовании изучен участок слизистой оболочки с новообразованием размером 5,5 x 4 см. Заключение: Тубуловорсинчатая аденома поперечной ободочной кишки с участками традиционной зубчатой аденомы. Опухоль без признаков инвазивного роста, расположена в пределах собственной пластинки слизистой оболочки. Края резекции без признаков опухолевого роста.

Интраоперационные осложнения в виде кровотечений были констатированы в 25 (52%), перфорации – в 6 (12,5%) случаях – все они были интраоперационно купированы эндоскопическими методами воздействия и не потребовали помощи абдоминальной хирургии.

В остальных случаях, когда развивается интраоперационное осложнение, а это 31(64 %) наблюдение, осложнение, прогнозируемое, и не составляет существенную сложность для хирурга, что в большей степени легко устранено эндоскопическим путем.

Хирургическое вмешательство в объеме ревизии и санации брюшной полости с ушиванием перфорации и формированием колостомы потребовалось только в одном случае из 48 (2,1%), по причине отсроченной перфорации,

возникшей в раннем послеоперационном периоде. Иных отсроченных осложнений в исследуемой группе не было.

4.3. Макроскопическая и микроскопическая оценка операционных препаратов

4.3.1. Макроскопическая оценка операционных препаратов

Из включенных в исследование 96 (100%) эпителиальных новообразований - единым блоком удалено 63 (65,6%), фрагментами — 33 (34,3%). В группе ESD фрагментарных резекций не было (Рисунок 37).

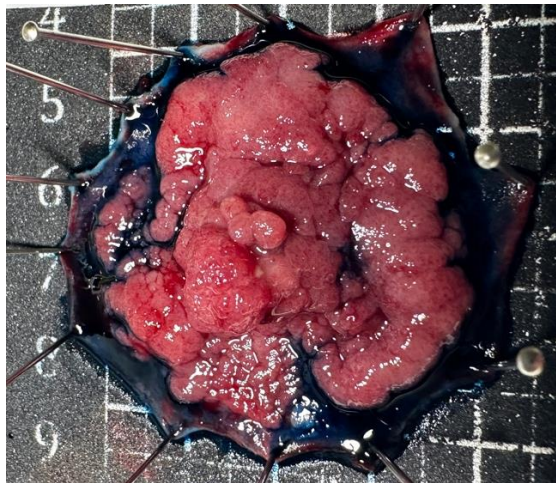


Рисунок 37 - Фиксация новообразования после его удаления единым блоком - ESD

Все пофрагментные резекции относились к группе rEMR. Таким образом, только у 15 из 48 пациентов (31,2%) удаление выполнено единым блоком.

Тем не менее, мы старались извлекать и фиксировать на подложке все отрезанные фрагменты слизистой оболочки с аденомой для последующей морфологической оценки (Рисунок 38, А, Б).

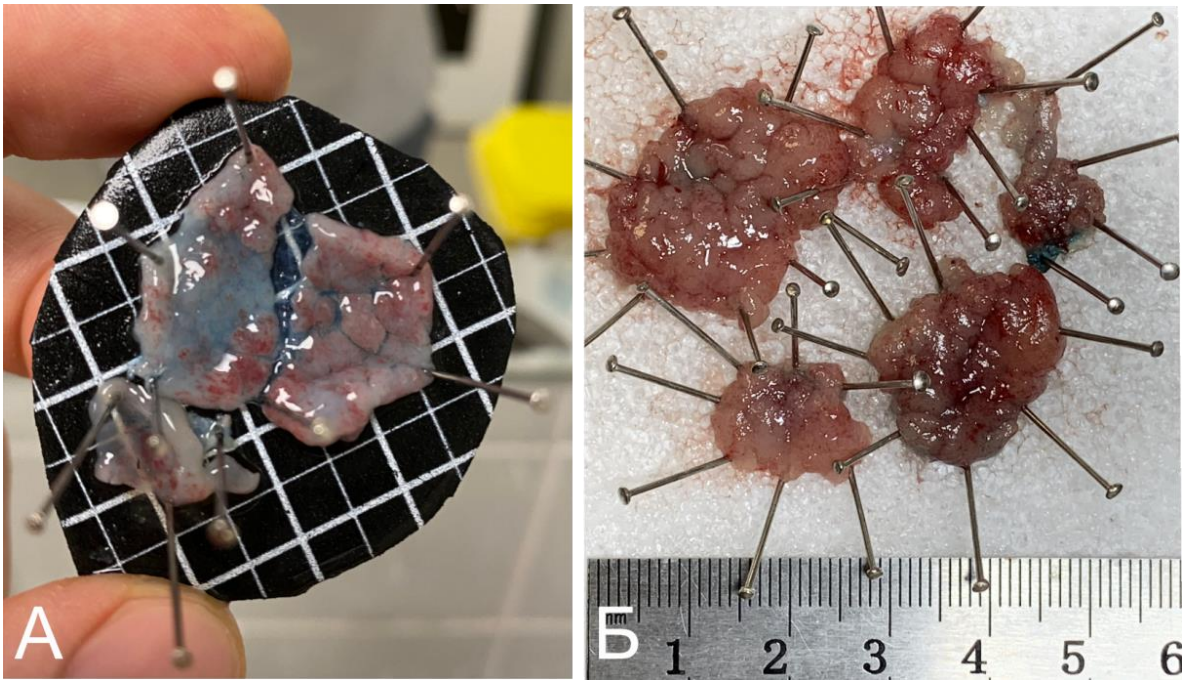


Рисунок 38 - Реконструкция и фиксация фрагментов после удаления фрагментарно rEMR: А — эпителиальное новообразование удалено тремя фрагментами; Б — эпителиальное новообразование удалено пятью фрагментами

4.3.2. Микроскопическая оценка операционных препаратов

Патоморфологическое микроскопическое исследование препаратов выполнялось для 100% пациентов после удаления независимо от метода — EMR или ESD. При заключительном патоморфологическом исследовании среди 96 препаратов выявлено 89 аденом (92,7 %) и 1 (1,0 %) аденокарцинома, а также 6 новообразований зубчатого типа (6,2 %). В 84 (87,5 %) аденомы представляли собой низкий уровень дисплазии, а в 11 случаях (11,4 %) тяжелый уровень дисплазии эпителия. Результаты патоморфологического исследования представлены в Таблице 7.

Чаще всего ЭН были тубуло-ворсинчатыми аденомами — 67 (69,7 %), редким типом была - тубулярно-папиллярная аденома — 1 (1,0 %) и высокодифференцированная аденокарцинома — 1 (1,0%). Нами не была прослежена статистически значимая взаимосвязь между типами LST и результатами гистологического исследования (Таблица 8), однако стоит заметить, что среди LST гранулярного типа выше частота встречаемости тубуло-

ворсинчатой аденомы - 76,9%), тогда как среди новообразований негранулярного типа чаще были верифицированы тубулярные аденомы - 40,9 %.

Таблица 7 - Характеристика ЭН на основании патоморфологического исследования послеоперационных препаратов

Характеристика опухоли	ЭН (n=96)	
	Абс.	%
Структура опухоли		
Тубулярная	21	21,8
Тубуло-ворсинчатая	67	69,7
Тубулярно-папиллярная	1	1,0
Зубчатая	3	3,1
Традиционная зубчатая	3	3,1
Аденокарцинома (G1)	1	1,1
Дифференцировка		
Low grade dysplasia	84	87,5
High grade dysplasia	11	11,4
Аденокарцинома (G1)	1	1,1

Таблица 8 - Анализ взаимосвязи результата патологоанатомического (гистологического) исследования ЭН и его типа по LST

Наименование признака		LST-G (n=74)	LST-NG (n=22)	p
Гистология	TVA(HG)	10 (13,5)	1 (4,5)	0,065
	TVA(LG)	47 (63,5)	9 (40,9)	
	ТА	12 (16,2)	9 (40,9)	
	TSA	2 (2,7)	1 (4,5)	
	SSL	2 (2,7)	1 (4,5)	
	TPA	1 (1,4)	0	
	AC(G1)	0	1 (4,5)	
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$), TVA(HG)-тубуло-ворсинчатой аденомы с высокой дисплазией; TVA(LG)- тубуло-ворсинчатой аденомы с низкой дисплазией; ТА-тубулярная аденома; TSA-традиционная зубчатая аденома; SSL-сидячее зубчатое новообразование; TPA-тубулярно-папиллярная аденома; AC(G1) - аденокарцинома высокой дифференцировки.				

В случае высокодифференцированной внутрислизистой аденокарциномы по решению онкоконсилиума операция признана выполненной радикально, а именно: ЭН удалено в пределах неизменной слизистой оболочки, R0, без факторов риска возможного метастазирования, LV (-) отрицательная; сама опухоль находилась в пределах слизистой оболочки, не выходя за пределы собственной пластинки слизистой оболочки (pTis).

В 15 случаях из 48 (31,2%) EMR выполнена единым блоком, однако достоверно R0-объем резекции признан в 12 (25,0 %) случаях. В трех случаях (6,2 %) по краю резекции аденомы морфологами была определена зона термического воздействия — в связи, с чем принято решение о положительном горизонтальном крае резекции - R h1.

В большинстве - 33 из 48 случаев (68,7%) EMR выполнена пофрагментная резекция, при которой морфологически оценить полноту и радикальность удаления, возможно, было только в 9 (18,7%) случаях, вследствие удаления двумя фрагментами и сопоставлением этих зон резекции. А в 24 (50%) случаях морфологически оценить полноту и радикальность удаления невозможно вследствие множественных фрагментов.

Во всех 48 случаях (100 %) выполнения ESD эпителиальные новообразования удалены единым блоком. Однако при микроскопической оценке в 2 случаях (4,1 %) зона коагуляции попала на латеральный край ЭН, что сделало невозможным проведение достоверной морфологической оценки радикальности вмешательства – в связи с чем было принято решение о позитивном горизонтальном крае резекции (R1). Таким образом достигнуть уровня R0 в группе ESD удалось в 46 из 48 резекций, что составило 95,8%.

Таким образом, суммарно, после изучения всех 96 микропрепаратов уровень R0-резекции (с негативными вертикальным и горизонтальными краями) признаны 58 образцов, что составило 60,4%.

4.4. Анализ факторов риска фрагментации эпителиальных новообразований в процессе операции

Пофрагментное удаление ЭН методом EMR выполнено в 33 из 48 случаев (68,7 %). Фактором риска фрагментации был размер ЭН — с увеличением диаметра новообразования увеличивалось и количество фрагментов ($R=0,7$, $p=0,0001$).

Для определения размера ЭН, при котором происходила фрагментация, проведен ROC-анализ, при котором установлен порог в 27,5 мм. Если построить модель прогнозирования фрагментации (да/нет) по размеру ЭН, то ROC-кривая будет иметь следующий вид (Рисунок 39).

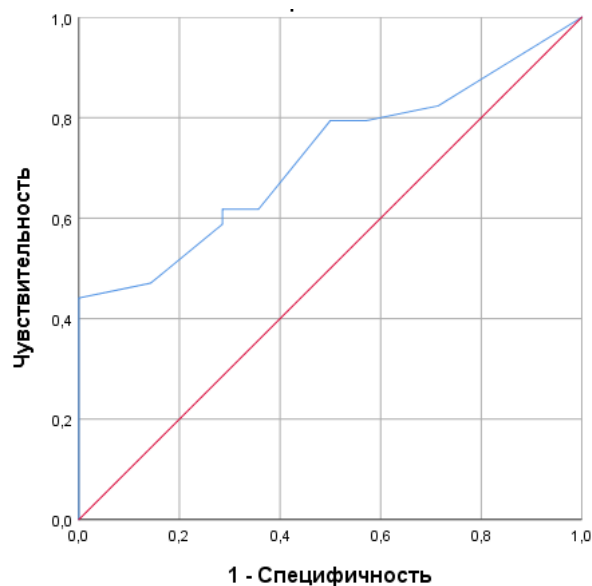


Рисунок 39 - ROC-кривая, характеризующая зависимость прогнозирования фрагментации ЭН при методе EMR

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи вероятности фрагментации ЭН при методе EMR, составила $0,71 \pm 0,73$ (95 % ДИ: 0,576-0,861). Полученная модель была статистически достоверной ($p < 0,018$)

Пороговое значение (выше которого будет происходить фрагментация ЭН) составляет 27,5 мм. При размере ЭН, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск его фрагментации при удалении.

Чувствительность и специфичность метода составили 61 и 71 % соответственно. Так же для метода EMR методом корреляции Спирмена установлена статистически значимая прямая корреляционная связь средней тесноты между риском фрагментации и следующими показателями: временем затраченным на операцию ($R=0,5$; $p=0,0001$); размером ЭН ($R=0,6$; $p=0,0001$). При этом техническая сложность операции не влияла на количество фрагментов ($p=0,2$). Это обусловлено ограничением применения метода EMR вследствие большого размера ЭН и размерами петли. Следовательно, по данным ROC-анализа, метод EMR не позволяет радикально удалять единым блоком ЭН размером более 27,5 мм. Так как более этого размера возникает фрагментация опухоли.

4.4.1. Анализ факторов риска R1-резекции

В группе ESD эпителиальные новообразования удалены единым блоком во всех 48 случаях (100%). По результату патоморфологического заключения в 2 случаях (4,1 %) зона коагуляции попала на латеральный край ЭН, что не позволило оценить радикальность удаления – в связи с чем было принято решение о позитивном горизонтальном крае резекции (R1).

В группе EMR в 15 случаях из 48 (31,2%) выполнено удаление единым блоком, однако достоверно R0-объем резекции признано, только в 12 (25,0 %) случаях. В трех случаях (6,2 %) по краю резекции аденомы так же установлена граница термического эффекта — в связи, с чем принято решение о положительном крае резекции - (R1). В подгруппе rEMR в 33 из 48 случаев (68,7%) EMR выполнена пофрагментарная резекция, при которой морфологически оценить полноту и радикальность удаления, возможно, было только в 9 (18,7%) случаях, вследствие фрагментарного удаления двумя фрагментами и сопоставлением этих зон резекции. А в 24 (50%) случаях морфологически оценить полноту и радикальность удаления невозможно вследствие множественных фрагментов.

После изучения 96 случаев, уровень R0-резекции (с негативными вертикальным и горизонтальными краями) признаны только 58 образцов, что составило 60,4%.

В соответствии с полученными данными, для группы EMR были установлены следующие статистические значимые закономерности. Резидуальная опухолевая ткань по краю резекции наблюдалась чаще (по методу Манна-Уитни) при большем размере ЭН ($p=0,0006$), при большем числе фрагментов ($p=0,0001$), при увеличении длительности операции ($p=0,0002$), а также при возникновении технических сложностей во время удаления образования ($p=0,04$).

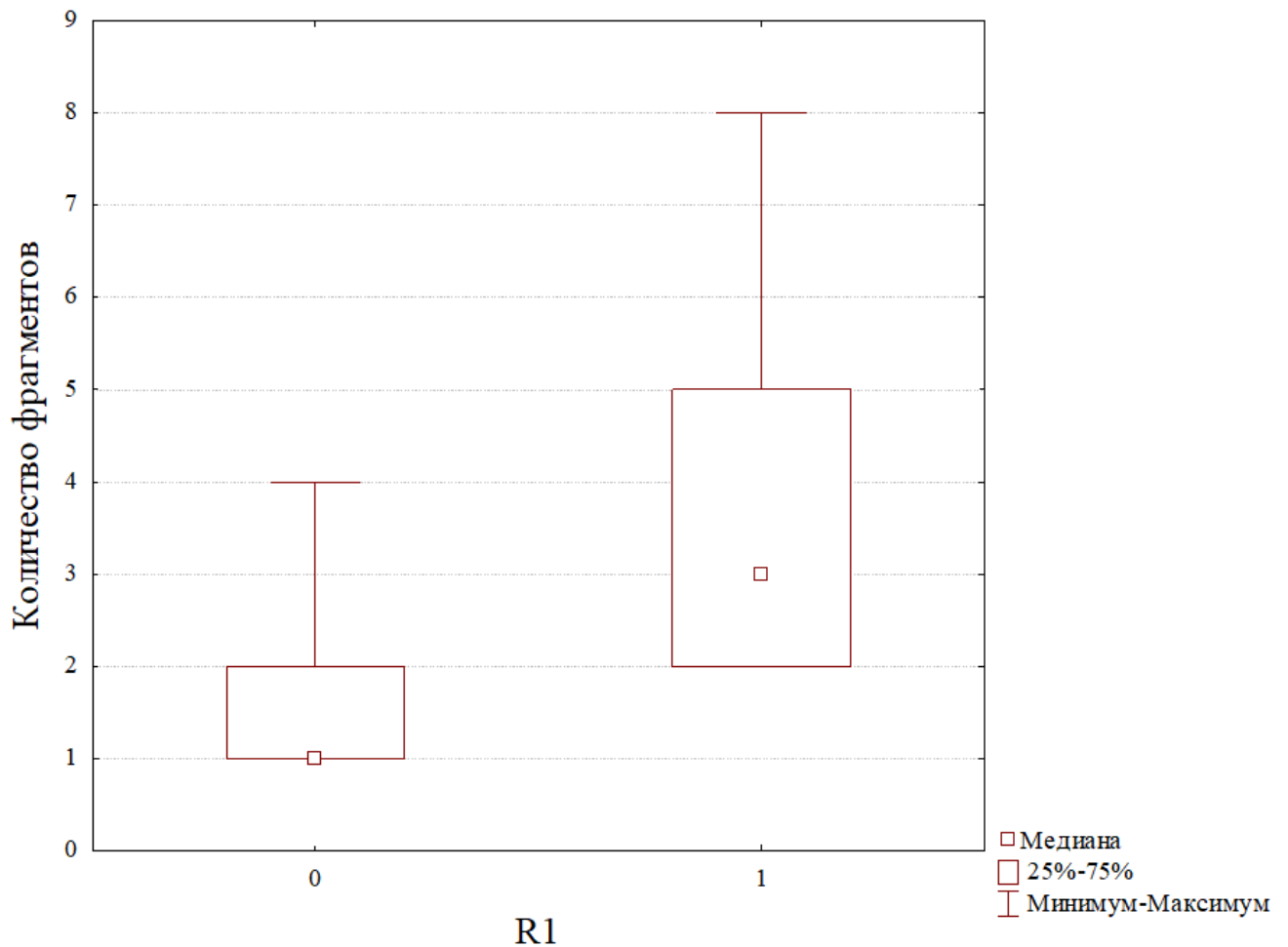


Рисунок 40 - Распределение случаев обнаружения остаточной опухоли по краю резекции в зависимости от количества фрагментов

Коробчатые диаграммы распределения случаев обнаружения остаточной опухоли по краю резекции в зависимости от количества фрагментов представлены на Рисунке 40.

Для группы EMR R1-резекции определялись при удалении ЭН двумя фрагментами чаще, чем при диссекции единым блоком ($p=0,0001$).

Так же, в соответствии с полученными данными, частота R1-резекции была значимо выше в группе EMR, по сравнению с группой ESD ($p=0,0001$), за счет большего числа R1 при пофрагментном удалении ЭН.

Таким образом, для группы EMR размер ЭН, количество фрагментов и технические сложности во время удаления являлись статистически значимыми факторами риска R1-резекции.

4.4.2. Анализ факторов риска перфорации стенки

Нами проведен подгрупповой анализ интраоперационных перфорации в группе EMR – между удалением единым блоком и пофрагментным удалением. В группе удаления единым блоком перфорации были в 1 из 15 случаев (6,6%). А в группе rEMR перфорации были отмечены в 3 из 33 случаев (9%) статистически значимых различий в подгрупповом анализе не было ($p=0,631$).

В группе ESD перфорации были отмечены в 6 (12,5%) случаев. При сравнении двух методов удаления в интраоперационных перфорациях, так же не имело статистической значимости ($p=0,7401$). При интраоперационных перфорациях использовали клипсы для закрытия дефектов мышечной стенки. Во всех 10 случаях все интраоперационные перфорации были успешно устранены путем, эндоскопическим клипированием.

Проведен подгрупповой анализ перфорации в раннем послеоперационном периоде. В группе удаление единым блоком осложнений не установлено. А в подгруппе rEMR зафиксированы случаи ранних послеоперационных осложнений – один случай перфорации из 33 (3%), что также не имело статистической значимости ($p=0,463$). Осложнение потребовало формирования временной

колостомы. Результаты анализа представлены в Таблице 9. В группе пациентов с ESD только у 1 пациента была отмечена отсроченная перфорация стенки кишки, которая в последующем привела к выведению колостомы. Хирургическое вмешательство в объеме ревизии, ушивания перфорации, санации и дренирования брюшной полости с последующим формированием колостомы, потребовалось только в 1 из 48 случаев (2,1 %), связанным с отсроченной перфорацией.

Таблица 9 - Подгрупповой анализ осложнений в подгруппах EMR и pEMR

Тип осложнения	EMR, n=15	pEMR, n=33	p
Интраоперационные - абс. (%)			
1) перфорации	1(6,6)	3(9)	0,631
2) кровотечения	2(13,3)	9(27,2)	0,247
Ранние послеоперационные - абс. (%)			
1) перфорации	0(0)	1(3)	0,463
2) кровотечения	0(0)	1(3)	0,463
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05)			

Летальных исходов после эндоскопических операции отмечено не было. Были определены факторы риска интраоперационной перфорации. Установленные соответствующие каждому из факторов частота и его статистическая значимость представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение факторов риска интраоперационной перфорации у пациентов с технической сложностью и фиброзом

Интраоперационные признаки	Интраоперационные перфорации				p	ОШ; 95% ДИ
	Наличие (n=10)		Отсутствие (n=86)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Техническая сложность	8	80,0	50	58,1	0,040*	5,55; 1,11-27,72
Фиброз подслизистого слоя (F2)	5	50,0	70	81,4	0,038*	4,37; 1,13-16,93
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

В соответствии с полученными данными, фактором риска перфорации стенки кишки была статистически значимо выше в группе пациентов, у которых отмечалась техническая сложность на интраоперационном этапе, по сравнению с группой пациентов у которых технических сложностей при удалении не зарегистрировано ($p=0,04$). Риски развития перфорации в группе пациентов, у которых отмечалась техническая сложность на интраоперационном этапе, были в 5,5 раза выше, чем при отсутствии технической сложности (95% ДИ: 1,11-27,72). Также риск перфорации стенки кишки был значимо выше в группе пациентов, у которых отмечался фиброз уровня F2 на интраоперационном этапе, по сравнению с группой пациентов, у которых фиброз соответствовал уровню F0 ($p=0,038$). Риск развития перфорации в группе пациентов, у которых отмечался фиброз уровня F2 на интраоперационном этапе, был в 4,3 раза выше, чем при отсутствии фиброза в подслизистом слое (95% ДИ: 1,13-16,93).

При анализе других факторов риска, связанных с интраоперационной перфорацией, статистически значимые закономерности отсутствовали.

4.4.3. Анализ факторов риска кровотечения

В случаях интраоперационных кровотечений с целью непосредственного гемостаза применяли электрокоагуляцию – как ножом, так и коаграсперами, по окончании вмешательства зона крупных коагулированных сосудов укреплялась гемостатическими клипсами. Для отсроченных кровотечений поступали аналогичным образом.

Проведен подгрупповой анализ в методе EMR как интраоперационных, так и отсроченных кровотечений, а также между основными группами.

В группе удаления единым блоком интраоперационных кровотечений 2 из 15 (13,3%). А в подгруппе rEMR кровотечения были констатированы в 9 из 33 случаев (27,2%) – и также различия не были статистически значимы ($p=0,247$). Результаты анализа представлены в Таблице 4.

В группе ESD интраоперационные кровотечения возникли в 25 случаях из 48 (52,1 %).

Значимо чаще кровотечения возникали при большем размере ЭН ($p=0,03$) и большем количестве фрагментов ($p=0,04$). Другие факторы, такие как фиброз, техническая сложность, время операции, тип LST, согласно полученным данным, на риск кровотечения не влияли.

В подгруппе pEMR зафиксирован только один случай раннего послеоперационного осложнения, кровотечения, из 33 (3%), что также не имело статистической значимости ($p=0,463$). При анализе выявлены значимые различия ($p=0,0061$) в развитии интраоперационных кровотечений между группами пациентов (EMR, ESD). Что было статистически значимо ($p=0,0005$): при удалении методом ESD интраоперационные осложнения возникали в два раза чаще. Это обусловлено особенностями и сложностью данного метода оперативного лечения.

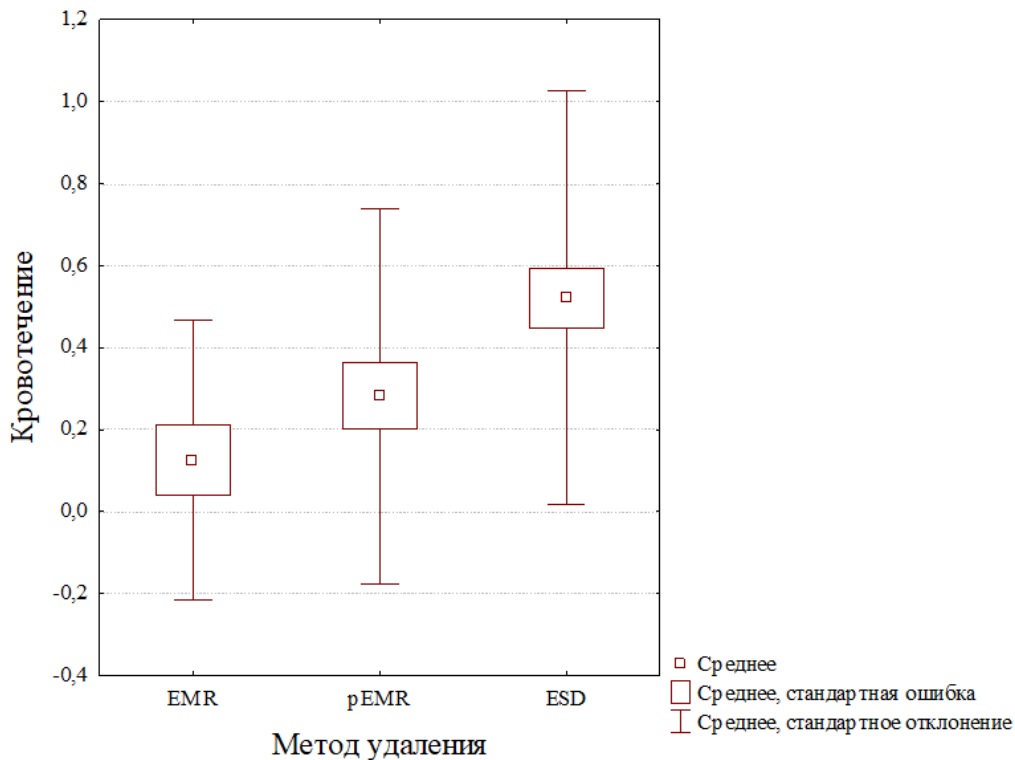


Рисунок 41 - Распределение частоты возникновения кровотечения в зависимости от методики удаления эпителиального новообразования

Распределение частоты возникновения кровотечения в зависимости от методики удаления эпителиального новообразования представлено на Рисунке 41.

Значимо больше времени на остановку кровотечения требовалось при выполнении ESD ($p=0,0012$). Обусловлено это тем, что при выполнении EMR источник кровотечения возникает на поверхности после резекции и его четко видно, и ничего не мешает его прицельно остановить. В случае удаления методом ESD источник плохо визуализируется, располагаясь в глубине подслизистого слоя, так как операция проходит в подслизистом слое — рабочее пространство ограничено, поступающая кровь мешает визуализировать источник кровотечения и, соответственно, для его остановки требуется больше времени. Но интраоперационные кровотечения считаются прогнозируемым и несущественно влияющее на ход операции, и легко устранимы. Анализ данных приведен в Таблице 11.

Таблица 11 - Сравнительный анализ осложнений зависимости от метода удаления

Наименование признака	EMR (n=48)	ESD (n=48)	p
Время остановки кровотечения, Me[IQR], мин	0 [0; 1,5]	3,5 [0; 5,5]	0,0012*
Интраоперационные осложнения, абс. (%)	15 (31,3)	31 (64,5)	0,0005*
кровотечения	11 (22,9)	25 (52,0)	0,0061*
перфорации	4 (8,3)	6 (12,5)	0,7401
Рецидивное новообразование абс. (%)	9 (18,8)	0	<0,041*
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы ($p<0,05$)			

Таким образом, установлено, что чем больше размер ЭН, тем выше вероятность возникновения кровотечения в процессе операции. Отмечена тенденция к увеличению времени операции вследствие возникновения кровотечения ($p=0,0585$).

Ранние послеоперационные осложнения в группе EMR в сроки до 30 дней после операции возникли у 2 пациентов (4,1 %). У 1 пациента случилось

кровотечение, но было устранено при эндоскопическом вмешательстве путем наложения металлической клипсы.

4.4.4 Анализ интраоперационных показателей и осложнений при проведении мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое, связанных с фиброзом подслизистого слоя

Только интраоперационно и при методе ESD оценивали подслизистый слой в 48 случаях. Уровень фиброза равен F0-21 (43,7 %), то есть фиброза не было, подслизистый слой был хороший. Степень фиброза уровня F1 определялась в 6 наблюдениях (12,6 %), фиброз уровня F2 — у 21 пациента (43,7 %) при этом во всех случаях диссекция была продолжена. Стоит подчеркнуть, что, несмотря на большое количество пациентов с фиброзом F2, увеличивавшим продолжительность операции, статистически значимых отличий по осложнениям мы не получили. Сравнительный анализ времени проведения операции в зависимости от степени фиброза подслизистого слоя толстой кишки при методе ESD представлен в Таблицах 12 и 13.

Таблица 12 - Сравнительный анализ времени проведения операции в зависимости от степени фиброза подслизистого слоя толстой кишки при методе ESD

Наименование признака	F0 (n=21)	F1 (n=6)	F2 (n=21)	p
Время проведения операции Me[IQR], мин	73 [52; 120]	122,5 [110; 170]	150 [118; 230]	0,0034* p _(F0-F1) =0,1798 p _(F0-F2) =0,0009* p _(F1-F2) =0,2806
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p<0,05)				

При сравнительном анализе выявлены статистически значимые различия ($p=0,003$) во времени проведения операции между пациентами с разными степенями фиброза подслизистого слоя толстой кишки. При попарном сравнении установлено, что значимо большее время было затрачено при фиброзе F2, по сравнению с F0 ($p=0,0009$).

Так, при отсутствии фиброза (уровень F0) медиана времени операции составила 73 минуты, а при выраженном фиброзе уровня F2 — 150 минут, то есть продолжительность операции увеличивалась практически в два раза. Можно сделать вывод, что при значительной степени фиброза в подслизистом слое время операции увеличивается. Сравнительный анализ осложнений при распределении пациентов на группы по степени фиброза представлен в Таблице 13.

Таблица 13 - Сравнительный анализ осложнений при распределении пациентов на группы по степени фиброза

Наименование признака	F0 (n=21)	F1 (n=6)	F2 (n=21)	P
Интраоперационные осложнения всего - абс. (%)	13 (61,9)	3 (50,0)	15 (71,4)	0,4639 $p_{(F0-F1)}=0,6382$ $p_{(F0-F2)}=0,7337$ $p_{(F1-F2)}=0,3191$
Интраоперационные кровотечения - абс. (%)	12 (57,1)	3 (50,0)	10 (47,6)	0,9196 $p_{(F0-F1)}=1$ $p_{(F0-F2)}=0,7579$ $p_{(F1-F2)}=1$
Интраоперационные перфорации - абс. (%)	1 (4,8)	0 (0)	5(23,8)	0,2011 $p_{(F0-F1)}=1$ $p_{(F0-F2)}=0,1836$ $p_{(F1-F2)}=0,5552$
Ранний послеоперационные осложнения - абс. (%)				0,1250 $p_{(F0-F1)}=0,2222$
1) кровотечение	0(0)	0(0)	0(0)	$p_{(F0-F2)}=1$
2) перфорация	0(0)	1 (16,7)	0(0)	$p_{(F1-F2)}=0,2222$
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

По наличию интраоперационных перфораций, кровотечений, а также отсроченных осложнений между пациентами с разными степенями фиброза

подслизистого слоя толстой кишки статистически значимых различий не выявлено. ($p=0,201$; $p=0,919$; $p=0,125$ соответственно).

Интраоперационные перфорации возникли у 6 пациентов из 48 (12,5 %) вне зависимости от степени фиброза, а при уровне фиброза подслизистого слоя F2 перфорации отмечены у 5 пациентов (23,8 % среди группы F2). Установлен фактор риска перфорации стенки кишки фиброз уровня F2 на интраоперационном этапе статистически значимо выше, по сравнению с группой пациентов, у которых фиброз соответствовал уровня F0 ($p=0,038$). Шансы развития перфорации в группе пациентов, у которых отмечался фиброз уровня F2 на интраоперационном этапе, были в 4,3 раза выше, чем при отсутствии фиброза F0 в подслизистом слое (95% ДИ: 1,13-16,93).

Кроме того, фиброз был ассоциирован с техническими сложностями во время оперативного вмешательства ($p=0,007$). Взаимосвязей с другими переменными и статистической значимости не выявлено: не было зависимости от локализации по отделам толстой кишки ($p=0,076$), от макроскопического типа опухоли LST ($p=0,913$).

4.4.5. Анализ факторов, влияющих на продолжительность операции

Если распределять по типу LST, чаще всего удаляли ЭН типа LST-G 39 (81,3%), новообразований типа LST-NG всего 9 (18,7 %). Медианная продолжительность вмешательства методом EMR составила 46 (20-74) минут, методом ESD — 119 (60-180) минут, что имело статистически значимое различие ($p<0,0001$). Полученный результат был ожидаем и совпал с данными множества публикаций — так как ESD является технически более трудным, а значит и более продолжительным вмешательством.

Удаление EMR единым блоком занимало 20 (17-30) минут, тогда как пофрагментное удаление rEMR было достоверно дольше ($p=0,047$) – 70 (40-90) минут. При медианной продолжительности операции во время выполнения ESD в

течение 119 (60-180) минут, медианный размер удаленного ЭН толстой кишки в данной группе составил 40 (30-50) мм.

С помощью коэффициента корреляции Спирмена была установлена взаимосвязь между продолжительностью вмешательства и размером ЭН ($\rho=0,580$; $p=0,000001$), то есть при увеличении размера ЭН возрастает и длительность операции. При оценке зависимости времени операции от размера эпителиального новообразования было получено следующее регрессионное уравнение (1):

$$Y_{\text{BO}} = -21,52 + 3,2 * X_{\text{РЭН}}, \quad (1)$$

где Y_{BO} – врем операции, мин., $X_{\text{РЭН}}$ – размер эпителиального новообразования, нед.

Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой прямой корреляционной связью заметной тесноты ($\rho = 0,580$; $p < 0,000001$). В регрессионной модели (1) были учтены 28,4% факторов, оказывающих влияние на дисперсию времени операции. Исходя из коэффициента регрессии, увеличение размера эпителиального новообразования на 1 мм сопровождалось увеличением времени операции на 3,2 мин.

На Рисунке 42 представлен график регрессионной функции, характеризующей зависимость времени операции от размера эпителиального новообразования.

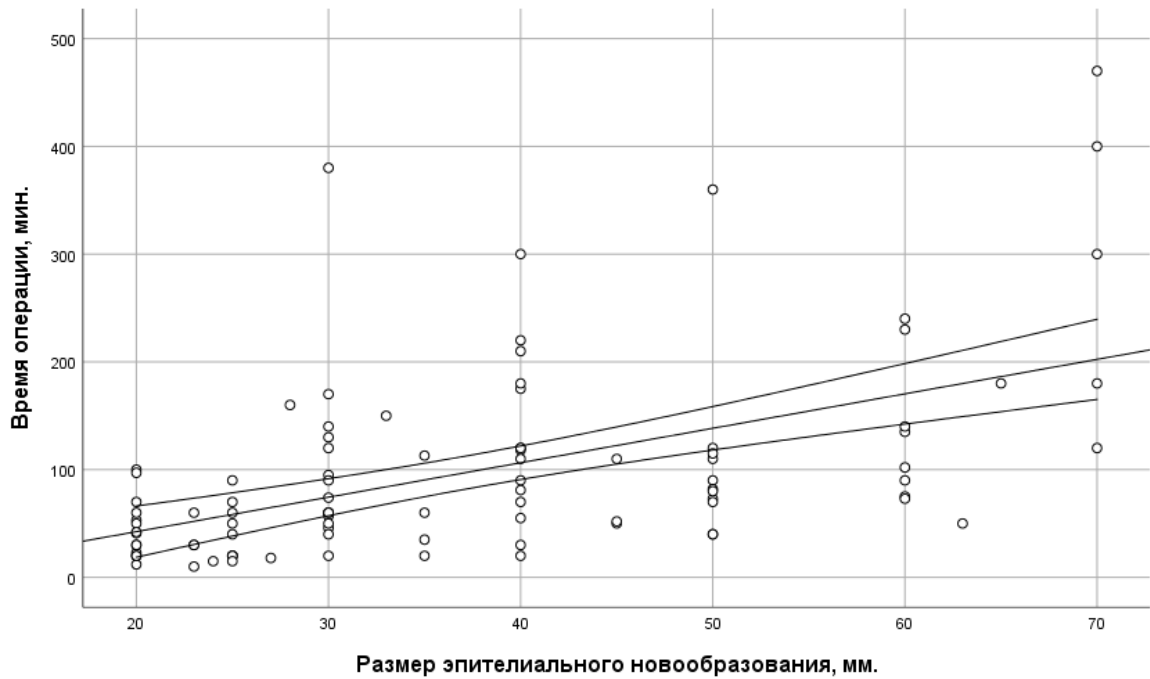


Рисунок 42 - График регрессионной функции, характеризующей зависимость времени операции от размера эпителиального новообразования

Кроме того, установлено, что длительность операции возрастала при возникновении технических сложностей ($p=0,0001$) и при наличии фиброза в подслизистом слое ($p=0,0001$).

Так, при методе ESD отсутствии фиброза в подслизистом слое (уровень F0) медиана времени операции составила 73 минуты, а при выраженном фиброзе уровня F2 — 150 минут, то есть продолжительность операции увеличивалась практически в два раза ($p=0,0009$). Можно сделать вывод, что при значительной степени фиброза в подслизистом слое время операции увеличивается.

В случае развития кровотечения длительность операции увеличивалась статистически незначимо, но с тенденцией: при развитии интраоперационного кровотечения медианное время составило 101 (52-143) минуты, в то время как без кровотечения - 65 (30-100) минут ($p=0,058$).

В тех случаях, когда возникало кровотечение, длительность операции находилась в слабой корреляционной взаимосвязи с временем, затраченным на его остановку ($R=0,3$; $p=0,002$). Время, затраченное на остановку кровотечения, было прямо пропорционально размеру ЭН ($R=0,3$; $p=0,01$) и обратно

пропорционально количеству фрагментов при удалении новообразования ($R=-0,2$; $p=0,03$).

Таким образом, длительность операции значимо больше при выполнении ESD, по сравнению с EMR, что частично обусловлено затратами времени на остановку интраоперационного кровотечения (в случае его развития) и на выделение фиброзно измененных участков. Время проведения операции возрастало при большем размере новообразования и при наличии технических сложностей при выполнении вмешательства.

4.4.6. Анализ факторов потребности применения клипс

В соответствии с полученными данными, интраоперационные осложнения статистически значимо влияли на количество применения клипс ($p=0,009$). Были установлены статистически значимые различия ($p=0,04$) в количестве использованных клипс: при ESD больше, чем при EMR. Связано это с тем, что интраоперационные осложнения больше возникали при ESD. Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14 - Сравнительный анализ продолжительности операций и потребности в закрытии раны клипсами в зависимости от метода EMR и ESD

Наименование признака	EMR (n=48)	ESD (n=48)	p
Время проведения операции Me[IQR], мин	45,5 [20; 74,5]	119 [60;180]	<0,001*
Размер ЭН, Me[IQR], мм	29 [23; 40]	40 [30; 50]	0,0027*
Клипсы, Me[IQR] кол-во шт	3 [0; 4]	4 [0,5; 6]	0,0407*
Примечание: * – изменения показателей статистически значимы ($p<0,05$)			

Была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь слабой тесноты между количеством израсходованных клипс и временем операции ($R=0,34$ $p=0,01$).

Потребность применения клипс возрастала при высокой технической сложности ($p=0,001$), при наличии фиброза в подслизистом слое ($p=0,0009$), при возникновении интраоперационной перфорации ($p=0,0002$). При этом, количество примененных клипс было пропорционально размеру перфорационного отверстия ($R=0,3$; $p=0,004$).

Таким образом, выявлено, что эндоскопический метод мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое связан с большей частотой интраоперационных осложнений, соответственно, требует большего расхода количества клипс. Так же метод ESD технически сложен и требует большего временного интервала операции. При этом методика позволяет удалять ЭН единым блоком, получая качественный препарат для морфологической оценки.

4.5. Отдаленные результаты лечения пациентов с эпителиальными новообразованиями толстой кишки после эндоскопического удаления

В связи с тем, что все пациенты, включенные в исследование, имели доброкачественные новообразования, риск прогрессирования заболевания в виде прорастания стенки органов с формированием регионарного или отдалённого метастазирования отсутствовал, то в анализ отдаленных результатов мы включали только определение частоты местного рецидива заболевания. Под местным рецидивом мы традиционно понимали повторное появление опухолевой (аденоматозной) ткани в зоне послеоперационного рубца.

Прослежены все 96 (100%) пациентов. Большинству пациентов было рекомендовано пройти первичный мониторинг через 6 месяцев после удаления ЭН, а затем через 12 месяцев выполнить контрольную колоноскопию для повторной оценки послеоперационного рубца, исключения рецидива, а также осмотра всех отделов толстой кишки. В случае интраоперационных подозрений на возможное наличие остаточной аденоматозной ткани и последующий рецидив, рекомендовался более ранний повторный осмотр через 3 и далее - 6, 12 месяцев.

Медиана наблюдения в группе EMR составила 18 (12-36) месяцев, в группе ESD – 20 (12-40) месяцев.

Большинство пациентов - 68 (70,8%) - прослежены в намеченные сроки - от 6 до 12 месяцев. Остальные 28 больных (29,2%) явились с опозданием, на повторный осмотр по прошествии 12-24 месяцев.

За период наблюдения локальный рецидив аденомы в области послеоперационного рубца развился у 9 пациентов (18,8%), что было статистически значимо ($p < 0,041$), так как все подобные наблюдения констатированы в подгруппе пофрагментного удаления – рEMR и размером первичного новообразования более 35 мм. То есть, чем больше размер ЭН, тем больше мы его фрагментируем, увеличивая вероятность получить рецидив. Размер рецидивного новообразования составлял во всех наблюдениях 5-7 мм (Рисунок 43).

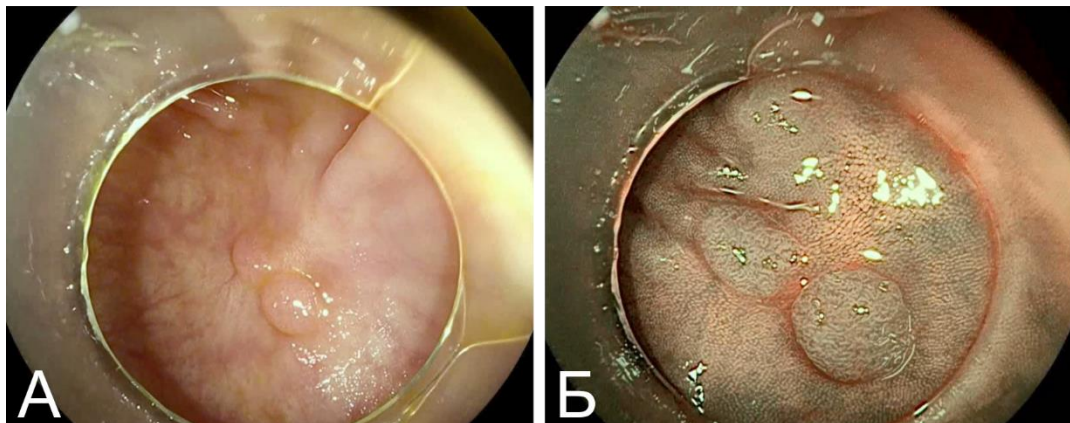


Рисунок 43 - Пациент С. 62 лет. А — рецидив аденомы после удаления методом рEMR спустя 12 месяцев; Б — осмотр в узком спектре света iScan HD

Все случаи рецидива аденом – в связи со своим малым размером - не представляли сложности для последующего повторного радикального эндоскопического удаления (Рисунок 44, А, Б).

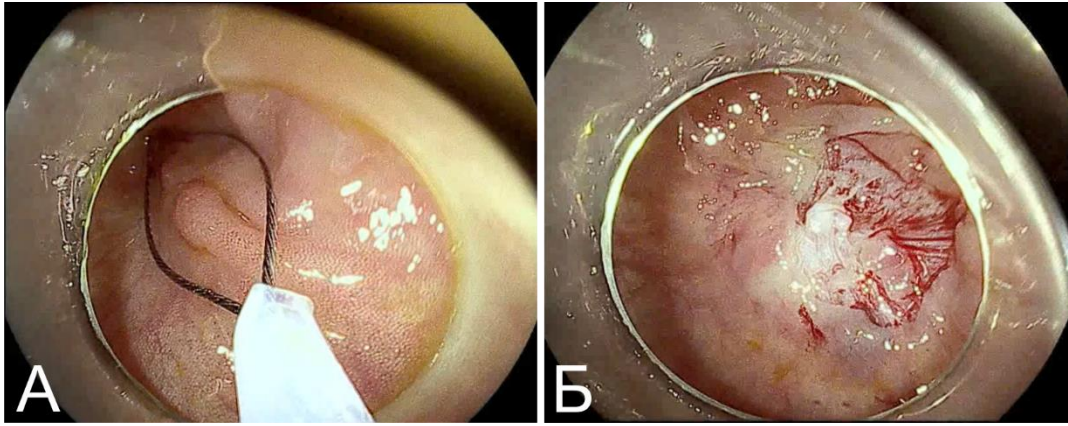


Рисунок 44 - Пациент С. 62 лет. А — резекция рецидивной аденоматозной ткани методом холодной петлевой резекции; Б — пострезекционная рана с белесым рубцом в подслизистом слое

Рецидивы значительно чаще встречались в следующих случаях:

1) При большом размере образования. В группе рецидивов медианный диаметр ЭН составил 50 (50-60) мм, в то время как в группе без рецидивов – 30 (25-40) мм ($p=0,0008$). Распределение количества рецидивов в зависимости от размера, удаленного ЭН представлено на Рисунке 45.

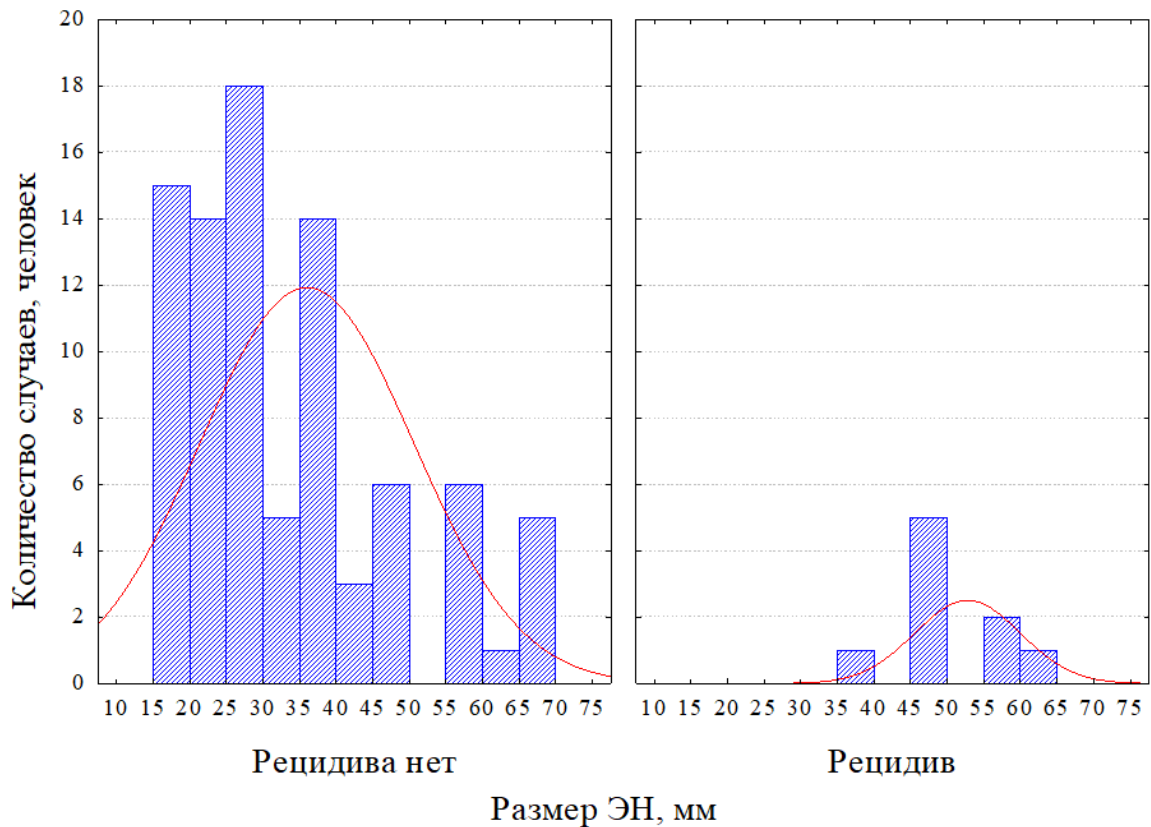


Рисунок 45 - Распределение количества рецидивов в зависимости от размера, удаленного ЭН

2) При большем числе фрагментов. Внутри группы пофрагментного удаления ЭН у пациентов с зарегистрированными рецидивами медианное число фрагментов составило 5 (4-7), в то время как при отсутствии рецидива – 2 (2-3) ($p=0,0001$). Распределение числа рецидивов в зависимости от количества фрагментов удаленного ЭН представлено на Рисунке 46.

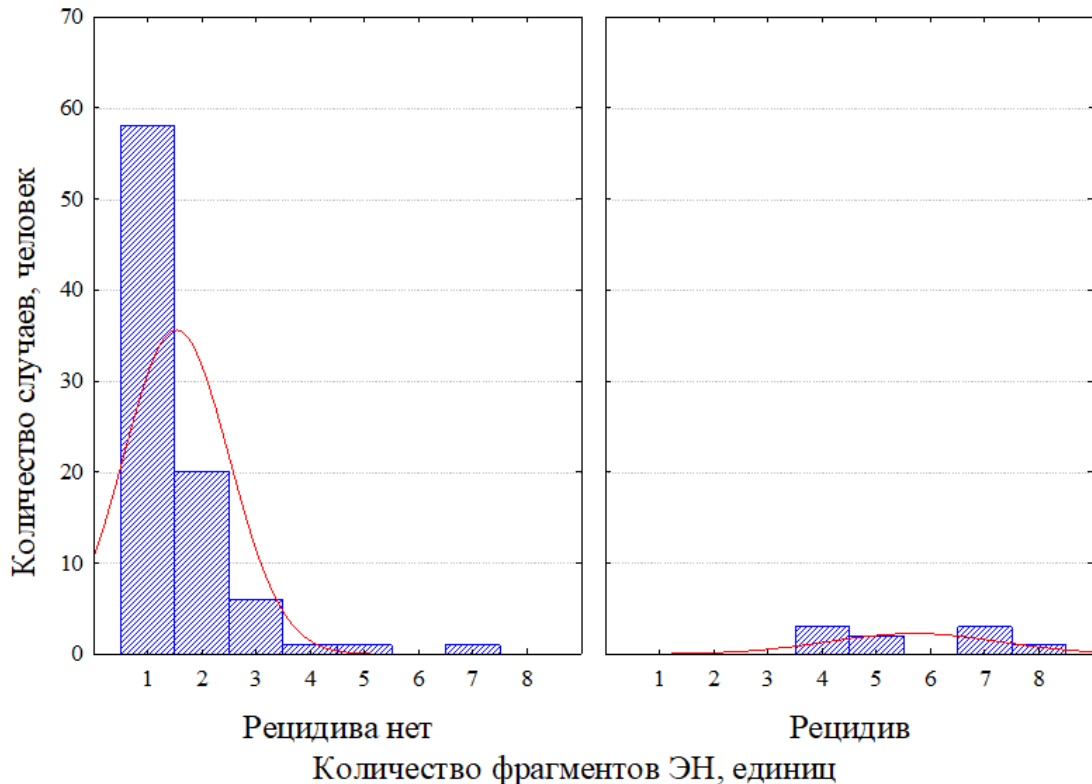


Рисунок 46 - Распределение числа рецидивов в зависимости от количества фрагментов удаленного ЭН

При проведении ROC-анализа характерного вида кривой не получено, что можно объяснить низким значением специфичности обоих признаков, размера эпителиального новообразования и количества фрагментов (менее 0,2). Однако метод ROC-анализа показывает статистическую значимость обоих факторов при влиянии их на наличие рецидива (Таблица 15).

Площадь под кривой при анализе обоих факторов, и размера ЭН, и количества фрагментов, значительно превышает 0,5, что подтверждает статистически значимое влияние их на итоговую переменную, рецидив.

При этом прогнозное количество фрагментов для риска рецидива составило 4,5 при чувствительности 0,667 и специфичности 0,023; прогнозное значение размера эпителиального новообразования – 42,5 мм при чувствительности 0,889 и специфичности 0,241.

Таблица 15 – Результаты ROC-анализа зависимости развития рецидивов в зависимости от размера ЭН и числа фрагментов, площадь под кривой

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Число фрагментов	0,985	0,011	0,000	0,963	1,000
Размер	0,838	0,042	0,001	0,756	0,920

3) При выявлении остаточной опухолевой ткани по краю резекции. Она была обнаружена у 18 (20,7 %) пациентов без рецидивов и у 8 (88,9 %) больных с рецидивами (0,0008). Относительный риск (RR) составил $4,296 \pm 0,241$, 95% доверительный интервал ДИ (CI 2,680-6,887). Чувствительность (Se) – 0,308, специфичность (Sp) – 0,986. То есть при обнаружении опухоли в крае резекции относительный риск развития рецидива составляет $4,296 \pm 0,241$, при этом фактор высоко специфичный, но недостаточно чувствительный.

Логистическая регрессия с достоверностью $p=0,0001$ показала следующую формулу:

$$\text{Рецидив} = -8,87 + 0,06 (\text{Размер}) + 1,225 (\text{Количество фрагментов}).$$

То есть, согласно полученным данным, большее влияние на риск рецидива оказало количество фрагментов при проведении резекции.

Медианное время контрольного осмотра в группе, где были выявлены рецидивы, составило 219 (173-248) дней, в группе, где рецидивов обнаружено не было – 236 (121-339) дней ($p=0,8$). Так как контрольный осмотр был назначен на определенные сроки, кривая Каплан-Майера, на которой отмечены даты выявления рецидивов, имеет вид, близкий к вертикальной линии, соответствующей времени от 133 до 249 дней (Рисунок 47). Даты контрольного

новообразования - 30 мм. Выполнена щипцовая биопсия. Полученное гистологическое заключение: тубулярная аденома прямой кишки с низкой степенью дисплазии.

При выполнении колоноскопии в прямой кишке было визуализировано ЭН тип 0-IIa по Парижской классификации, соответствует LST-G гомогенного типа, размером до 35 мм с поверхностным ямочным рисунком III Kudo. Запланировано по фрагментарная эндоскопическая петлевая резекция (pEMR)

Произведен осмотр краев новообразования и выбор устойчивой позиции. Далее выполнена инъекция раствора «Волювен», окрашенного индигокармином. Отмечен адекватный, более 5 мм, лифтинг слизистой оболочки с ЭН. Следующим этапом в просвет кишки заведена электропетля, позиционирована у одного из краев аденомы, плотно затянута ассистентом и в смешанном режиме работы коагулятора (Olympus ESG-300) - Pulsed Cut Slow 30 Вт., выполнено полное удаление ЭН пятью фрагментами. При осмотре послеоперационной раны в краях удаленного ЭН не визуализировано остаточных участков аденомы. Рана не ушивалась. В послеоперационном периоде без особенностей. Пациент выписан на 4 сутки. К сожалению, пациент не прислушался к требуемым рекомендация о повторном осмотре через 3 месяца. А при осмотре через 12 месяцев, выявлен участок аденомы в области рубца, до 6 мм (Рисунок 48, А, Б).

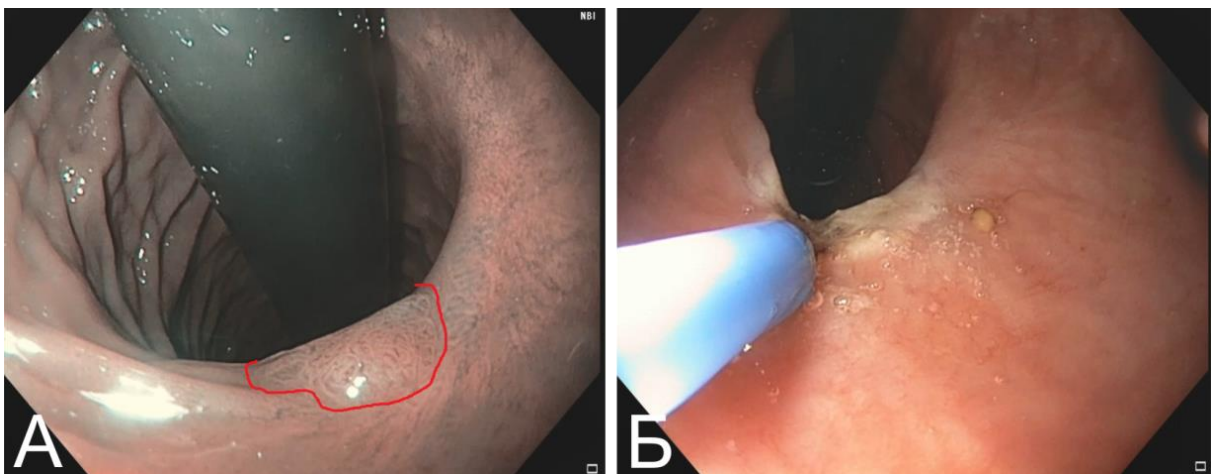


Рисунок 48 - Пациент К. 67 лет. А — рецидив аденомы после удаления методом pEMR спустя 12 месяцев; Б — после удаления, использование аргоноплазменной абляции краев послерезекционной раны

Далее выполнена петлевая холодная резекция с последующей аргон-плазменной коагуляцией краев образовавшейся раны. При контрольном осмотре еще через 6 месяцев, визуализируется рубец без признаков местного рецидива (Рисунок 49).

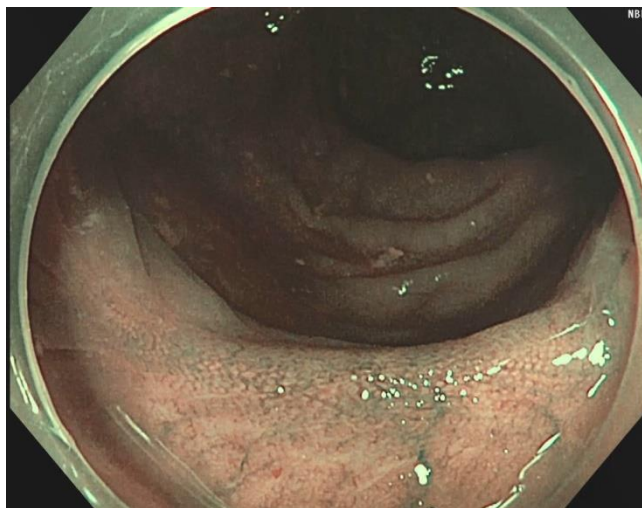


Рисунок 49 - Пациент К. 67 лет. Контрольный осмотр спустя 18 месяцев (после ранее удаления рецидива) рубец без признаков местного рецидива

В случаях удаления новообразования единым блоком методами EMR и ESD среди исследованных пациентов рецидивов опухоли как макроскопически, так и микроскопически, при плановом морфологическом исследовании, - не выявлено. При осмотре определялся рубец, а при гистологическом исследовании – слизистая оболочка с очаговой деформацией крипт, фиброз собственной мышечной пластинки слизистой оболочки.

Особенно хотелось бы отметить, что при динамическом наблюдении признаков рецидива на месте ранее выполненной ESD у 2 пациентов с R1 (край резекции менее 1 мм от аденомы) не выявлено.

Таким образом, факторами, влияющими на наличие рецидива, оказались:

- 1) Размер эпителиального новообразования более 42,5 мм (Se 0,889; Sp 0,241).
- 2) Количество фрагментов более 4,5 (Se 0,667; Sp 0,023).
- 3) Выявление остаточной опухоли по краю резекции повышало риск развития рецидива в 4,3 раза (Se 0,308; Sp 0,986).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак толстой кишки в России является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований с высокой заболеваемостью, как среди мужчин, так и среди женщин [4].

Известно, что в большинстве случаев КРР развивается на фоне очаговых изменений, происходящих в доброкачественных (чаще аденоматозных) полипах [7]. Потому логичным представляется – и это доказано в исследованиях – что лучшей профилактикой колоректального рака является удаление всех доброкачественных новообразований толстой кишки для того, чтобы в них не успела произойти злокачественная трансформация [39].

Стремление к малоинвазивным методам лечения, сокращение срока реабилитации и улучшение качества жизни пациентов стали причинами стремительного развития эндоскопических методик. В наше время эндоскопическое лечение доброкачественных ЭН толстой кишки является основным методом, доказавшим свою эффективность и безопасность [38, 125]. Но эндоскопические методы имеют свои ограничения. Их эффективность зависит от размера ЭН, от морфологического типа и локализации новообразований. Кроме того, наличие глубокой инвазии кишечной стенки является обстоятельством, ограничивающим эффективность и безопасность метода [78].

Во всем мире развитие внутрипросветных эндоскопических методов привело к уменьшению роли хирургии в лечении ЭН толстой кишки при улучшении результативности за счет небольшого количества осложнений [34, 49].

Вместе с тем для выбора в пользу эндоскопического вмешательства необходимо быть уверенным в доброкачественной природе новообразования. В отечественных руководствах рекомендуется предварительная морфологическая верификация новообразований, выполняемая методом щипцовой биопсии, в то время как в европейских и японских рекомендациях все более широкое значение придается так называемой «оптической биопсии», т. е. детальной визуальной оценке поверхности, без предоперационной биопсии [19].

Тем не менее, обзор публикаций говорит нам о том, что использование современного оборудования не является гарантией качества диагностики и стадирования ЭН ввиду субъективности оценки, поэтому и требуется удаление новообразований единым блоком и последующее полноценное патоморфологическое исследование. Только метод ESD позволяет удалять одним фрагментом обширные плоские новообразования.

С другой стороны, известно, что ЭН типа LST-G-N (гранулярные гомогенные) даже при диаметре опухоли ≥ 40 мм не имеют в своей структуре злокачественные клетки [36, 95, 128] и выполнение длительных вмешательств на таких новообразованиях у пациентов с выраженной коморбидной патологией может быть неоправданным.

На протяжении длительного времени основным методом лечения доброкачественных ЭН оставался метод петлевой электрорезекции полипов - EMR, разработанный Tada с соавторами в 1984 году [57]. Метод прост в освоении, недорог по расходным материалам, достаточно безопасен, в связи с чем получил широкое распространение в клинической практике и в настоящее время (в некоторых модификациях) не имеет конкурентов для удаления как сидячих новообразований до 2 см в диаметре, так и полипов на ножке [60].

Однако ключевым фактором для такого утверждения является размер опухоли ≤ 2 см — при его увеличении возникает вероятность фрагментации ЭН, при которой морфологу сложно или невозможно оценить края резекции и выдать надежное заключение, особенно при малигнизации новообразования, что может привести к недооценке проблемы и прогрессированию заболевания. Кроме того, неполное удаление любого ЭН впоследствии может привести к локальным рецидивам и повторным эндоскопическим вмешательствам (ререзекциям) [46].

Эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (ESD) была разработана в 1990-х годах для расширения эндоскопических возможностей, особенно - в плане удаления плоских новообразований единым блоком [81].

ESD является технически более сложным вмешательством в сравнении с EMR, но в то же время позволяет удалять новообразования независимо от их

размера и локализации [134] с существенно меньшим количеством рецидивов – около 1-2% при ESD и 12, 6% при EMR [34]. Тем не менее, метод не лишен недостатков: он более сложен в освоении, что приводит к большему (в сравнении с EMR) количеству интраоперационных или ранних осложнений, особенно таких грозных, как перфорации - 5,9-10,4% при против 1,2-3,1% при EMR [51, 88, 98, 99], при этом рецидивные новообразования в подавляющем большинстве (87,7%) случаев хорошо поддаются повторному эндоскопическому лечению [82]. Что касается стоимости ESD – то и в данном вопросе все не так однозначно: при прямом сравнении однократного выполнения стоимость диссекции (работа медицинской бригады + расходный материал) – выше стоимости петлевой резекции ЭН, однако с учетом большего количества рецидивов, а значит и потребности в более частом обследовании и повторном удалении, ESD для всех типов LST крупнее 20 мм может быть более рентабельной, чем пофрагментная pEMR [72].

На сегодняшний день не существует каких-либо Российских клинических рекомендаций по удалению эпителиальных новообразований толстой кишки, поэтому вопрос о выборе метода удаления плоских латерально распространяющихся эпителиальных новообразований толстой кишки (а равно как и любых других ЭН) каждый врач вынужден решать самостоятельно на основании личного опыта и стандартов, принятых в конкретной клинике.

В Российских научных публикациях представлено около 10 статей на эту тему. Одна из них рассматривает факторы, определяющие риск осложнений и техническую сложность метода ESD в желудке (Федоров Е. Д. с соавт., 2011) [15, 16]. В другой работе освещается исследование данных 178 пациентов: в 28,9 % случаев после удаления методом pEMR развился рецидив (Аникина М. С. с соавт., 2015) [3].

Наибольший интерес представляют две работы: Первая – выполненная по проспективной модели (Агапов М. Ю., 2015, [1]) сравнивающая результаты применения методов EMR и ESD в желудке и толстой кишке — определяет факторы риска, преимущества и недостатки методов. В данной работе автор

составил алгоритм выбора метода удаления с учетом размеров, типов образований и вида ямочного рисунка, но количество крупных новообразований (диаметром более 20 мм) было небольшим. Друга крупная работа (Хомяков Е. А. с соавт., 2020, [22]) на примере 133 ЭН доказывает, что ESD является эффективным и безопасным методом удаления опухолей толстой кишки, однако основой доказательности прописаны только факторы риска осложнений. Остальные проанализированные работы опубликованы в виде тезисов или описывают единичные наблюдения [3, 4, 5, 14 и др.].

В зарубежных же рекомендациях отсутствует единый взгляд на проблематику выбора между ESD и EMR (pEMR). Консолидированный взгляд западной школы [71] представлен в обновленных рекомендациях Европейского сообщества гастроинтестинальной эндоскопии, вышедших в 2022 году. Он основан на тщательном анализе сосудистого и ямочного рисунка новообразования и не привязан к его размерам. Не зависимо от локализации при легкой дисплазии эпителия (NICE 2/JNET 2A) рекомендуется EMR (по возможности, но не обязательно – единым блоком). При признаках тяжелой дисплазии, или рака в пределах слизистой оболочки (JNET 2B) – в ободочной кишке в любом случае рекомендуется EMR, тогда как в прямой кишке рекомендуется EMR единым блоком или ESD (или хирургия), особенно при подозрении на инвазию подслизистого слоя.

Эндоскописты же стран Азии – в первую очередь Японии и Южной Кореи - в подавляющем большинстве случаев отдают предпочтение диссекции в подслизистом слое [34, 73, 83, 96], концентрируя пациентов в клиниках, специализирующихся на данном методе лечения, однозначно указывая на высокую эффективность метода лечения у всех групп пациентов, включая людей пожилого и старческого возраста.

Таким образом, на сегодняшний день нет стандартизованного подхода в выборе метода эндоскопического удаления крупных LST толстой кишки. Трудности с применением малоинвазивных методов лечения связаны со сложностью предварительной визуальной оценки, низкой эффективностью

щипцовой биопсии [106]. При наличии минимального риска малигнизации необходимо удалять LST единым блоком для качественного патоморфологического исследования, принимая во внимание данные о локализации, макроскопическую картину, размер ЭН, возраст пациента, сопутствующие заболевания и иметь полное представление о возможных осложнениях в результате вмешательства.

В Университетской клинической больнице № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) проведено одноцентровое проспективное рандомизированное исследование с выполнением эндоскопического удаления латерально-распространяющихся новообразований с применением двух методик: резекции слизистой оболочки и диссекцией в подслизистом слое.

Набор пациентов в обе группы осуществлялся проспективно с 01.01.2019 по 30.12.2022 – и выполнялся в строгом соответствии с критериями отбора. В окончательный анализ было включено по 48 – суммарно 96 пациентов в возрасте от 39 до 88 лет ($64,9 \pm 10,7$), прошедших диагностику и лечение в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2 с 01.01.2019 по 30.12.2022 года. 35 (36,5 %) исследуемых – мужчины, 61 (63,5 %) – женщины. Новообразование в слепой кишке наблюдалось у 16 (16,6 %) пациентов, в восходящей ободочной кишке – у 25 (26,0 %) пациентов, в поперечной ободочной кишке – у 27 (28,1%), в нисходящей ободочной кишке – 1 (1,0%), в сигмовидной кишке – 10 (10,4%) и в прямой кишке – у 17 (17,7%) пациентов. Никто из пациентов ранее не был оперирован по поводу колоректального рака. После распределения пациентов согласно критериям включения/невключения в группы случайным образом при помощи программы «Random Allocation Software». Вероятность попадания пациента в ту или иную группу составило 50%. Анализируемые группы были однородны по исследуемым признакам. Оперативное лечение выполнялось одними и теми же докторами.

Подготовка пациентов к вмешательству на кишке осуществлялась по двухэтапной 85 из 96 (88,5%) или одноэтапной 11 из 96 (11,4%) схеме,

препаратами полиэтиленгликоля или трисульфата, достигнув хорошего и отличного уровня подготовки.

Чаще всего мы использовали внутривенную анестезию на основе пропофола, с дополнительным применением различных видов нестероидных анальгетиков. В редких, особенно длительных, вмешательствах – чаще на прямой кишке (около 3-4 часов) применялась субарахноидальная анестезия с седацией пропофолом или препаратами бензодиазепинового ряда (мидазолам) или общая комбинированная анестезия с миоплегией и ИВЛ.

Для выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки по каналу эндоскопа проводился инъектор, по которому в подслизистый слой под эпителиальным новообразованием вводится один из растворов – Волювен, Венофундин, ГЭК 6%, NaCl 0,9% с добавлением индигокармина (1:5000), в количестве, достаточном для лифтинга новообразования, обычно – из нескольких точек по его периметру. Следующим этапом проводилась электрокоагуляционная петля, размером превышающая диаметр новообразования. Петля накрывала новообразование с захватом неизменной слизистой оболочки, отступая на 2-3 (или более) мм от его краёв, прижимается к слизистой оболочке и постепенно затягивалась, обеспечивая максимально плотный захват. Чередую режимы резания и коагуляции (в смешанном режиме тока), врач выполняет отсечение слизистой оболочки с опухолью. Если в крае пострезекционного дефекта визуализируется остаточная ткань, то, исходя из ее размеров, эндоскопист повторяет резекцию остаточного фрагмента в пределах неизменной слизистой оболочки.

Для выполнения эндоскопической мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое аналогично EMR выполняется инъекция тех же растворов (с предпочтением коллоидных) в количестве, достаточном для лифтинга новообразования. После выполнения иницирующего разреза слизистой оболочки режущий кончик ножа вводится в подслизистый слой, где и происходит постепенное продвижение в его глубину за счет пересечения волокон и сосудов подслизистого слоя с постепенным формированием лоскута слизистой оболочки с

периодическим повторением инъекции раствора по ножу или заменяя на инъектор. В случаях подслизистого фиброза следует максимально тщательно выполнять процесс рассечения подслизистого слоя, так как риск перфорации в таких случаях выше среднего значения.

После окончания обоих типов вмешательства - послеоперационный дефект слизистой оболочки проверяется на наличие перфорации и потенциальных источников кровотечения. Крупные сосудистые пучки профилактически коагулируются, дефекты мышечной стенки ушиваются клипсами.

Анализ непосредственных результатов в группе EMR показал, что единым блоком удалось удалить только 15 ЭН (31,2%), тогда как на пофрагментарное удаление (pEMR) пришлось 33 ЭН (68,7%), причем зависимость единого или пофрагментарного удаления от типа LST (гранулярный или не гранулярный тип) отсутствовала ($p=0,509$). Естественным следствием фрагментации явился и крайне высокий уровень положительного вертикального и горизонтального краев резекции при EMR - достоверно R0-объем резекции признан только в 12 (25,0%) случаях.

Естественным следствием малого количества R0 резекций при EMR (а точнее pEMR) стало повышенное количество местных рецидивов аденомы в области послеоперационного рубца. После удаления методом пофрагментарной резекции местный рецидив, хоть и малого размера развился у 9 (18,8%) пациентов ($p<0,041$), но после удаления ЭН единым блоком (EMR и ESD) – повторного роста аденоматозной ткани в рубце за время наблюдения зафиксировано не было. Такая частота рецидивов вполне соответствовала ведущим мировым данным, где рецидив после EMR составил 4,2–28,9% [3, 13, 18, 39, 46, 60, 66, 98, 118], после – ESD - 1-3,8% [9, 20, 34, 73, 95]. Справедливости ради стоит отметить, что все 9 (18,8%) рецидивов были диагностированы и успешно излечены при первой явке пациентов на контрольный осмотр базовыми методами эндоскопических вмешательств – петлевой резекцией или аргон-плазменной коагуляцией. Ни в одном из случаев хирургической коррекции не потребовалось.

В группе ESD эпителиальные новообразования удалены единым блоком во всех 48 случаях (100%). По результату патоморфологического заключения в 2 случаях (4,1%) зона коагуляции попала на латеральный край ЭН, в связи с чем было принято решение о позитивном горизонтальном крае резекции (R1), однако при последующем наблюдении рецидивов отмечено не было.

Нами был пристально изучены факторы риска фрагментации ЭН при удалении. Большинство из них не имели статистической значимости: локализация ($p=0,894$), степень фиброза ($p=1$), тип LST ($p=0,488$), продолжительность операции ($p=0,791$) и ее техническая сложность ($p=0,952$). Единственным выявленным в нашей работе фактором риска фрагментации был размер ЭН — с увеличением диаметра новообразования увеличивалось и количество фрагментов. Пороговое значение (выше которого будет происходить фрагментация ЭН) составило 27,5 мм. При размере ЭН, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск его фрагментации при удалении. Полученная модель (ROC-кривая, характеризующая зависимость прогнозирования фрагментации ЭН при методе EMR была статистически достоверной ($p<0,018$).

Интересным оказался анализ основных интраоперационных и послеоперационных осложнений.

В подгруппе rEMR интраоперационные перфорации стенки кишки констатированы в 9% (3 из 33) случаев, в подгруппе EMR – в 6,6% (1 из 15), при этом статистических различий между подгруппами не отмечено ($p=0,631$). Итоговая частота перфорации в группе составила 8,3% (4 случая).

В группе ESD интраоперационные перфорации были отмечены в 6 (12,5%) случаев.

В группе удаления ЭН единым блоком при EMR интраоперационные кровотечения встречались в 2 из 15 случаев (13,3%), тогда как в подгруппе rEMR - в 9 из 33 случаев (27,2%). Различия данного показателя между подгруппами не были статистически достоверны ($p=0,247$). Суммарно частота интраоперационных кровотечений в группе EMR составила 11 из 48 случаев или 22,9%.

В группе ESD интраоперационные кровотечения возникли 25 из 48 (52,1%).

Таким образом установлено, что между группами EMR и ESD по интраоперационным кровотечениям отмечалась двукратная, статистически достоверная ($p=0,0005$), разница. При сравнении двух методов удаления по частоте интраоперационных перфораций статистической значимой разницы между методами отмечено не было ($p=0,7401$). Возникновение кровотечения прямо пропорционально коррелировало с размером ЭН ($p=0,0293$), а также отмечена тенденция к увеличению продолжительности операции вследствие возникновения кровотечения ($p=0,0585$), однако для достижения необходимого уровня достоверности ($p<0,05$) требуется большее количество исследуемых пациентов.

Средняя продолжительность вмешательства методом EMR составила $52,5\pm 34,4$ минуты, методом ESD — $143,6\pm 102,9$ минуты, данное различие было достоверно ($p<0,0001$), хотя различий по размеру новообразований между двумя группами не было ($p=0,072$). Также достоверным ($p=0,047$) было и различие по продолжительности вмешательства между подгруппами EMR $24,7\pm 12,8$ мин. и pEMR $65,2\pm 33,8$ мин.

Помимо интраоперационных осложнений на продолжительность вмешательства значимо влияла степень фиброза подслизистого слоя, которую по объективным причинам адекватно оценить удалось только в группе ESD. При этом достоверна разница ($p=0,0009$) получена только между подгруппами с отсутствующим фиброзом (F0) и максимально выраженным (F2), когда продолжительность вмешательства увеличивалась двукратно при одинаковом размере новообразования. При этом степень фиброза в нашей работе не повлияла на частоту интраоперационных перфораций ($p=0,2011$) и кровотечений ($0,9196$), а также на отсроченные осложнения ($p=0,1250$).

Частота встречаемости интраоперационных осложнений достоверно влияла как на вероятность клипирования ($p=0,009$), так и на количество использованных клипс ($p=0,0407$). В связи с тем, что осложнения чаще возникали при ESD, то и клипирование требовалось чаще с большим количеством данного расходного материала. Связи частоты применения и количества клипс с другими

переменными не найдено: размер ЭН ($p=0,990$), локализация ($p=0,149$), время ($p=1$), техническая сложность ($p=0,150$).

Что касается отсроченных осложнений, то в обеих группах случилось по 1 отсроченной перфорации стенки кишки из 48 пациентов – т.е. вероятность осложнения в избранных группах была одинаковой – 2,1%. Отсроченное кровотечение однократно констатировано в подгруппе rEMR, что также не имело статистической значимости ($p=0,463$).

В связи с малым объёмом выборки (и малым количеством осложнений) в нашем исследовании достоверно установить фактор риска развития послеоперационных осложнений нам не удалось ($p=0,9999$).

Из 96 наблюдений, вошедших в исследование, операцию удалось выполнить в запланированном объеме у всех пациентов, в 2 случаях (2%) – по 1 в каждой группе потребовалось хирургическое лечение, ввиду развившихся в раннем послеоперационном периоде перфораций. Мы отметили, что размер ЭН, независимо от метода удаления, никак не влиял на появление отсроченных осложнений ($p=0,9412$), но влиял на развитие интраоперационных осложнений ($p=0,0381$).

Таким образом, оба метода – эндоскопической петлевой резекции слизистой оболочки и эндоскопической мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое представляют собой эффективные и безопасные способы удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки. Метод EMR прост для освоения и исполнения, однако демонстрирует наилучшие результаты возможности резекции единым блоком с R0 только для ЭН толстой кишки менее 27,5 мм в наибольшем измерении – 25% против 95,9% ($p<0,000001$). Превышение данного размера приводит к формированию местного рецидива у 18,8% пациентов ($p<0,041$). Различий по количеству интраоперационных перфораций при удалении LST, размерами от 20 до 70 мм отмечено не было ($p=0,7401$), количество же интраоперационных кровотечений при ESD было двукратно большим ($p=0,0005$), тем не менее все кровотечения были остановлены эндоскопическим путем и не потребовали срочной конверсии – с переходом на хирургическое лечение. ESD

для данного размера новообразований требует трехкратно большего времени $143,6 \pm 102,9$ минуты против $52,5 \pm 34,4$ минуты ($p < 0,0001$) и на продолжительность вмешательства критически влияет максимальная степень фиброза (F2) подслизистого слоя ($p = 0,0009$), тем не менее большие временные затраты при ESD приводят к около нулевому риску местного рецидива, что будет критически важно при малигнизированном новообразовании.

ВЫВОДЫ

1. В группе ESD удаление единым блоком 100%, в группе EMR единым блоком 31,2%. R0 объем резекция в группе ESD - 95,9%, в группе EMR составил 25,0%, ($p < 0,000001$). Интраоперационные кровотечения в группе EMR составили 22,9%, в группе ESD 52,1%, ($p < 0,0005$). Кровотечения встречались чаще, при наиболее крупных ЭН ($p < 0,0293$). Интраоперационные перфораций стенки кишки между EMR - 8,3% и ESD - 12,5% ($p > 0,7401$) зафиксировано не было.

2. Размер ЭН более 27,5 мм является независимым фактором фрагментации ЭН при методе EMR, $0,71 \pm 0,73$ (95 % ДИ: 0,576-0,861). Полученная модель была статистически достоверной ($p < 0,018$). Чувствительность и специфичность метода составили 61% и 71% соответственно.

3. Средняя продолжительность вмешательства в группе EMR $52,5 \pm 34,4$ минуты, в группе ESD (против $143,6 \pm 102,9$ минут, ($p < 0,0001$). На продолжительность при ESD влияла степень фиброза подслизистого слоя ($p = 0,0009$). При EMR факт фрагментации ЭН ($p = 0,047$)

4. Анализ факторов риска интраоперационной перфорации, установлены факторы как техническая сложность ($p = 0,040$), ОШ 5,55 (95% ДИ: 1,11-27,72) и фиброз в подслизистом слое (F2) ($p = 0,038$), ОШ 4,37 (95% ДИ: 1,13-16,93)

5. При удалении ЭН единым блоком ESD или EMR рецидивы не были зафиксированы, фрагментация ЭН было фактором формирования местного рецидива у 18,8% пациентов ($p < 0,041$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с обширными плоскими ЭН толстой кишки должны концентрироваться в специализированных колопроктологических центрах, имеющих возможность мультидисциплинарного обсуждения с различными вариантами последующего лечения. Выбор первичного метода лечения должен основываться в первую очередь на эндоскопической оценке ЭН, меньшее значение для лучевых методов исследования.

2. Оценка радикальности проведенного лечения и дальнейшая тактика должна определяться по результатам экспертного заключения морфолога. До получения финального морфологического заключения эндоскопическое удаление считается методом получения морфологического материала.

3. При невозможности укладки новообразования в петлю для удаления единым блоком, особенно при признаках грубых диспластических изменений или малигнизации необходимо не предпринимать попыток EMR, а перейти на ESD или отдать пациента в экспертную клинику или на хирургическое лечение.

4. При удалении ЭН размером, превышающим 27 мм, целесообразно планировать удаление единым блоком посредством ESD.

5. Пофрагментная резекция эпителиального новообразования (pEMR) может быть оправдана только у пациентов соматически крайне отягощенного статуса, особенно при наличии гранулярного гомогенного типа LST с крайне низким риском озлокачествления с комплаентностью пациента к последующим контрольным осмотрам.

6. Особенно тщательный эндоскопический контроль после фрагментарного удаления ЭН должен быть выполнен не позже 3-6 месяцев со дня операции, с готовностью выполнения повторной резекции рецидивной аденоматозной ткани.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В перспективе, по мере распространения и внедрения методики в клиническую практику специализированных колопроктологических центрах и стационаров их направленности, представленное малоинвазивное лечение может стимулировать рост увеличения органосохраняющих операции при лечении латерально распространяющимися эпителиальными новообразованиями толстой кишки. Позволяя оценить радикальность проведенного лечения, и определить дальнейшую тактику по результатам экспертного заключения морфолога. Приводя к постепенному снижению частоты пофрагментарного удаления аденом с возможным скрытым риском озлокачествления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

EMR (англ. endoscopic mucosal resection) – эндоскопическая резекция слизистой оболочки

pEMR (англ. piecemeal endoscopic mucosal resection) – эндоскопическая пофрагментная резекция слизистой оболочки

ESD (англ. endoscopic submucosal dissection) – эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое

LST (англ. laterally spreading tumor) – латерально стелющаяся опухоль

DMI (англ. deep mural injury) – глубокое повреждение стенки

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

JNET (англ. Japan NBI Expert Team) – японская технология эндоскопического осмотра в узком спектре разработанная классификация командой экспертов.

sm (англ. submucosal) – подслизистый слой

ТК – толстая кишка

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

ЭН – эпителиальное новообразование

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

АПК – аргоноплазменная коагуляция

ОАК – общий анализ крови

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

МНО – международное нормализованное отношение

ППЦ – положительная прогностическая ценность

ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов, М. Ю. Эндоскопическая резекция слизистой и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в лечении эпителиальных образований желудка и толстой кишки: дис. доктора медицинских наук / Тихоокеан. гос. мед. ун-т. – Владивосток. – 2015.
2. Агейкина, Н. В. Эффективность методов «холодного» удаления небольших (менее 10мм) доброкачественных эпителиальных образований толстой кишки во время диагностической колоноскопии в амбулаторных условиях / Н. В. Агейкина, Е. Д. Федоров // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – Т. 24. - №5. – С. 32-38.
3. Аникина, М. С. Удаление ворсинчатых опухолей толстой кишки со стелющимся типом роста больших размеров методом петлевой электроэксцизии / М. С. Аникина, Е. А. Дробязгин, Ю. А. Чикинев // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 4. – С. 23.
4. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М. – 2020.
5. Клинические аспекты контроля полноты удаления латерально распространяющейся опухоли (LST) / Д. А. Черных, Л. М. Мяукина, А. А. Филин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №152(4). – С. 99-100.
6. Клинический случай: Первый опыт удаления аденомы тонкой кишки методом холодной петлевой резекции / А. А. Федоренко, А. П. Кирюхин, П. В. Павлов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2023. – Т. 29. - № 2. – С. 56-59.
7. Кузьмин-Крутецкий, М. И. Эндоскопическая диагностика и лечение заболеваний органов желудочно-кишечного тракта: методические рекомендации / М. И. Кузьмин-Крутецкий, Б. Х. Самедов, В. Б. Гриневич // СПб. – Ipsen. – 2006. – С. 178.
8. Морфологические характеристики и диагностические критерии традиционной зубчатой аденомы / А. С. Тертычный, Н. В. Пачуашвили, П. В.

Павлов, А. А. Федоренко [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2023. – №13(5). – С. 6-14.

9. 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, О. А. Майновская, С.В. Чернышов // Колопроктология. – 2019. – №2. – с. 28-36.

10. Мтвралашвили, Д.А. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое эпителиальных новообразований правых отделов ободочной кишки. / – Канд. дисс. Москва, – 2019. – С. 28-47.

11. Непосредственные результаты удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки методами эндоскопической петлевой электрорезекции слизистой оболочки и мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое: сравнительная оценка / А. А. Федоренко, П. В. Павлов, А. П. Кирюхин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – №33(4). – С. 14 -23.

12. Олейникова, Н. А. Новое в классификации доброкачественных эпителиальных опухолей толстой кишки / Н. А. Олейникова, П. Г. Мальков, Н. В. Данилова // ВОЗ. – 2019. – 5-е издание. - Архив патологии. – 2020. – Т. 82. - №2. – С. 35-42.

13. Оценка эффективности и безопасности фрагментарной эндоскопической резекции крупных колоректальных образований. Ретроспективное многоцентровое исследование / Д. В. Завьялов, С. В. Кашин, Е. Р. Олевская [и др.]. – Текст: электронный // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №11(179). – С. 80-86.

14. Применение эндоскопической резекции слизистой оболочки с циркулярным разрезом при удалении новообразований толстой кишки (промежуточные результаты) / Э. У. Абдулжалиева, А. А. Ликутков, Д. А. Мтвралашвили [и др.] // Колопроктология. – 2022. – Т. 21. - №4. – С. 21-29.

15. Результаты применения эндоскопической резекции слизистой оболочки и эндоскопической диссекции подслизистого слоя у пациентов с

поверхностными эпителиальными новообразованиями желудка и двенадцатиперстной кишки / Е. Д. Федоров, Р. В. Плахов, Л. М. Михалева, [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №10. – С. 65-72.

16. Сравнительная оценка непосредственных результатов эндоскопической резекции слизистой оболочки и эндоскопической диссекции подслизистого слоя при удалении поверхностных эпителиальных новообразований желудка и двенадцатиперстной кишки / Е. Д. Федоров, Р. В. Плахов, Л. М. Михалева [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 37-40.

17. Тактика эндоскопического лечения новообразований толстой кишки / А. А. Митраков, В. А. Кряжов, Р. С. Смирнова [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2018. – Т. 9. – №3. – С. 57-61.

18. Фрагментарная резекция крупных доброкачественных колоректальных опухолей: результаты российского многоцентрового исследования / Д. В. Завьялов, С. В. Кашин, Е. Р. Олевская [и др.] // Колопроктология. – 2020. – Т. 19. – №1(71). – С. 73-79.

19. Халин, К. Д. Диагностическая ценность предоперационной биопсии в дифференциальной диагностике эпителиальных образований толстой кишки / К. Д. Халин, М. Ю. Агапов, Л. В. Зверева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – №1. – С. 41-43.

20. Эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое в практике колопроктологического стационара. Первые результаты: одноцентровый опыт / А. А. Федоренко, П. В. Павлов, А. П. Кирюхин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2023. – № 29(6). – С. 52-61.

21. Эффективность и безопасность холодной петлевой полипэктомии при полипах толстой кишки размером ≤ 8 мм / М. Ю. Агапов, К. Д. Халин, А. С. Барсуков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №4. – С. 56-60.

22. Эффективность и факторы риска эндоскопической диссекции в подслизистом слое при опухолях правых отделов толстой кишки / Е. А. Хомяков,

Д. А. Мтвралашвили, Ю. Е. Ваганов [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2020. – №179(4). – С. 29-35.

23. A case report of colonic stent placement without X-ray control in the COVID-19 era: a practical method or a mistake? / I. Gorovaia, P. Pavlov, A. Bagirova, A. Fedorenko, [et al.] // Quant Imaging Med Surg. – 2023 – Vol. 13. – № 4. – P. 2708-2711.

24. Advanced endoscopic submucosal dissection with traction / H. Imaeda, N. Hosoe, K. Kashiwagi [et al.] // World J Gastrointest Endosc. – 2014. – Vol. 16. - №6. – P. 286-95.

25. Analysis of K-ras codon 12 mutations and p53 overexpression in colorectal nodule-aggregating tumors / T. Kusaka, H. Fukui, Y. Sano [et al.] // Gastroenterol Hepatol. – 2000. – Vol. 15. - №10. – P. 1151-7.

26. ASGE Technology Committee. Endoscopic mucosal resection. Gastrointest Endosc / ASGE Technology Committee / J. H. Hwang, V. Konda, B. K. Abu Dayyeh [et al.] // 2015. – Vol. 82. - №2. – P. 215-26.

27. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence / B. Click, P. F. Pinsky, T. Hickey [et al.] // JAMA. – 2018. – Vol. 319. - №19. – P. 2021-2031.

28. Bor, R. Role of ultrasound in colorectal diseases / R. Bor, A. Fábíán, Z. Szepes // World J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22. - №43. – P. 9477-9487.

29. Buchner, A. M. Outcomes of EMR of defiant colorectal lesions directed to an endoscopy referral center / A. M. Buchner, C. Guarner-Argente, G. G. Ginsberg // Gastrointest Endosc. – 2012. – Vol. 76. - №2. – P. 255-63.

30. Calderwood, A. H. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale / A. H. Calderwood, B. C. Jacobson // Gastrointest Endosc. - 2010. – Vol. 72. - №4. – P. 686-92.

31. Cap-fitted endoscopic mucosal resection of ≥ 20 mm colon flat lesions followed by argon plasma coagulation results in a low adenoma recurrence rate / G. S. Raju, P. Lum, H. Abu-Sbeih [et al.] // Endosc Int Open. – 2020 – Vol. 8. - № 2. – P. E115-E121.

32. Cârțână, E. T. Advances in endoscopic ultrasound imaging of colorectal diseases / E. T. Cârțână, D. I. Gheonea, A. Săftoiu // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 7. – №22. – P. 1756-66.
33. Clinical outcome and long-term prognosis after endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors in patients aged 75 years or older: a retrospective observational study / N. Asayama, S. Nagata, K. Shigita [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2024. – Vol. 39. - №1. – P. 188.
34. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis / L. Fuccio, C. Hassan, T. Ponchon, [et al.] // *Gastrointest Endosc.* - 2017. – Vol. 86. - № 1. - P. 74-86.e17.
35. Clinical significance and validity of the subclassification for colorectal laterally spreading tumor granular type / K. Shigita, S. Oka, S. Tanaka [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 31. - №5. – P. 973-9.
36. Clinicopathological characteristics of laterally spreading colorectal tumor / X. Zhao, Q. Zhan, L. Xiang [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. - №4. – e94552.
37. Clinicopathological feature and treatment outcome of patients with colorectal laterally spreading tumors treated by endoscopic submucosal dissection / Y. H. Jeong, J. Lee, S. W. Kim [et al.] // *Intest Res.* – 2019. –Vol. 17. - №1. – P. 127-134.
38. Colonoscopy and polypectomy: beside age, size of polyps main factor for long-term risk of colorectal cancer in a screening population / K. Halfter, L. Bauerfeind, A. Schlesinger-Raab [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 147. - № 9. – P.2645-2658.
39. Colonoscopy surveillance following adenoma removal to reduce the risk of colorectal cancer: a retrospective cohort study / A. J. Cross, E. C. Robbins, K. Pack [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2022. - Vol. 26. – №26. – P. 1-156.
40. Colorectal cancer statistics, 2020 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Goding Sauer, [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2020. – Vol. 70. - №3. – P. 145-164.
41. Colorectal carcinoma occurring via the adenoma-carcinoma pathway in patients with serrated polyposis syndrome / F. Nakamura, Y. Sato, K. Okamoto [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 57. - №4. – P. 286-299.

42. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery / Y. Saito, M. Yamada, E. So [et al.] // *Dig Endosc.* – 2014. – №26. – P. 52-61.
43. Colorectal tumours and pit pattern / S. Kudo, S. Hirota, T. Nakajima [et al.] // *J. Clin Pathol.* – 1994. – Vol. 47. - №10. – P. 880-5.
44. Comparing endoscopic mucosal resection with endoscopic submucosal dissection in colorectal adenoma and tumors: Meta-analysis and system review / N. Wang, L. Shu, S. Liu [et al.] // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18. - №9. - e0291916.
45. Comparison of the histopathological characteristics of large colorectal laterally spreading tumors according to growth pattern / T. Saito, K. Kobayashi, M. Sada [et al.] // *J Anus Rectum Colon.* – 2019. – Vol. 3. - №4. – P. 152-159.
46. Complication and local recurrence rate after endoscopic resection of large high-risk colorectal adenomas of ≥ 3 cm in size / J. Seidel, E. Färber, R. Baumbach [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2016. – Vol. 31. - № №3. – P. 603-11.
47. Correlation between SMADs and Colorectal Cancer Expression, Prognosis, and Immune Infiltrates / N. Ding, H. Luo, T. Zhang [et al.] // *Int J Anal Chem.* – 2023. - 8414040.
48. Cost-effectiveness analysis of endoscopic resection for colorectal laterally spreading tumors: Endoscopic submucosal dissection versus piecemeal endoscopic mucosal resection / M. Sekiguchi, A. Igarashi, Y. Mizuguchi [et al.] // *Dig Endosc.* – 2022. – Vol. 34. - №3. – 553-568.
49. Cronin, O. Selection of endoscopic resection technique for large colorectal lesion treatment / O. Cronin, F. V. Mandarino, M. J. Bourke // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2024. – Vol.40. – №5. – P. 355-362.
50. Current practices in endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms: a survey of indications among Korean endoscopists / T. J. Kim, E. R. Kim, S. N. Hong [et al.] // *Intest Res.* – 2017. – Vol. 15. - №2. – P. 228-235.
51. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors / N. G. Burgess, M. S. Bassan, D. McLeod [et al.] // *Gut.* – 2017. – Vol. 66/ - №10. – P. 1779-1789.

52. Development of the strip-off biopsy / M. Tada, M. Murata, F. Murakami [et al.] // *Gastroenterol Endosc.* – 1984. – Vol. 26. - №833. – P. 839.
53. Diagnosis of laterally spreading tumors (LST) in the rectum and selection of treatment: characteristics of each of the subclassifications of LST in the rectum / Y. Horiuchi, A. Chino, Y. Matsuo [et al.] // *Dig Endosc.* – 2013. – Vol. 25. - №6. – P. 608-14.
54. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database / S. Kobayashi, M. Yamada, H. Takamaru [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2019. - Vol. 7. - №7. – P. 914-923.
55. Does magnifying narrow-band imaging or magnifying chromoendoscopy help experienced endoscopists assess invasion depth of large sessile and flat polyps? / H. W. Jang, S. J. Park, J. H. Cheon [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2014. – Vol. 59. - № 7. – P. 1520-8.
56. Double-clip traction for colonic endoscopic submucosal dissection: a multicenter study of 599 consecutive cases (with video) / P. Bordillon, M. Pioche, T. Wallenhorst [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2021. – Vol. 94. - №2. – P. 333-343.
57. Dumoulin, F. L. Endoscopic resection techniques for colorectal neoplasia: Current developments / F. L. Dumoulin, R. Hildenbrand // *World J Gastroenterol.* - 2019. – Vol. 25. - № 3. – P. 300-307.
58. Early Diagnosis of Occult Blood of Colorectal Cancer Based on Nano-Colloidal Gold Sandwich Immunochromatography / Y. Wu, J. Zhang, X. Yang [et al.] // *J Biomed Nanotechnol.* – 2021. – Vol. 17. - №8. – P. 1525-1534.
59. Effectiveness and safety of the different endoscopic resection methods for 10- to 20-mm nonpedunculated colorectal polyps: A systematic review and pooled analysis / X. Yuan, H. Gao, C. Liu [et al.] // *Saudi J Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27. - №6. – P. 331-341.
60. Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis / C. Hassan, A. Repici, P. Sharma [et al.] // *Gut.* – 2016 – Vol. 65. №5. – P. 806-20.

61. Endoscopic closure of iatrogenic colon perforation using dual-channel endoscope with an endoloop and clips: methods and feasibility data (with videos) / J. Y. Ryu, B. K. Park, W. S. Kim [et al.] // *Surg Endosc.* – 2019. – Vol. 33. - №4. – P. 1342-1348.
62. Endoscopic Full-Thickness Resection in a Patient With Early Duodenal Cancer / A. Kiryukhin, P. Pavlov, A. Tertychnyy, A. Fedorenko [et al.] // *ACG Case Rep J.* – 2020. – Vol. 7. – № 12. – P. e474.
63. Endoscopic full-thickness resection in the rectum closed with PolyLoop-and-clips method using single-channel endoscope / E. Castillo-Regalado, C. Huertas, L. Torrealba [et al.] // *Endoscopy.* – 2022. – Vol. 54. - №1. – P. E24-E25.
64. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review / A. De Ceglie, C. Hassan, B. Mangiavillano [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2016. – №104. – P. 138-55.
65. Endoscopic mucosal resection of colorectal polyps: results, adverse events and two-year outcome / I. Chaoui, I. Demedts, P. Roelandt [et al.] // *Acta Gastroenterol Belg.* – 2022. – Vol. 85. - №1. – P. 47-55.
66. Endoscopic mucosal resection recurrence rate for colorectal lesions / A. M. Ortiz, P. Bhargavi, M. J. Zuckerman [et al.] // *South Med J.* – 2014. – Vol. 107. - №10. – P. 615-21.
67. Endoscopic predictors of deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors / M. Yamada, Y. Saito, T. Sakamoto [et al.] // *Endoscopy.* – 2016. – Vol. 48. - №5. – P. 456-64.
68. Endoscopic resection for colorectal laterally spreading tumors in East Asian countries: a systematic review / J. Liu, Y. He, Z. Wang [et al.] // *Transl Cancer Res.* – 2022. – Vol. 11. - №5. – P. 1413-1422.
69. Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps using a submucosal saline injection technique / H. Iishi, M. Tatsuta, S. Kitamura [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 1997. – Vol. 44. - №15. – P. 698-702.

70. Endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumours of the colorectum in 200 consecutive cases / H. Nishiyama, H. Isomoto, N. Yamaguchi [et al.] // *Surg Endosc.* – 2010. – Vol. 24. - №11. – P. 2881-7.

71. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022 / P. Pimentel-Nunes, D. Libanio, B. A. J Basiaansen [et al.] // *Endoscopy.* – 2022. – Vol. 54. - №6. – P. 591-622.

72. Endoscopic submucosal dissection or piecemeal endoscopic mucosal resection for large superficial colorectal lesions: A cost effectiveness study / S. Stéphane, W. Timothée, A. Jérémie [et al.] // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 46. - №6. – P. 101969.

73. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal polyps: A meta-analysis and meta-regression with single arm analysis / X. C. Lim, K. R. Y. Nistala, C. H. Ng [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27. - №25. – P. 3925-3939.

74. Endoscopic Submucosal Dissection, Endoscopic Mucosal Resection, and Transanal Minimally Invasive Surgery for the Management of Rectal and Anorectal Lesions: A Narrative Review / P. Moreira, P. M. Cardoso, G. Macedo [et al.] // *J Clin Med.* – 2023. – Vol. 12. - №14. – P. 4777.

75. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: a meta-analysis / R. M. M. Bogie, M. H. J. Veldman, L. A. R. S. Snijders [et al.] // *Endoscopy.* – 2018. – Vol. 50. - №3. – P. 263-282.

76. Evaluating rectal tumor staging with magnetic resonance imaging, computed tomography, and endoluminal ultrasound: A meta-analysis / X. T. Li, X. Y. Zhang, Y. S. Sun [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. - №44. – P. e5333.

77. Factors affecting the technical difficulty and clinical outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors / K. Sato, S. Ito, T. Kitagawa [et al.] // *Surg Endosc.* – 2014. – Vol. 28. - №10. – P. 2959-65.

78. Fакторы риска поражения регионарных лимфатических узлов при раке прямої кишки rT1 [Risk factors of regional lymph node metastases in pT1 colorectal

cancer] / S. V. Chernyshov, Y. A. Shelygin, V. N. Kashnikov [et al.] // *Khirurgiia (Mosk)*. – 2018. - Vol. 2. - №8. – P. 4-9.

79. Feasibility of electrocautery snaring as the final step of endoscopic submucosal dissection for stomach epithelial neoplasms / O. Goto, M. Fujishiro, S. Kodashima [et al.] // *Dig Liver Dis*. - 2009. – Vol. 41. - №1. – P. 26-30.

80. Heitman, S. J. Endoscopic submucosal dissection and EMR for large colorectal polyps: "the perfect is the enemy of good" / S. J. Heitman, M. J. Bourke // *Gastrointest Endosc*. – 2017. – Vol. 86. - №1. – P. 87-89.

81. History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer / W. Hatta, T. Gotoda, T. Koike [et al.] // *Dig Endosc*. – 2020. – Vol. 32. - №2. – P. 180-190.

82. Intramucosal true perineurioma of the sigmoid: endoscopic and pathological features of an infrequent lesion / A. Kiryukhin, P. Pavlov, A. Fedorenko [et al.] // *Endoscopy*. – 2020. – Vol. 52. – № 11. – P. e394-e395.

83. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection / S. Tanaka, H. Kashida, Y. Saito [et al.] // *Dig Endosc*. – 2020. – Vol. 32. - №2. – P. 219-239.

84. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection / S. Tanaka, H. Kashida, Y. Saito [et al.] // *Dig Endosc*. – 2015. – Vol. 27. - №4. – P. 417-434.

85. Kakushima, N. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms / N. Kakushima, M. Fujishiro // *World J Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 21. – Vol. 14. - №19. – P. 2962-7.

86. Kato, M. [Endoscopic resection of colorectal lesions--technique and indication] / M. Kato // *Hokkaido Igaku Zasshi*. – 1995. – Vol. 70. - №3. – P. 365-9.

87. Korean ESD Study Group. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma / J. Y. Choi, S. A. Jung, K. N. Shim [et al.] // *J Korean Med Sci*. – 2015. – Vol. – Vol. 30. - №4. – P. 398-406.

88. Korean guidelines for postpolypectomy colonoscopic surveillance: 2022 revised edition / S. Y. Kim, M. S. Kwak, S. M. Yoon [et al.] // *Clin Endosc.* – 2022. – №13.
89. Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: a meta-analysis / M. Li, S. M. Ali, S. Umm-a-OmarahGilani [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 21. – №20. – P. 12649-56.
90. Liu, W. The efficacy and safety of cold snare versus hot snare polypectomy for endoscopic removal of small colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / W. Liu, J. Gong, L. Gu // *Int J Colorectal Dis.* – 2023. – Vol. 38. - №1. – P. 136.
91. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis / T. D. Belderbos, M. Leenders, L. M. Moons [et al.] // *Endoscopy.* – 2014. – May. – Vol. 46. - №5. – P. 388-402.
92. Local recurrence and subsequent endoscopic treatment after endoscopic piecemeal mucosal resection with or without precutting in the colorectum / M. Seo, E. M. Song, G. U. Kim [et al.] // *Intest Res.* – 2017. – Vol. 15. - №4. – P. 502-510.
93. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study / A. Moss, S. J. Williams, L. F. Hourigan [et al.] // *Gut.* – 2015. – Vol. 64. - №1. – P. 57-65.
94. Long-term clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms in 423 cases: a retrospective study / M. Yamada, Y. Saito, H. Takamaru [et al.] // *Endoscopy.* – 2017. – Vol. 49. - №3. – P. 233-242.
95. Long-term outcomes after endoscopic submucosal dissection for superficial colorectal tumors / K. Shigita, S. Oka, S. Tanaka [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2017. – Vol. 85. - №3. – P. 546-553.
96. Long-term outcomes of colorectal endoscopic submucosal dissection in elderly patients / Y. Takahashi, K. I. Mizuno, K. Takahashi [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2017. – Vol. 32. - №4. – P. 567-573.

97. Long-term prognosis after endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors in patients aged over 80 years / T. Nishimura, S. Oka, S. Tanaka [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 21. - №1. – P. 324.
98. Ma, M. X. Complications of endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in the colon / M. X. Ma, M. J. Bourke // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 30. - №5. – P. 749-767.
99. Management of colorectal laterally spreading tumors: a systematic review and meta-analysis / P. Russo, S. Barbeiro, H. Awadie [et al.] // *Endosc Int Open.* – 2019. – Vol. 7. - №2. - E239-E259.
100. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines / R. Kikuchi, M. Takano, K. Takagi [et al.] // *Dis Colon Rectum.* – 1995. – Vol. 38. - №12. – P. 1286-95.
101. Multimodal imaging evaluation in staging of rectal cancer / S. H. Heo, J. W. Kim, S. S. Shin [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 21. – Vol. 20. - №15. – P. 4244-55.
102. Muradali, D. US of gastrointestinal tract disease / D. Muradali, D. R. Goldberg // *Radiographics.* – 2015. – Vol. 35. - №1. – P. 50-68.
103. Nagata, M. Advances in traction methods for endoscopic submucosal dissection: What is the best traction method and traction direction? / M. Nagata // *World J Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 28. - №1. – P. 1-22.
104. Narrow band imaging optical diagnosis of small colorectal polyps in routine clinical practice: the Detect Inspect Characterise Resect and Discard 2 (DISCARD 2) study / C. J. Rees, P. T. Rajasekhar, A. Wilson [et al.] // *Gut.* – 2017. – Vol. 66. - №5. – P. 887-895.
105. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team / Y. Sano, S. Tanaka, S. E. Kudo [et al.] // *Dig Endosc.* – 2016. – Vol. 28. - №5. – P. 526-33.
106. Narrow-band imaging observation of colorectal lesions using NICE classification to avoid discarding significant lesions / S. Hattori, M. Iwatate, W. Sano [et al.] // *World J Gastrointest Endosc.* - 2014. – Vol.16. - №6. – P. 600-5.

107. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa / S. Kudo, R. Lambert, J. I. Allen [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2008. – Vol. 68. - №4. - S3-47.
108. Novak, K.L. Sonography for surveillance of patients with Crohn disease / K. L. Novak, S. R. Wilson // *J Ultrasound Med.* – 2012. – №31(8). – P. 1147-52.
109. Omidifar, N. K-ras Mutation in Colorectal Cancer, A Report from Southern Iran / N. Omidifar, B. Geramizadeh, M. Mirzai // *Iran J Med Sci.* – 2015. – Vol. 40. - №5. – P. 454-60.
110. Optical Technologies for Endoscopic Real-Time Histologic Assessment of Colorectal Polyps: A Meta-Analysis / S. E. Mason, L. Poynter, Z. Takats [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 114. - №8. – P. 1219-1230.
111. Outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors accompanied by fibrosis / A. Matsumoto, S. Tanaka, S. Oba [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. - №11. – P. 329-37.
112. Outcomes and precautions of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer / Y. Inokuchi, M. Kobayashi, K. Kudo [et al.] // *Therap Adv Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 8. - №5. – P. 255-62.
113. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases / M. Fujishiro, N. Yahagi, N. Kakushima [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007. – Vol. 5. - №6. – P. 678-83.
114. Predictive factors for technically difficult endoscopic submucosal dissection in the colorectum / K. Hori, T. Uraoka, K. Harada [et al.] // *Endoscopy.* 2014. – Vol. 46. - №10. – P. 862-70.
115. Preoperative classification of submucosal fibrosis in colorectal laterally spreading tumors by endoscopic ultrasonography / T. Makino, S. Kanmura, F. Sasaki [et al.] // *Endosc Int Open.* – 2015. – Vol. 3. - №4. – P. E363-7.
116. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy / R. C. Haggitt, R. E. Glotzbach, E. E. Soffer [et al.] // *Gastroenterology.* – 1985. – Vol. 89. - №2. – P. 328-36.

117. Recent traction methods for endoscopic submucosal dissection / K. Tsuji, N. Yoshida, H. Nakanishi [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. - №26. – P. 5917-26.
118. Rex, K. D. Recurrence rates after EMR of large sessile serrated polyps / K. D. Rex, K. C. Vemulapalli, D. K. Rex // *Gastrointest Endosc.* – 2015. – Vol. 82. - №3. – P. 538-41.
119. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma / H. Ueno, H. Mochizuki, Y. Hashiguchi [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127. - №2. – P. 385-94.
120. Risk factors for incomplete resection and complications in endoscopic mucosal resection for lateral spreading tumors / H. H. Kim, J. H. Kim, S. J. Park [et al.] // *Dig Endosc.* – 2012. – Vol. 24. - №4. – P. 259-66.
121. Risk factors for intraprocedural and clinically significant delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions / N. G. Burgess, A. J. Metz, S. J. Williams [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 12. - №4. – P. 651-61.e1-3.
122. Risk factors for local recurrence and appropriate surveillance interval after endoscopic resection / Y. Komeda, T. Watanabe, T. Sakurai [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25. - №12. – P. 1502-1512.
123. Risk factors for procedure-related complications after endoscopic resection of colorectal laterally spreading tumors / J. Y. Hong, S. S. Kweon, J. Lee [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97. - №41. - e12589.
124. Rosman, A.S. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy / A.S. Rosman, M.A. Korsten // *Am J Med.* – 2007. – Vol. 120. - №3. – P. 203-210.
125. Safiyeva, A.K. The importance of colonoscopy in the treatment of colorectal polyps and colorectal cancer screening / A. K. Safiyeva, N.Y. Bayramov // *Ann Ital Chir.* – 2019. – №90. – P. 311-317.
126. Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians / A. Qaseem, C. J.

Crandall, R. A. Mustafa [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2019. – Vol. 171. - №9. – P. 643-654.

127. Sealed Envelope Ltd. 2012. Калькулятор мощности для исследования превосходства двоичных результатов.

128. Should laterally spreading tumors granular type be resected en bloc in endoscopic resections? / K. Imai, K. Hotta, Y. Yamaguchi [et al.] // *Surg Endosc.* – 2014. – Vol. 28. - №7. – P. 2167-73.

129. Simon, K. Colorectal cancer development and advances in screening / K. Simon // *Clin Interv Aging.* – 2016. – №11. – P. 967-76.

130. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions / A. Arezzo, R. Passera, N. Marchese [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2016. – №4(1). – P. 18-29.

131. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations / F. Bénard, A. N. Barkun, M. Martel [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24. - №1. – P. 124-138.

132. Technical difficulty according to location, and risk factors for perforation, in endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors / T. Mizushima, M. Kato, I. Iwanaga [et al.] // *Surg Endosc.* – 2015. – Vol. 29. - №1. – P. 133-9.

133. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I. D. Nagtegaal, R. D. Odze, D. Klimstra [et al.] // *Histopathology.* – 2020. – Vol. 76. - №2. – P. 182-188.

134. The feasibility of endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions larger than 10 cm / H. Chiba, K. Ohata, J. Tachikawa [et al.] // *Surg Endosc.* – 2022. – Vol. 36. - №7. – P. 5348-5355.

135. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* – 2003. – №58. – S3-43.

136. Traction with dental floss and endoscopic clip improves trainee success in performing gastric endoscopic submucosal dissection (ESD): a live porcine study (with

video) / Y. He, K. Fu, J. Leung [et al.] // *Surg Endosc.* – 2016. – Vol. 30. - №7. – P. 3138-44.

137. Treatment policy for colonic laterally spreading tumors based on each clinicopathologic feature of 4 subtypes: actual status of pseudo-depressed type / T. Ishigaki, S.E. Kudo, H. Miyachi [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2020. – Vol. 92. - №5. – P. 1083-1094.

138. "Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video) / K. F. Binmoeller, F. Weilert, J. Shah [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2012 May. – Vol. 75. - №5. – P. 1086-91.

139. Visible or invisible atypical form of microscopic colitis with giant cells: for the endoscopist, that is the question / A. Kiryukhin, P. Pavlov, A. Fedorenko, [et al.]// *Endoscopy.* – 2020. – Vol. 52. – № 11. – P. e404-e405.

140. What is the best therapeutic strategy for colonoscopy of colorectal neoplasia? Future perspectives from the East / S. Shinozaki, Y. Hayashi, A. K. Lefor [et al.] // *Dig Endosc.* – 2016. – Vol. 28. - №3. – P. 289-95.

141. WHO Classification of Tumors Editorial Board. Digestive system tumors. 5th ed. Lyon (France): IARC. – 2019.