

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-практический центр лазерной медицины имени О. К. Скобелкина»
Федерального медико-биологического агентства

На правах рукописи

БЕЛКОВ АРТУР ВЛАДИМИРОВИЧ

**Технология спектрального цветового выделения
в диагностике и лечении полипов толстой кишки**

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Дуванский Владимир Анатольевич,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1. Полипы толстой кишки и общая характеристика метода исследования.....	7
1.2. Эпидемиология колоректального рака (КРР).....	10
1.3. Теории канцерогенеза КРР	12
1.3.1. Развитие КРР из зубчатых образований	12
1.3.2. Развитие КРР из незубчатых образований.....	13
1.4. Современные эндоскопические методы диагностики предраковых заболеваний толстой кишки.....	14
1.4.1. Скрининг предраковых заболеваний толстой кишки.....	14
1.4.2. Современные методики диагностики неоплазий толстой кишки	17
1.4.3. Возможности эндоскопической визуализации микроструктур эпителия слизистой толстой кишки	21
Глава 2. ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ.....	28
2.1. Общая характеристика.....	28
2.2. Техника эндоскопической резекции слизистой	32
2.3. Техника диссекции в подслизистом слое	33
Глава 3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
3.1. Общая характеристика обследованных пациентов	39
3.2. Клиническое обследование пациентов	42
3.2.1. Диагностический этап.....	42
3.2.2. Лечебный этап исследования	49
3.3 Эндоскопическая диагностика.....	56
3.3.1. Подготовка пациента к колоноскопии толстой кишки.....	57
3.3.2. Методика колоноскопии.....	59
3.4. Статистический анализ полученных данных	60
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	61
4.1. Результаты эндоскопических исследований.....	61
4.2. Статистическая обработка результатов эндоскопических исследований	63
4.3. Ретроспективный анализ эндоскопических изображений	74
4.4. Клинические случаи применения методов эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день проблема ранней диагностики и лечения эпителиальных образований толстой кишки стоит как никогда остро. В современных условиях эпителиальные образования встречаются даже у молодых пациентов, что, возможно, свидетельствует в пользу изменившихся экзогенных и, как следствие, эндогенных причин их возникновения [12; 150]. Ситуация относительно заболеваемости и летальности от колоректального рака улучшилась по сравнению с последним десятилетием, тем не менее остается острой и нерешенной [7].

В настоящее время эндоскопия прошла короткий по времени, но масштабный в технологическом плане этап развития, в результате которого были разработаны новые методики осмотра толстой кишки: это эндоскопия высокого разрешения, увеличительная и узкоспектральная эндоскопия, а также новые методики эндоскопических операций [6; 147]. Современные тренды диктуют свои условия, на сегодняшний день недостаточно осматривать пациентов, используя лишь эндоскопию в белом свете. Эндоскопия подошла к рубежу, когда эндоскопист может с большой точностью предсказать морфологический диагноз и, как результат, выбрать эффективную тактику эндоскопического лечения пациентов [16; 70].

Не все эпителиальные образования обладают высоким индексом малигнизации. На сегодняшний день доказаны три пути развития неоплазии из эпителиального образования: аденоматозный путь, зубчатый путь и синдром Линча [11; 1]. Эндоскопические методы диагностики, используя современные технологии осмотра толстой кишки, позволяют отличать доброкачественные образования от потенциально злокачественных.

Для данных целей перспективна технология спектрального цветового выделения. Единичные работы зарубежных и русских исследователей по применению данной технологии в эндоскопии показывают возможность ее применения для дифференциальной диагностики эпителиальных образований желудочно-кишечного тракта [15; 27]. В нашей стране накоплен незначительный опыт использования тех-

нологии спектрального цветового выделения, по этой причине считаем, что разработка методики эндоскопической диагностики полипов толстой кишки на основе технологии спектрального цветового выделения актуальна для практического здравоохранения.

Все сказанное выше свидетельствует об актуальности темы данного исследования. Оно направлено на решение важной научной задачи диагностики и лечения больных с полипами толстой кишки путем применения технологии спектрального цветового выделения.

Цель работы

Улучшить результаты диагностики и лечения больных с полипами толстой кишки путем применения технологии спектрального цветового выделения.

Задачи исследования

1. Разработать методику эндоскопической диагностики полипов толстой кишки на основе технологии спектрального цветового выделения.

2. Оценить эффективность модифицированного режима технологии спектрального цветового выделения в дифференциальной диагностике различных видов полипов толстой кишки.

3. Оценить возможности модифицированного режима технологии спектрального цветового выделения в визуализации микроваскулярного и ямочного рисунков и определении границ эпителиального образования толстой кишки.

Научная новизна исследования

Разработана методика эндоскопической диагностики полипов толстой кишки на основе модифицированного режима технологии спектрального цветового выделения.

Показана возможность дифференциальной диагностики полипов толстой кишки различной морфологической структуры при исследовании их с использованием модифицированного режима технологии спектрального цветового выделения.

Доказано, что модифицированный режим технологии спектрального цветового выделения значительно превосходит стандартный режим технологии спектрального цветового выделения в визуализации микроваскулярного и ямочного рисунков и определении границ эпителиального образования толстой кишки.

Практическая значимость исследования

Применение разработанной методики диагностики полипов толстой кишки позволит врачам-эндоскопистам правильно интерпретировать эндоскопические изображения и проводить дифференциальную диагностику выявленных эпителиальных образований при диагностической колоноскопии, прогнозируя на основании визуальной оценки морфологическую структуру, что способствует выбору правильной тактики лечения.

Положения, выносимые на защиту

Методика эндоскопической диагностики полипов толстой кишки на основе модифицированного режима технологии спектрального цветового выделения эффективна для их дифференциальной диагностики.

Модифицированный режим технологии спектрального цветового выделения обладает большей чувствительностью и специфичностью при дифференциальной диагностике полипов толстой кишки, чем стандартный режим.

Модифицированный режим технологии спектрального цветового выделения значительно превосходит стандартный режим технологии спектрального цветового выделения в визуализации микроваскулярного и ямочного рисунка и определения границ эпителиального образования толстой кишки.

Степень достоверности и апробация работы

Результаты исследования являются достоверными, подтверждены большим количеством клинического материала с формированием групп сравнения, современными методами исследований и корректными методами статистической обработки. Сформулированные выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Основные материалы исследований доложены и обсуждены на эндоскопической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2017 г.), на Евроазиатском конгрессе хирургов (Баку, Азербайджан, 2019 г.), Российском конгрессе «Ильинские чтения» (Москва, 2019 г.), на втором всемирном конгрессе по эндоскопии «Endo 2020» (Рио-де-Жанейро, Бразилия, 2020 г.), на Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием «Российский колопроктологический форум» (Москва, 2020 г.), на XIII съезде хирургов России (Москва, 2020 г.), научно-практической конференции «Лазерная медицина 2021» (Москва, 2021 г.), на третьем всемирном конгрессе по эндоскопии «Endo 2022» (Киото, Япония, 2022 г.).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании клинического и медико-биологического отделов ФГБУ «НПЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина» ФМБА России 04 мая 2022 года.

Публикации по материалам диссертации

По результатам исследований опубликовано 20 научных работ, из них 15 в научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов научных исследований (2 из них цитируются в наукометрической базе Scopus).

Степень личного участия в работе

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи исследования. Лично автором проведен отбор пациентов с полипами толстой кишки и включение их в исследование. Автором выполнены диагностические исследования пациентов и эндоскопическое удаление полипов толстой кишки. Сделан анализ полученных результатов со статистической обработкой цифровых данных, подготовлены публикации по выполненной работе, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование изложено на 121 странице печатного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований 3 главы, заключения, выводов и практических рекомендаций. В диссертации представлены 43 рисунка и 27 таблиц. Список литературы содержит ссылки на 191 работу, из которых 16 отечественных и 175 иностранных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Полипы толстой кишки и общая характеристика метода исследования

Проблема предраковых образований нижних отделов желудочно-кишечного тракта в современных условиях стоит как никогда остро. По данным мультицентровых исследований аутопсийного материала госпиталей Японии и Англии, наиболее часто встречающимися доброкачественными опухолями толстой кишки являлись зубчатые и аденоматозные полипы. Частота зубчатых полипов в группах мужчин и женщин варьировалась от 26,1% до 43,8%. Частота аденоматозных полипов в группах мужчин и женщин варьировалась от 28,7% до 48,9% [155; 185].

В медицине термином *полип* называют любой патологический нарост на слизистой оболочке полого органа. Первое научное описание полипов в 1888 году дал хирург Р. Menetrier. Одной из задач борьбы с данной патологией является систематизация и упорядочивание данной патологии по группам, что впоследствии сказывается на адекватности профилактики колоректального рака (КРР).

Полипы толстой кишки можно разделить на несколько критериев:

А. Критерий генеза:

– *Воспалительные полипы или псевдополипы*: воспалительные и лимфоидные полипы. В отечественной и зарубежной литературе нет данных, свидетельствующих в пользу злокачественного потенциала лимфоидных и воспалительных полипов. Регенераторные процессы являются причиной формирования данной группы образований [11; 30].

– *Невоспалительные полипы или истинные полипы*: зубчатые и аденоматозные полипы.

Б. Критерий анатомического типа:

– Последние несколько лет в эндоскопических кругах все больший интерес набирают *неполиповидные образования*. Превалирующая доля классификаций, опирающихся на морфологическую структуру неоплазий, устарели. Данному

факту способствовали разработанные концепции так называемой «плоской карциномы» [133]. Также существует группа полиповидных образований. В связи с этим, возникла необходимость создания утилитарной классификации полиповидных и неполиповидных образований толстой кишки. В 2002 г. в Париже была принята одноименная классификация эпителиальных неоплазий. Данная классификация делила все образования толстой кишки на 3 типа:

1) полиповидный тип: образования на ножке, как правило, на выраженной ножке (0-Ip); образования на широком основании (0-Is); смешанные образования, верхушка которого имеет широкое основание и слабо выраженную ножку (0-Isp);

2) неполиповидный тип: плоско-приподнятые образования (0-IIa), плоские образования (0-IIb), образования с незначительной депрессией слизистой (0-IIc);

3) комбинированный тип: образования, имеющие в своей структуре участки экспрессии и депрессии, и наоборот (0-IIa+IIc; 0-IIc+IIa); образования на широком основании с участками депрессии (0-Is+IIc). Важным фактором величины экспрессии и депрессии принята величина 2,5 мм.

– *Латерально распространяющиеся опухоли* (Lateral-spreading tumor): образования, как правило, большого диаметра (от 2 см), главной особенностью которых является превалирование продольного роста над вертикальным.

В. Количественный критерий:

- одиночный полип;
- единичные полипы (по одной опухоли в каждом отделе толстой кишки);
- множественные полипы (не более 100 опухолей);
- аденоматоз (не менее 400 опухолей).

Г. Критерий размерности:

- мельчайшие полипы (d 1–5 мм);
- мелкие полипы (d не более 10 мм);
- средние полипы (d от 10 до 25 мм);
- крупные полипы (d от 25 мм).

Ряд авторов считает, что риск злокачественной трансформации увеличивается пропорционально увеличению размера и количества полипа [2; 4; 12; 134; 167].

Д. Критерий гистологического типа:

Д.1. Зубчатый тип полипов:

а) гиперпластический полип:

- микровизукулярного типа;
- богатый бокаловидными клетками;
- обедненный муцином;

б) зубчатое образование на широком основании:

- поверхностная зубчатая аденома;
- с явлениями дисплазии;
- без явлений дисплазии;

в) традиционная зубчатая аденома:

- зубчатая тубуло-виллезная аденома;
- богатая муцином.

Д.2. Аденоматозный тип полипов:

- тубулярная аденома;
- тубулярно-ворсинчатая аденома;
- ворсинчатая аденома.

Тем не менее, говоря об аденомах толстой кишки, крайне важно подчеркнуть значимость верификации не только типа аденомы, но и степени дисплазии. Представить аденоматозный полип без наличия в структуре диспластических явлений невозможно. По данным В. С. Morson с соавт. (1982 г.), степень дисплазии в различных типах аденоматозных полипов вариабельна [129]. Так, 88,2% тубулярных аденом имели в своей структуре слабую степень дисплазии. В 71,8% случаев тубулярно-ворсинчатые опухоли имели умеренную степень дисплазии в своей структуре. Стоит отдельно выделить ворсинчатые аденомы. Данная разновидность аденом обладает наиболее высоким потенциалом малигнизации. Так, частота выявляемых фокусов тяжелой дисплазии составляет 20,6%.

В заключение вышеизложенное свидетельствует в пользу важности применения классификаций в каждодневной, рутинной практике врача-эндоскописта. Это

позволяет врачам различных специальностей налаживать общее понимание проблемы, выносить прогностические суждения касательно того или иного случая, а самое главное, принимать рациональное решение об оперативной активности.

1.2. Эпидемиология колоректального рака (КРР)

Без тени сомнения, проблему онкологических заболеваний можно назвать «чумой» современного человечества. Высокая летальность, не щадящая ни женщин, ни мужчин, наглядно демонстрируют нам, насколько мы далеки от решения этой проблемы [3].

По обновленным данным Globocan 2022 года, в Российской Федерации зарегистрировано 458.382 новых случая онкологических заболеваний, смертность в обеих группах полов составила 295.357 случаев. КРР занимает третье место в общей структуре заболеваемости от рака и составляет 26,7%. В 2021 году в РФ зарегистрировано 61123 новых случаев заболевания КРР, что на 1200 (2%) случаев больше, чем в 2019 году. При этом смертность от КРР женской части населения выше почти в 1,5 раза, что косвенно может говорить в пользу гормональной теории развития КРР [188].

Зарубежные авторы, анализируя данные ВОЗ, утверждают, что заболеваемость раком, в том числе и толстой кишки, выше в развитых странах (Австралия, Новая Зеландия, Северная Америка), чем смертность. Тогда как смертность в экономически развивающихся странах (Африка, Южная и Центральная Азия, Россия) выше, чем заболеваемость [189].

Нехватка медицинских учреждений и кадров, низкий уровень диагностики КРР, отсутствие пропаганды здорового образа жизни и ежегодных медицинских осмотров создают благоприятную почву высокой смертности от рака толстой кишки. Так, выявляемость КРР на ранних, курабельных стадиях в Российской Федерации ниже, чем в среднем по Европейскому союзу, и составляет 37%.

Причины высокой заболеваемости в экономически развитых странах многогранны. Активно обсуждаются алиментарные факторы, способствующие развитию злокачественных образований. Согласно мнению J. McGregor (1974 г.) за 50 лет

жизни через ЖКТ человека проходит в среднем до 1300 граммов различных канцерогенов [1].

Приверженцы так называемой «западной диеты», т. е. чрезмерного потребления жареного красного мяса, копченых, консервированных продуктов, алкоголя, подвергаются риску накопления в организме человека нитратов, которые, в свою очередь, стимулируют проникновение в клетки эпителия ДНК-повреждающих метаболитов, таких как альдегид и ионы алкилдиазония, вызывая мутацию и бесконтрольную пролиферацию клеток [84; 38; 117; 164].

Избыточная масса тела, в том числе, является фактором риска развития КРР [45; 43]. Доказано, что заболеваемость КРР выше в группе мужчин и женщин, индекс массы тела которых составляет 35 кг/м^2 , и наоборот, в группах с ИМТ, которых колебался от 18 до 25 кг/м^2 , случаи КРР были минимальными. Снижение уровня адипонектина пропорционально возрастающему ИМТ, инверсия эстрогенов и андрогенов, увеличение факторов роста, таких как инсулин подобный фактор-1 роста, способствуют снижению защитных свойств эндогенных агентов против неоплазий [39; 91].

Помимо алиментарных факторов, дополнительную лепту в заболеваемость и смертность от рака толстой кишки вносят курение табачных изделий, гиподинамия и бессонница. Длительная аккумуляция побочных агентов горения способствуют образованию больших по размеру аденом толстой кишки, усугубление диспластических явлений, в которых необратимо приводит к развитию КРР. Ряд зарубежных авторов считают, что систематическое табакокурение способствует диссеминации зубчатых аденом как в проксимальных, так и в дистальных отделах толстой кишки [86; 44; 69]. В США ученые полагают, что один из пяти случаев КРР связан с табакокурением [184; 55].

Отлаженная работа всех биологических систем организма невозможна без физической активности. Повседневные физические нагрузки способствуют нормализации сна, психоэмоционального статуса, половой и социальной жизни [125; 28]. По данным ряда исследований физическая нагрузка хотя бы 6 дней в неделю продолжительностью 30 минут в день, снижает риски развития КРР в среднем на 24%

[68; 73]. Тогда как гиподинамия потенцирует эффекты депрессий и бессонниц, которые способствуют возникновению и обострению воспалительных заболеваний ЖКТ путем образования воспалительных цитокинов [82; 17; 48].

Предупредительные меры развития КРР, такие как пропаганда здорового образа жизни наряду с повышением образованности и сознательности населения, пожалуй, единственный ключ к решению сложного, многогранного механизма онкологической патологии толстой кишки.

1.3. Теории канцерогенеза КРР

1.3.1. Развитие КРР из зубчатых образований

Оправданно возникновение вопроса о значимости гиперпластических и аденоматозных полипов как предикторов колоректального рака. Какие из данных полиповидных и неполиповидных образований обладают наиболее высоким потенциалом малигнизации? На сегодняшний день существуют две отдельно стоящие теории развития КРР из предшествующих полиповидных и неполиповидных образований. Мнения ученых о роли гиперпластических полипов в онкогенезе сходятся в том, что предпосылки к их образованию обусловлены нарушением этапов пролиферации и регенерации слизистой толстой кишки, поэтому расценивать данный гистологический тип образования в рамках предиктора КРР нецелесообразно [56; 111; 179; 115]. Однако нельзя не отметить появление все большего числа сообщений, касающихся изучению альтернативного пути развития колоректального рака. Благодаря совокупной работе врачей-эндоскопистов, обладающих современными, высокотехнологическими методами скрининговой колоноскопии, патоморфологов и молекулярных биологов современная медицина смогла выделить новую подгруппу неопластических образований и группы геномных мутаций [63; 85; 152]. Ряд авторов выделяют так называемый синдром полипоза зубчатых аденом, ранее известный как гиперпластический полипоз. С учетом отсутствия злокачественного потенциала гиперпластических полипов исследователи списывали развитие аденокарцином на теорию развития рака “de novo” (или болезнь Кудо), т. е. на развитие

карциномы из неизменной слизистой. Однако в середине 1990-х годов E. Torlakovic и D. C. Snover описали новый подтип гиперпластического полипа, обладающего относительно высоким индексом малигнизации – зубчатые аденомы [174]. Рядом патологов сообщается, что зубчатые аденомы часто имеют в своей структуре диспластические явления, их распространенность в группах мужчин и женщин распределена равномерно, средний возраст больных с постановки диагноза носительство зубчатых аденом колеблется в диапазоне 42–66 лет, что роднит их с традиционными аденоматозными полипами [27; 132; 141].

Развитию диспластических явлений способствует пусковой агент в лице BRAF онкогена. Воздействуя на клетки, он запускает механизмы геномных и эпигеномных мутаций. В зависимости от набора мутаций образование приобретает метапластический путь развития. Бесконтрольно делясь, стволовые клетки с заведомо измененными параметрами экспансируют крипту на всем протяжении. Достигнув поверхности крипты, процесс не останавливается и распространяется на промежутки между криптами, усугубляя процесс ишемией. Ряд авторов считает, что метапластический путь очагов аберрантных крипт (ОАК) в 10% оканчивается развитием карциномы [186; 42; 106; 51].

Наличие большого количества ОАК коррелирует с карциномой толстой кишки. В возрастных группах их количество возрастает в проксимально-дистальном направлении. На основании анализа ряда исследований ОАК должны расцениваться врачом-эндоскопистом как стигмы возможного наличия карциномы и обязательно отражаться в протоколах. Это, в свою очередь, позволит выделить группы риска среди населения, что впоследствии скажется на улучшении результатов диагностики и лечения КРР [162; 181, 190].

1.3.2. Развитие КРР из незубчатых образований

В традиционной концепции «аденома-рак» имеются сходные с зубчатыми аденомами механизмы. Существование аденомы без дисплазии невозможно и подразумевает наличие в структуре, как минимум, дисплазии легкой степени [150; 157].

Механизм микросомальной неустойчивости, включающий в себя протоонкогены K-ras и N-ras, супрессию генов клеточного обновления, воздействуя на железы, преобразует их вид; за счет этого снижается количество внутриклеточного муцина, размягчаются и смещаются внутриклеточные ядра, увеличивается количество патологических митозов [139; 112].

По мере усугубления дисплазии и увеличении размера, образование переходит в новый формат – аденокарциному “in situ”. Атипичные железы приобретают решетчатость, однако базальная мембрана остается интактной. Ряд авторов расценивают подобное состояние опухоли как 4-й вид дисплазии [66; 65]. Последующая инвазия атипичных клеток в собственную мышечную пластинку слизистой или подслизистый слой переводит ранний рак в развитой.

Увеличение размера аденом увеличивает шансы развития КРР. По данным японских авторов, аденомы, размер которых составлял от 0,5 см до 1,0 см, озлокачивались в 1,0% случаев. Аденомы размерами более 2,0 см озлокачивались в 46% случаев [22]. В связи с вышесказанным, аденоматозные полипы следует воспринимать как облигатный предрак. Для снижения смертности от КРР врачу не следует опираться на сознательность пациента в плане систематичных осмотров с целью контроля выявленных полипов, целесообразней удалять выявленные аденоматозные полипы на ранних стадиях предраковых изменений.

1.4. Современные эндоскопические методы диагностики предраковых заболеваний толстой кишки

1.4.1. Скрининг предраковых заболеваний толстой кишки

Одна из важных проблем заболеваемости КРР, в частности предраковых изменений и раннего рака, заключается в отсутствии видимых «на глаз» изменений как со стороны общего самочувствия, так и со стороны ЖКТ. Частая асимптоматичность данного заболевания влияет на своевременность диагностики, что впоследствии влияет на смертность населения.

Возникает нужда в создании алгоритмов и инструментов ранней диагностики предраковых заболеваний толстой кишки. Подобными инструментами являются скрининговые программы [16]. Относительная простота в применении, экономическая выгодность и высокая чувствительность являются основными критериями применения среди населения. Скрининговые программы можно разделить на неэндоскопические или неинвазивные, т. е. те программы, которые позволяют отобрать группы риска для дальнейшего расширения спектра диагностических манипуляций, а также эндоскопические или инвазивные, нацеленные на непосредственное подтверждение полученных ранее данных неинвазивных программ с последующим лечением выявленных изменений. По данным ряда авторов за 45-летний период применения системы скрининговых программ, летальность среди населения США снижалась в среднем на 1% в год [97].

Основным неэндоскопическим методом диагностики предраковых изменений толстой кишки, принятым на вооружение рядом стран Европейского союза, является анализ кала на скрытую кровь [25]. Принцип действия стандартного теста кала на скрытую кровь заключается в добавлении реагентов, взаимодействующих с гемоглобином в испражнениях. Основными реагентами являются перекись водорода и бензидин, положительная реакция на кровь дает зеленое или сине-зеленое окрашивание в течение первых 2 минут. Истинные результаты теста в отношении рака и предраковых изменений толстой кишки, подтвержденные последующей колоноскопией, составляли 37,5% и 15%, соответственно. Наряду с простотой, метод обладает посредственной чувствительностью, частота ложноположительных результатов доходит до 15,8%. Объяснением этому служит наличие сопутствующих воспалительных заболеваний и несоблюдение диеты, в частности отказа от мяса, зеленых овощей, некоторых лекарственных средств.

В противовес стандартной методике разработан иммунохимический тест на скрытую кровь. Отсутствие нужды в соблюдении трехдневной диеты упрощает для пациента применение теста, а для врача снижает риск ложноположительных результатов. Принцип действия иммунохимического теста заключается в использо-

вании антител к интактному человеческому гемоглобину и глобину. Методика обладает более высокой специфичностью в отличие от стандартного теста, позволяет обнаруживать мельчайшие следы крови в кале, которых для бензидинового теста просто недостаточно. Специфичность показана на основании данных результатов исследований, наличие рака в кишке подтверждено в 75% случаев, аденом – в 25%. Ложноположительный результат составлял 11,5% [124; 121; 163].

Медленная прогрессия от предраковых изменений в развитой рак предоставляет уникальную возможность для выявления КРР на ранних стадиях. Скрининг может предотвратить рак путем выявления и удаления предраковых изменений, когда эндоскопическое лечение наиболее эффективно. Важность эндоскопических методов скрининга отражается на снижении смертности населения от КРР. Эндоскопические методы скрининга КРР на данный момент являются золотым стандартом в различных странах земного шара. Они являются наиболее высокоточными методами диагностики. Неоспоримыми плюсами являются получение гистологических образцов тканей, возможность лечения ранних форм КРР. По данным рандомизированных исследований на примере 300000 человек обоих полов гибкая сигмоидоскопия существенно снижает заболеваемость КРР на 21% и смертность от него – в диапазоне от 26 до 41% [76; 29; 21].

Исследования показывают, что колоноскопия является наиболее чувствительным методом диагностики предраковых заболеваний и КРР. Данные национального исследования полипов выявили, что у тех пациентов, которые подвергались эндоскопическому лечению аденом толстой кишки с последующим контролем в течение трех лет на 53%, снижалась смертность от КРР в отличие от популяций не подвергавшихся подобному лечению. По сравнению с ранее описанными методами скрининговой диагностики, колоноскопия имеет наиболее низкую частоту повторения манипуляций в категории пациентов без патологии и низкой зоны риска: частота повторения составляет раз в 10 лет, что благотворно влияет на экономический фактор [159; 156].

Безусловно, скрининговые программы должны быть мультидисциплинарными. На основании одного метода четко обозначить группы риска невозможно.

Относительно невысокая диагностическая ценность неэндоскопических методов исследования должна дублироваться высокоинформативными методами сигмоидоскопии или колоноскопии. Однако, с другой стороны, бесцельное назначение инвазивных методов исследования как однополярных методик снижает доверие пациента, что связано с побочными явлениями методик, таких как перфоративные, геморрагические осложнения, болезненность, трудность в приготовлении толстой кишки, высокой цены. Синергизм методик теста кала на скрытую кровь и колоноскопии позволит целенаправленно отбирать и обследовать людей, находящихся в зоне высокого риска, являющихся истинными носителями предраковых изменений толстой кишки.

1.4.2. Современные методики диагностики неоплазий толстой кишки

Скрининговая колоноскопия является широко используемым во всем мире методом диагностики неоплазий толстой кишки. Метод стандартизирован и, по сути, является единственным методом окончательной верификации [8]. Однако, у данного метода существуют слабые стороны, которые заключаются в происходящих случаях пропуска неоплазий. Причины этого феномена многогранны. Общая частота пропусков аденом при колоноскопии достигает до 20%. В 6% случаев пропуск приходится на аденомы более 1 см, в 26% случаев – на аденомы до 0,5 см [32; 7]. В свою очередь, пропущенные аденомы ведут к развитию развитого рака в группе обследованных пациентов. Возникают предпосылки для улучшения качества осмотра толстой кишки при помощи дополнительных методик, которые будут снижать частоту пропуска аденом.

Качественная подготовка толстой кишки является фундаментом качественно выполненной колоноскопии. Удовлетворительная подготовка не только позволяет визуализировать слизистую на всем протяжении, но также позволяет достичь слепой кишки. По данным ряда авторов плоские зубчатые аденомы являются более частой причиной развития рака правой половины толстой кишки, это объясняется

не только неудачами в достижении купола слепой кишки, но и характерным, распластанным строением образований, что и так затрудняет их верификацию в «идеальных» условиях [109; 81]. Решение о выборе препарата и режиме подготовки толстой кишки должно лежать на плечах врача-эндоскописта. Препараты, содержащие минеральные соли, лучше переносятся пациентами. Это связано с минимальной водной нагрузкой на организм, однако имеются сообщения о неблагоприятном воздействии препарата на пожилых людей и людей с почечной патологией [23]. Препараты полиэтиленгликоля (ПЭГ) высоко зарекомендовали себя по всему миру, особенно в Японии, однако в группе возрастных пациентов переносимость этой группы препаратов в качестве одномоментной подготовки также низка. Целесообразно разделение дозы на вечернюю и утреннюю порцию, что благоприятно сказывается как на переносимости, так и на подготовке толстой кишки к исследованию [70]. Ряд авторов полагает, что помимо выбора препарата важно соблюдение временных рамок, после последнего опорожнения кишечника до введения колоноскопа в прямую кишку не должно пройти более трех часов. Именно в этот период времени просвет толстой кишки остается свободным от контаминации кишечным содержимым [79; 95].

В Российской Федерации сохраняется проблема внедрения современных технологий в эндоскопии, многие лечебные учреждения до сих пор используют фиброоптические эндоскопы. Однако даже видеоэндоскопия, используемая последние десятки лет, не соответствует современным реалиям. Одним из факторов высокой частоты пропуска аденом толстой кишки является контрастность получаемого изображения. Доказано: снижение частоты пропуска мельчайших аденом толстой кишки на 3,5% при использовании эндоскопии высокого разрешения в отличие от обычной эндоскопии в белом свете, помимо этого высокая четкость изображения аденом в некоторых случаях позволяла высказать предположение о гистологическом типе находки, что приближает эту методику к узкоспектральным методам диагностики и увеличительной эндоскопии [98; 52; 165; 9; 6].

Помимо визуальных методов улучшения диагностики колоректальных неоплазий, разработаны вспомогательные методы исследования. Гидроколоноскопия, разработанная изначально как альтернатива инсуффляции, позволяла не только чаще и быстрее достигать слепой кишки, но также положительно сказывалась на переносимости пациентами [36; 20; 35]. Максимальный эффект данная манипуляция приобрела в двух ипостасях: инстилляции раствора воды и красителя индигокармина и колпачок-ассистированной гидроколоноскопии. Частота выявленных аденом увеличивалась в диапазоне от 22 до 36% по сравнению с инсуффляцией или инстилляцией воды [58].

Одним из вспомогательных методов, также имеющий достаточно низкую себестоимость, является хромэндоскопия. Распыление красителя на стенки слизистой позволяет контрастировать неоплазии путем отсутствия накопления красящего вещества на поверхности слизистой [32]. Однако полученные данные противоречивы, утверждается, что использование метода с эндоскопией белого света значительно увеличивает частоту обнаружения аденом. В противовес, на основании данных крупного рандомизированного исследования было выявлено, что даже с использованием хромэндоскопии в паре с эндоскопией высокого разрешения частота обнаружения аденом выросла незначительно, на 1,7% [53].

На фоне противоречивых данных трудоемкости в повседневной практике врача-эндоскописта, зачастую значительно удлиняя время процедуры, хромэндоскопия остается редко применяемым и малоперспективным вспомогательным методом. Сложившиеся обстоятельства создали предпосылки для создания препарата, позволяющего окрашивать кишку на этапе подготовки. Таким препаратом является таблетированный препарат метиленового синего, усовершенствованная кристаллическая структура обеспечивает тропность к слизистой толстой кишки. Накапливаясь, препарат равномерно окрашивает слизистую в синий оттенок, оставляя интактными неоплазии. Предварительные клинические испытания показали, что использование таблетированного метиленового синего в дозировке 25 мг значительно увеличивают чувствительность хромэндоскопического метода исследования [147].

Наряду с адекватной подготовкой толстой кишки к исследованию, навык эндоскописта в значительной степени отражается на частоте выявления аденом. Помимо нормативов извлечения эндоскопа, которое в среднем должно быть не меньше 10 минут, крайне важным обстоятельством является осмотр пространства за складками и между гаустр. Особенно тщательно осмотр должен производиться в поперечно-ободочной и сигмовидной кишках, что обусловлено их выраженной гаустрацией [180; 131].

Передовые эндоскопические системы имеют относительно узкое поле зрения, диапазон их колеблется от 140 до 170 градусов. Одной из современных разработок производителя эндоскопического оборудования EndoChoice является эндоскоп под названием Fuse, поле зрения которого составляет 330 градусов, что осуществляется за счет наличия трех камер, одной фронтальной и двух боковых. Одновременная работа трех камер создает панорамное изображение слизистой, позволяя избегать «слепых» зон в областях изгибов и «спрятанных» неоплазий. На основании исследований было выявлено увеличение числа найденных аденом на 32,8%, снижение частоты пропусков аденом – на 33,3% в отличие от эндоскопов с торцевой оптикой, а также время достижения слепой кишки сократилось в среднем на 1,5 минуты и составляло 3,0 минуты [71; 108]. Однако высокая цена и отсутствие системы в розничной продаже делает метод пока еще недоступным.

Пожалуй, одним из наиболее применяемых и максимально простых в использовании ответвлений эндоскопии, набирающим интерес, в том числе и в Российской Федерации, является виртуальная хромэндоскопия. Виртуальная хромэндоскопия представлена широким спектром систем. Любой крупный производитель эндоскопических систем считает своим долгом внедрить наиболее качественную и специфичную систему. Механизм действия систем един – анализ отражаемого белого света от слизистой оболочки и распределение спектра по длинам волн, с последующим захватом лишь интересующего спектра или комбинации. Однако данные вспомогательные системы не смогли себя зарекомендовать как самостоятельный инструмент, улучшающий поиск аденом, и зачастую это связано с наличием

в просвете толстой кишки специфических жидкостей, таких как кровь, химус, подкрашенный желчью, которые мешают визуализации, окрашивая слизистую в темно-коричневый цвет [46; 149].

Наиболее подходящее применение данные системы обрели в определении прижизненной морфологии образований. На примере технологии спектрального цветового выделения в паре с увеличительной эндоскопией точность высказанных предположений о гистологическом строении образований по сравнению с методом окрашивания слизистой индигокармином в паре с увеличительной эндоскопией была также высока и в среднем составляла 95 % [122]. Однако, в отличие от обычного окрашивания, метод спектрального цветового выделения проще в повседневном рутинном исследовании, экономически менее затратен, время седации также снижается, что благотворно отражается на самочувствии пациента после исследования, а периодически возникающие геморрогические осложнения после забора биопсий отсутствуют вовсе. Методы прижизненного определения структуры образований обладают значительным потенциалом; автор считает, что применение современных технологий – единственно верный путь, позволяющий эндоскопии вступить в эру современной, высокотехнологической и безопасной медицины.

1.4.3. Возможности эндоскопической визуализации микроструктур эпителия слизистой толстой кишки

С момента создания эндоскопов специалисты задавались вопросом о том, что же видно на микроструктурном уровне, когда во время проведения колоноскопии видели эпителиальные образования толстой кишки. Длительно эта возможность была скрыта по причине несовершенства эндоскопической оптики. Первым, исходя из мировых литературных сведений, данным вопросом задавался японский ученый-эндоскопист профессор S. Kudo. В своей работе он впервые начал применять витальные методы хромоскопии и последующий осмотр в микроскоп удаленных образований. Он отмечал, что нормальная слизистая, как и измененные эпителиальные образования, имеют разные рисунки поверхностных структур, а именно

крипт (Рисунок 1). Крипта является функциональной единицей слизистой оболочки толстой кишки. На основании его наблюдений он смог выделить и классифицировать типы ямочных рисунков, что в последующем получило широкое распространение во всем мире в виде так называемой классификации ямочного рисунка профессора Кудо [107].

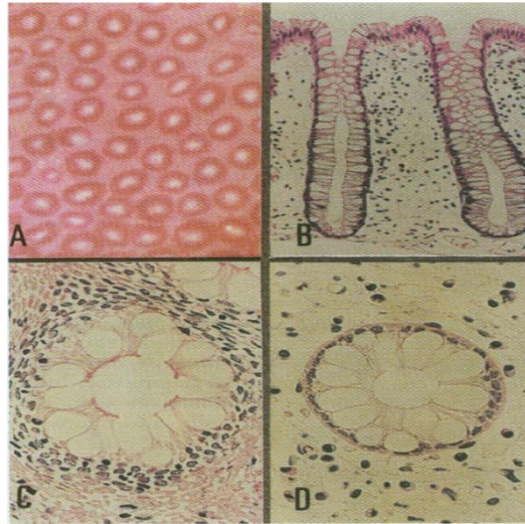


Рисунок 1 – Ранние эндомикрофотографии ямочного рисунка слизистой оболочки

Эндоскопическая техника стремительно развивалась, и на смену аналоговой аппаратуре наступила эра электронных эндоскопов высокого разрешения, в том числе появились эндоскопы с возможностью увеличения изображения. Удивительным является факт, что теория профессора Кудо подтвердилась. При нанесении витальных красителей на поверхность слизистой или поверхность образования теория подтверждалась, можно было не только видеть архитектуру поверхности, но и при увеличении различать те самые крипты. Тем самым стало возможным увидеть нормальную и измененную слизистую в прижизненных условиях. А так как каждые изменения эпителия влекут за собой свою диагностическую ценность, встал вопрос о прижизненной оптической биопсии. Гистологическое заключение с тех пор могли выносить не только врачи-патоморфологи, но и врачи-эндоскописты (Рисунок 2). Важным открытием витальной хромокопии стал краситель кристаллический фиолетовый. Это химическое вещество имеет свойство абсорбироваться

сосудистой сетью и тем самым выделять ее на фоне слизистой. Отныне исследователи смогли видеть две основополагающие структуры потенциального канцерогенеза слизистой толстой кишки – ямочный и сосудистый рисунок, оценивая которые можно не только сказать о прогностическом потенциале образования, но также и судить о степени развитости неопроцесса.


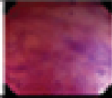





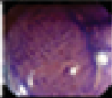



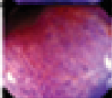


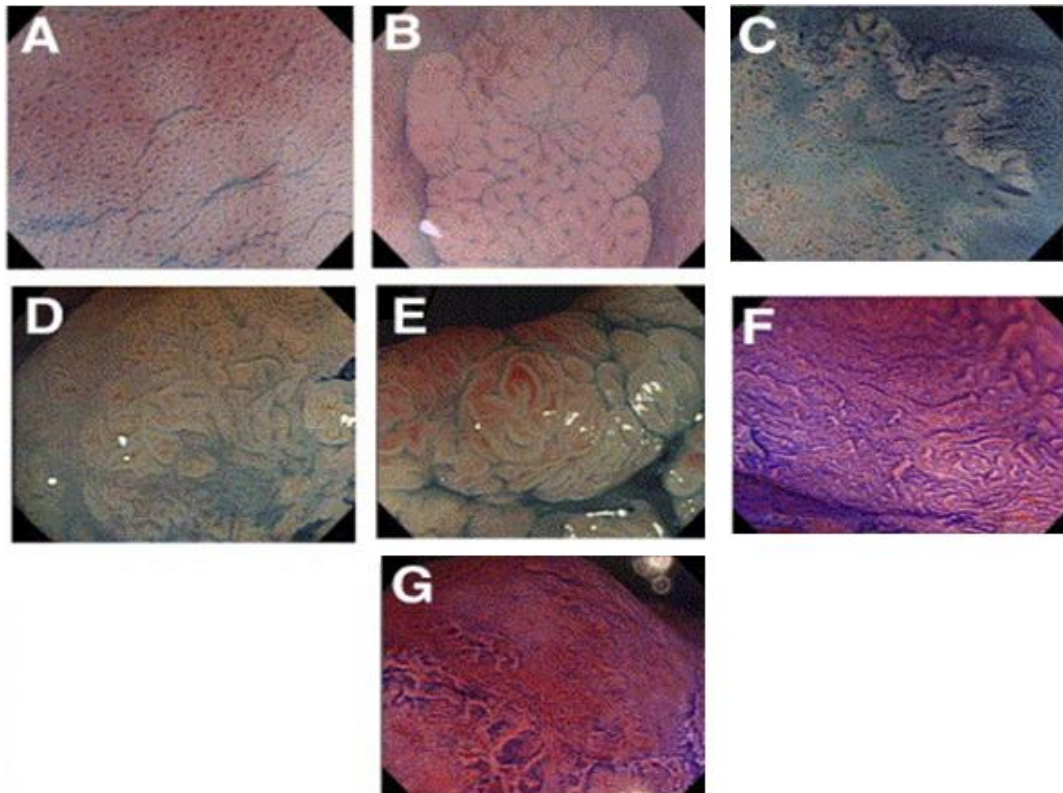
Type I		Round pit (normal pit)		nonneoplastic
Type II		Asteroid pit		nonneoplastic
Type IIIs		Tubular or round pit that is smaller than the normal pit (type I)		neoplastic
Type III_L		Tubular or round pit that is larger than the normal pit (type I)		neoplastic
Type IV		Dendritic or gyrus-like pit		neoplastic
Type VI		Irregular arrangement and sizes of III _L , III _s , IV type pit pattern		neoplastic
Type V_N		Loss or decrease of pits with an amorphous structure		neoplastic

Рисунок 2 – Классификация ямочного рисунка S. Kudo

Применение витальных красителей длительное время оставалось важным инструментом вспомогательной визуализации. Но применение метода хромокопии сложно в рутинной практике, что вынуждало инженеров искать решение сложившейся проблемы.

В 1999 году решение было найдено, впервые была представлена система, способная заменить виртуальную хромокопию – узкоспектральное изображение (narrow band imaging, NBI). Отныне нажатие одной кнопки на рабочей части эндоскопа преобразовывало сосудистый рисунок в отчетливо различимые структуры, которые в последующем эндоскопист мог охарактеризовать и выдвигать предварительное суждение. С тех пор в эндоскопической промышленности складывается современный тренд, каждая крупная эндоскопическая компания считает своим

долгом снабдить свои эндоскопические стойки индивидуальной вариацией виртуальной хромокопии.



Примечание – А – 1-й тип ямочного рисунка Kudo; В – 2-й тип ямочного рисунка Kudo; С – 3-й тип ямочного рисунка Kudo; D – 4-й тип ямочного рисунка Kudo; E – 5-й тип ямочного рисунка Kudo; F – 6-й тип ямочного рисунка Kudo; G – 7-й тип ямочного рисунка Kudo

Рисунок 3 – Классификация ямочного рисунка S. Kudo с витальной хромокопией

В своей научной работе мы использовали систему спектрального цветового выделения (fujinon intelligent color enhancement, FICE). Принцип технологии основан на компьютерной обработке отраженного белого света от поверхностных структур слизистой оболочки. Во время осмотра в спектральном режиме слизистая поглощает свет ксеноновой лампы, который близок по своим световым характеристиками к дневному свету, в большей степени в слизистую проникает зеленый и синий световой спектр. Отраженный свет, преобразовываясь, приобретает характеристики спектра красного цвета. Тем не менее отраженный свет имеет широкий набор спектров и колеблется от 400 до 700 нм. Важной особенностью, отличающей FICE от других технологий виртуальной хромокопии, является возможность гибко настраивать чувствительную систему на улавливание и обработку только ин-

тересующего диапазона длин волн. Соответственно получая максимально контрастное и четкое изображение интересующих структур, коими являются сосудистый и ямочный рисунки эпителиальных образований. Пользователю доступны 10 комбинаций световых настроек и настроек усиления цвета, что, в конечном итоге, создает огромное количество вариаций получаемого изображения (Рисунок 4).

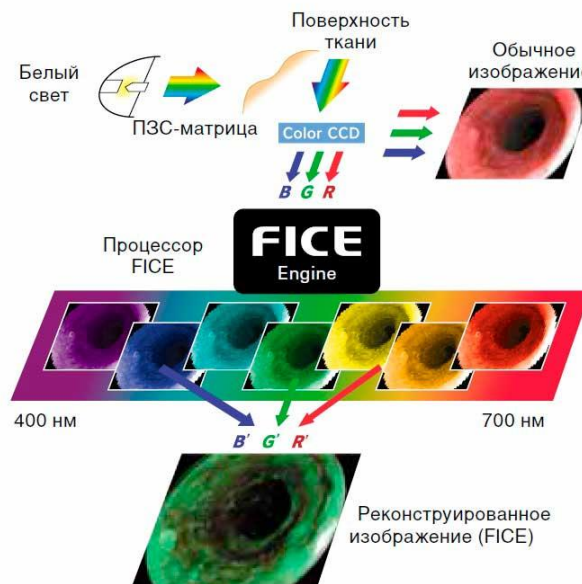


Рисунок 4 – Принцип действия технологии спектрального цветового выделения

В отличие от других систем, отличительной особенностью системы FICE является ее пластичность относительно задаваемых настроек. Доступно 10 вариантов настроек, в каждом из которых можно задать длину волны красного, зеленого и синего спектра. Соответственно, теоретически пользователю доступны тысячи вариаций. Тем не менее, используя стандартные настройки FICE в рутинной практике, мы пришли к выводу, что данные, которые мы получали в работе в отношении возможности высокоточной оценки прижизненной гистологии эпителиальных образований, расходятся с данными зарубежной литературы. Так, по данным ряда авторов чувствительность метода в отношении морфологической характеристики эпителиальных образований колебалась в диапазоне от 93 до 95% [105; 166; 19]. В данных статьях исследователи использовали заводские настройки. Однако, учитывая особенности зрительного анализатора человека, имеется трудность в отличии

полутонув. Мы задали параметры системы, которые имеют четкую цветовую дифференциацию, что, по нашему мнению, способно улучшить диагностические возможности FICE. В подтверждение нашей гипотезы наши коллеги из Российской Федерации провели аналогичное исследование и добились высоких результатов [14]. Нужно отметить, что отечественных данных по данной проблеме почти нет.

В нашей научной работе с целью установки прижизненного оптического диагноза, мы оценивали микроструктуру образований как на прижизненном, так и на этапе удаленного образования, т. е. в условиях «*in vivo*» и «*in vitro*» соответственно. Так как канцероматозные изменения структур эпителиальных образований могут протекать незаметно, на различных этапах прогрессии диспластических явлений присоединяются изменения сосудистого и структурного рисунков эпителия. Считается, что первичную трансформацию в процессе канцерогенеза претерпевают микрокапилляры, так как за счет возрастающих энергетических потребностей опухолевых клеток происходит рапидный рост неоплазии. По этой причине наблюдаются изменения микрокапиллярного рисунка (*vascular pattern*), и первым визуальным симптомом отмечается появление или отсутствие видимости капилляров в структуре образований. Отсутствие видимости капиллярного рисунка имеет двойственное значение, и расценивается этот симптом в комплексе с изменением структурности ямочного рисунка эпителия. Тем не менее отсутствие видимости измененного капиллярного рисунка в подавляющем количестве случаев говорит о том, что представленное образование имеет доброкачественную природу, подобные образования с позиции морфогенеза характеризуются, например, как образования зубчатой природы. С другой стороны, в работах профессора Кудо известно, что при инвазивном раке помимо аморфной структуры эпителия определяются зоны «обрывистых» капилляров или их очаговое отсутствие на фоне васкуляризированной сети. Изменение размеров микрокапиллярной сети или так называемая «разнокалиберность» также свидетельствует в пользу прогрессии диспластических явлений в структуре образования. В нормальной неизменной слизистой, когда сосудистая сеть определяется, важной характеристикой ее является упорядоченность рисунка и идентичность равномерности диаметра. Следующим немаловажным визуальным

симптомом является идентичность диаметра микрокапиллярной сети. При прогрессии диспластических явлений данная картина нарушается, появляется «разнокалиберность», капиллярная сеть становится неравномерной, появляются капилляры различного диаметра или вида так называемых «четок».

Структурной единицей слизистой оболочки толстой кишки является крипта – трубчатые эпителиальные углубления, основной задачей которых является экзокринная функция, выделение слизи. Каждую крипту кровоснабжают капилляры, оплетая «устья» крипт со всех сторон. Воздействуя определенной длиной волны на такие капилляры, гемоглобин в составе крови, протекающей по сосудам, улавливает это свечение и поглощает его, что, в конечном итоге, дает нам детализацию сосудистой сети и ямочного рисунка (pit pattern) автоматически. По этой причине структурность крипт и качество их визуализации напрямую зависят от сосудистой сети. В аваскулярных образованиях крайне затруднительно оценивать ямочный рисунок, что также отражается в образованиях с выраженными неопластическими изменениями, разрушение капиллярной сети ведет к разрушению ямочным структур. Суммируя вышесказанное, качество визуализации зависит от порядка структур эпителиального образования. Следует отметить, что в нашей научной работе мы не придумывали визуальных симптомов, задачей было использовать их применительно к оптическим системам и выявить: в каком же режиме данные симптомы мы видим лучше. В ходе эндоскопической практики и повседневного использования технологии спектрального цветового выделения, мы пришли к выводу, что стандартные режимы не подходят нам в высокочувствительной оценке микроструктур образований. По этой причине для нашей работы экспериментальным методом мы выделили оптимальный набор длин волн, который, по нашему мнению, способен улучшить диагностику и довести «оптическую биопсию» по значениям чувствительности и специфичности близко к ста процентам.

Глава 2. ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика

С развитием и популяризации эндоскопии, эндоскопическая полипэктомия, пришедшая на смену открытым оперативным вмешательствам, берет свое начало в ранние 1970-е годы. Известно, что первая полипэктомия эпителиального образования желудочно-кишечного тракта была выполнена японскими врачами К. Tsuneoka и Т. Uchida в 1970 году [187]. В СССР первая успешная полипэктомия была выполнена знаменитым советским врачом, академиком В. С. Савельевым в 1973 году [10]. В современных реалиях этот метод профилактики КРР широко используется по всему миру и является неотъемлемой частью каждодневных, рутинных колоноскопий. С развитием технологий, врачам-эндоскопистам доступен широкий спектр техник, с помощью которых можно не только получать полноценные образцы гистологического материала слизистой толстой кишки, но и также относительно безопасно и качественно выполнять неинвазивные оперативные вмешательства, будь то стрип-биопсия или диссекция в подслизистом слое [75; 87; 153, 137, 40].

Тем не менее в мире существуют данные о медикаментозном лечении полипов. Впервые подобные сообщения появились в 1983 году, благодаря W. R. Waddell и R. W. Loughry, которые описали уменьшение числа полипов у пациентов, страдающих семейным полипозом, принимавших препарат Сулиндак (НПВС), однако четких критериев дозировки, данных длительного анализа представлено не было, что ставило под сомнение подлинность метода [178]. Современные данные на основании клинического испытания показывают, что в суточной дозировке 200 мг Сулиндак полностью излечивает толстую кишку от многочисленных опухолевых поражений у пациентов, страдающих семейным полипозом, что позволяет избежать рискованных эндоскопических вмешательств и инвалидизирующего оперативного лечения в будущем. Единственным побочным действием медикаментозной терапии служит легкая тошнота, купирующаяся самостоятельно [96].

С учетом размер-зависимого фактора развития КРР важно удаление, в том числе, и мельчайших неоплазий. Современные данные показывают, что развитые неоплазии в 10% случаев выявляются в мельчайших полипах. На сегодняшний день существует безоговорочное правило среди эндоскопистов – удалять все выявленные неоплазии [148; 182; 72; 191; 103; 146; 93; 41]

Наиболее частой находкой эндоскописта во время рутинных колоноскопий являются мельчайшие и маленькие полиповидные образования, диаметром 1–9 мм. В связи со сложившимися обстоятельствами рождается вопрос об оптимальной технике удаления подобных образований. Среди эндоскопистов устоялись две техники, каждая из которых тропна к размерности образования. Удаление мельчайших образований при помощи форцепсов – простой, относительно безопасный и дешевый метод. Однако недостатком этого метода служит зачастую посредственная радикальность, что ведет к оставлению клеток, впоследствии из которых может развиваться КРР. Также этот метод лечения может вызвать нежелательные последствия в виде склероза. Причинами нерадикального удаления мелких полипов биопсийными щипцами являются: недостаточный контроль за зоной вмешательства; выделение крови во время отрыва слизистой оболочки, что создает предпосылки для «слепых зон»; пропитывание форменными элементами крови нижележащих слоев с последующим формированием микрорубцов [118; 26]. Даже при соблюдении идеальных условий во время удаления образований щипцами, радикальность метода доходила до 39%. В связи с этим метод холодной биопсии оптимально использовать для образований, диаметр которых не превышает 3 мм. Лишь в данных условиях возможно достижение максимальной радикальности лечения, а также лечение в труднодоступных местах, где недостаточно «угла атаки» электроэксцизионной петли.

Альтернативой «холодной биопсии» являются использование щипцов с большим раскрытием браншей и «горячая» биопсия. Методика использования форцепсов с большими браншами обладает более высокой радикальностью удаления мельчайших и маленьких образований диаметром до 6 мм за однократное применение, чем использование стандартных 5-миллиметровых щипцов. Разница в радикальности такого метода выше на 38,1% по сравнению со стандартным методом.

[50]. Среди зарубежных эндоскопистов большую популярность имеет метод так называемой «горячей» биопсии, т. е. использование диатермических щипцов. Плюсами такого метода являются профилактика гемостаза, дополнительное электрокоагуляционное воздействие на измененные ткани. Однако разницы в радикальности между способами «холодной» и «горячей» биопсии получено не было; вероятно, это связано с невозможностью оценить края удаленного образования за счет воздействия коагуляции. Тем не менее отмечается повышенный риск интрамурального поражения стенки толстой кишки, что может повлечь нежелательные осложнения в виде перфорации полого органа. Использование такого метода для удаления мелких образований нецелесообразно [161; 145; 126; 103].

Удаление образований более 4 мм в диаметре путем применения эндоскопических петель, с применением тока и без, в последние годы набирают популярность. Легкость в исполнении, относительная дешевизна, отсутствие серьезных геморрагических или перфоративных осложнений – весомые плюсы в пользу метода. Возможность контролируемо резецировать слизистую, отступая на 1–2 мм от края образования, показывает достаточно высокую радикальность метода в отличие от удаления образований щипцами и составляет 92%. В отличие от использования диатермальной петли, в постоперативном периоде отсроченное кровотечение не развивалось. Зафиксированы случаи спонтанного кровотечения тотчас после удаления образования, но, как правило, оно останавливалось самостоятельно, без применения эндоскопического гемостаза. Качество резецированного материала удовлетворяло патологов, способствуя более точному гистологическому заключению [144; 80; 78; 90].

Остро в эндоскопическом лечении новообразований толстой кишки стоит вопрос удаления плоских образований более 10 мм в диаметре, типа LST или вариации плоско приподнятых образований IIa, IIb. Вероятность развития инвазивного КРР в образованиях большого диаметра доказана, к тому же зачастую плоские образования на деле являются зубчатыми аденомами на широком основании, являющимися одним из вариантов доказанного пути развития КРР [176]. Выполнение эндоскопического вмешательства как резекция слизистой или диссекция в подслизистом слое тесно свя-

заны с введением специальных растворов в подслизистый слой, основной задачей которых является возможность дифференцировать слои полого органа, уберегая пациента от перфоративных осложнений. Тем не менее данный метод вполне способен выступать в роли предиктора успешности выполнения подобной резекции. По данным ряда авторов, введение растворов в подслизистый слой с последующим отсутствием элевации образования может означать либо ранее выполненные манипуляции с образованием, такие, как взятие биопсии, неуспешные попытки радикального лечения образования путем фрагментации, порционного удаления, введение пигментирующих растворов, таких как индийская тушь, либо сигнализировать о начавшихся процессах инвазии злокачественных клеток в подслизистый и нижележащие слои [175; 83; 101]. К. S. Нан с соавторами утверждают, что фиброз, развивающийся в следствие взятия биопсии из образования, развивается в течение 3 недель с момента взятия биопсии, следовательно, во избежание перфоративных осложнений следует проводить лечение либо одномоментно, предварительно оценивая гистологическую структуру при помощи узкоспектральных или виртуальных методов хромоскопии, либо не позднее заявленных сроков [66]. Четкое протоколирование выполненных манипуляций на дооперационном этапе имеет основополагающее значение, позволяющее специалисту принять решение о скорейшем выполнении лечения путем применения эндоскопических техник, либо отдать предпочтение хирургическому лечению образования путем резекции толстой кишки [136; 138; 123; 173].

Удаление образований единым блоком – один из самых передовых методов лечения неоплазий. Данная методика представлена двумя основополагающими техниками: эндоскопической резекцией слизистой и диссекцией в подслизистом слое. Разница между двумя методами заключается в глубине и объеме иссекаемых тканей. Тем не менее начальным этапом, объединяющим методики, служит введение растворов при помощи иглы в подслизистый слой, так называемая подслизистая хромоскопия с эффектом гидравлического лифтинга [77]. Растворы варьируются по составу, их качественный состав подбирается индивидуально, в зависимости от предпочтений специалиста, выполняющего манипуляцию, однако обяза-

тельным условием служит наличие красящего вещества, которым обычно выступает индиго кармин. За счет PH-избирательных свойств красителя собственная мышечная пластинка слизистой оболочки, фиброзные перемычки не окрашиваются, тем самым заметно выделяясь на общем голубоватого оттенка фоне, ориентируя специалиста в объеме резекции или диссекции; дополнительная гидравлическая препаровка тканей оберегает от термических ранений нижележащих слоев, предотвращая перфорацию [126].

2.2. Техника эндоскопической резекции слизистой

После обозначения границ образования путем аргонплазменной коагуляции или обычной коагуляции, введение раствора с помощью эндоскопической иглы-инъектора выполняют из нескольких точек, начиная с дистальной границы образования, для более удобной последующей манипуляции. Затем раствор вводится по краям и в основание образования, тем самым приподымая его над слизистой оболочкой.

На образование помещается диатермическая петля, частично затягивается; важно, чтобы петля оказалась под основанием образования, как бы его окаймляя; петля подтягивается в контралатеральном от образования направлении. Важным моментом в отведении петли служит последующее незначительное ее расслабление, что позволит, если так случилось, освободить мышечную пластику от попадания в зону действия тока. Удаление образования производится в смешанном режиме; чаще используются автоматические режимы по типу EndoCut Q, которые самостоятельно регулируют фазы резки и коагуляции. С другой стороны, если образование более 20 мм, то оно может быть удалено порционно, но по такому же принципу. Отсутствие видимой в белом и узком спектре полиповидной ткани в области резекции служит критерием радикальности вмешательства. Существенным недостатком порционной резекции слизистой является нередкая потеря части резецированного материала, который в процессе выполнения вмешательства из-за перистальтики может смещаться, а также частые рецидивы образований в месте порционных резекций, которые доходят до 25% [87; 153; 92; 160]. Решение проблемы

рецидивов образований, подвергшихся эндоскопической резекции слизистой, кроется в абляции краев ложа удаленного образования, а также в удалении образований свыше 40 мм, количеством фрагментов от 6 и более [130; 60]. Контроль качественной резекции осуществляется через 3–6 месяцев, по прошествии которых оставшаяся полиповидная ткань становится видимой [157; 120]. Об окончательной радикальности удаления неоплазии можно судить лишь по отрицательным результатам выполненной биопсии из постоперационного рубца [92].

2.3. Техника диссекции в подслизистом слое

При помощи аргонплазменной коагуляции обозначают границы образования. Выполняют введение раствора сначала в область проксимальной границы образования, затем окаймляющими надрезами, при помощи различных типов электроножей, отсепааровывают образование вместе с подслизистым слоем. Ткань, подлежащая удалению, за счет индигокармина приобретает голубоватый оттенок, четко дифференцируя границу вмешательства [13]. Существует смешанный метод диссекции в подслизистом слое, при котором совместно, последовательно используются как электрохирургический нож, так и диатермическая петля. После введения раствора в подслизистый слой производятся окаймляющие надрезы по краям образования с выполнением частичной диссекции подслизистого слоя, создавая тем самым своеобразный паз, в который будут помещены дуги диатермической петли, а затем образование затягивается петлей, и происходит отсечение образования единым блоком. Преимуществом данного метода является относительная простота и быстрота по сравнению с классической диссекцией в подслизистом слое. Тем не менее весомым недостатком является «слепой захват тканей петлей, что увеличивает риски перфорации [151; 171; 49].

Техника диссекции неоплазий в подслизистом слое является передовой и на данном этапе не получила своего максимального распространения. Впервые примененная в Японии, во всем мире техника медленно набирает сторонников. Длительность процедуры и трудоемкость в исполнении одни из главных причин, мешающих в становлении этой манипуляции основным методом лечения неоплазий.

Показанием для применения диссекции в подслизистом слое служат: размер образования свыше 20 мм, негранулярный тип стеющихся образований, наличие высокой степени дисплазии или интрамукозной неоплазии в структуре образования, где остальные методики удаления подобных образований не столь эффективны [172; 136; 168]. Тем не менее методика будоражит умы специалистов, благодаря энтузиастам, с некоторых пор инвазия в нижележащие слои становится прерогативой эндоскопического лечения. Встречаются единичные сообщения об удалении инвазивных образований путем полнослойной лапароскопически-ассистированной резекции слизистой с последующим ушиванием дефекта специальным инструментом OverStitch фирмы Apollo Endosurgery Inc, при различных гибридных техниках [183; 61; 169; 31]. Существуют сообщения об успешном применении техники в лечении карциноидных опухолей прямой кишки, диаметром до 10 мм, без развития осложнений в виде метастазирования [142; 143; 101].

Оба метода лечения неоплазий показывают высокую эффективность, являются продвинутыми и отвечают современным требованиям качественного лечения предраковых заболеваний. Тем не менее, статистически диссекция в подслизистом слое обладает более высоким радикализмом, а рецидивы, возникшие после лечения неоплазий размером более 40 мм, в среднем составляют 3%, по сравнению с резекцией слизистой – 20%. В связи с этим целесообразность применения методик должна базироваться на размере и типе образования, для неоплазий размером до 20 мм вполне успешно может быть применена резекция слизистой, для образований больших размеров, бесспорно, методом выбора остается диссекция в подслизистом слое [137; 113].

Как и любой другой метод лечения, полипэктомия имеет ряд осложнений, которые нужно учитывать. В большинстве случаев причиной осложнённых полипэктомий является использование электрокоагуляции, будь то стандартная полипэктомия образований на ножке, резекция слизистой или подслизистая диссекция [74; 96]. Неизбежность использования тока в лечении предраковых образований методом резекции или диссекции оправдана, однако в отношении мельчайших

и маленьких образований целесообразно не применять электрокоагуляцию во избежание осложнений [64]. Основными грозными осложнениями полипэктомии являются кровотечения и перфорации. Существуют сообщения о побочных эффектах полипэктомии, не связанных с применением тока, в виде расстройств ЖКТ, таких, как боли в животе, метеоризм, диарея и лихорадка, которые купируются самостоятельно в течение 24 часов или после курса медикаментозной терапии. Тем не менее встречаются редкие и достаточно опасные для здоровья пациента осложнения, такие как гематомы и разрывы селезенки, острый аппендицит, бактериемия и разрывы толстой кишки [99; 37].

Одномоментное кровотечение, развившееся во время процедуры, или отсроченное, развивающееся в течение первой недели после процедуры – наиболее встречаемое осложнение полипэктомии. Основной причиной, влияющей на риск развития кровотечения, является прием антикоагулянтов [18]. Применение стрип-биопсии в отношении мельчайших и маленьких полипов оправдано своей безопасностью. Встречаемость одномоментного кровотечения во время процедуры колеблется от 0,5% до 2,2% случаев, тогда как отсроченное кровотечение встречается в 0,3–0,6%. В подавляющем количестве случаев кровотечение купируется самостоятельно и не требует никаких мероприятий, в осложненных случаях инъекции раствора адреналина или превентивной аргонплазменной коагуляции вполне достаточно для того, чтобы добиться стойкого гемостаза [74; 181]. Тем не менее по некоторым данным у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений отмена антикоагулянтов незначительно влияла на снижение процента кровотечений вовремя и после полипэктомии, а риск серьезных, угрожающих жизни тромбоэмболических осложнений возрастал в разы. Подход к отмене антикоагулянтов у пациентов, проходящих процедуру полипэктомии, должен быть взвешен и, в первую очередь, должен опираться на тип полипа и размер; так, например, наилучшими условиями профилактической отмены антикоагулянтов будет считаться наличие в кишке полипа на ножке большого размера, что подразумевает наличие в структуре полипа значимого по диаметру сосудистого компонента и расположение его в правой половине толстой кишки [33].

Техники слизистой резекции и подслизистой диссекции с учетом объема удаляемых тканей осложняются геморрагическими осложнениями в среднем в 2% случаев [137; 116]. Расположение в правых отделах неоплазий, размер более 50 мм и прием ацетилсалициловой кислоты являлись наиболее частыми причинами отсроченных кровотечений. Обязательное закрытие дефекта гемостатическими клипами после процедуры резекции или диссекции является основным условием проведения процедуры, которое значительно снижает риски геморрагических осложнений [114].

Перфорация толстой кишки – второе по частоте встречаемости осложнение, сопутствующее полипэктомии. Удаление мельчайших и маленьких неоплазий методом стрип-биопсии – достаточно безопасный метод лечения, соответственно, предпочтительней использовать петлевую резекцию подобных неоплазий. В противовес «холодных» методов лечения неоплазий использование электрокоагуляции зачастую ведет к развитию перфораций, целесообразно отказаться от использования диатермических петель для удаления малых образований [94]. Количество перфораций снижается в группе удаленных неоплазий больших размеров с возрастанием опыта специалиста, проводящего лечение, а также с усилением технической составляющей операционной аппаратуры [59; 170; 15]. Предикторами возможных перфоративных осложнений, которые следует учитывать, являются расположение образований в проксимальных отделах толстой кишки, особенно, в слепой кишке, что связано с анатомическими особенностями строения стенки; наличие стекающегося образования негранулярного типа более 50 мм [88; 128]. При всей грозности перфорации зачастую осложнение может быть купировано при помощи гемостатических клипов и внутриспросветных сшивающих аппаратов, при этом одним из главных условий, способствующих благоприятному исходу перфоративного осложнения, является использование инсуффлятора углекислого газа вместо стандартного нагнетателя атмосферного воздуха. Углекислый газ лучше абсорбируется тканями, снижая побочные действия перфорации [140; 89].

За последние десятилетия лечебная колоноскопия доказала свою высокую значимость в лечении неоплазий толстой кишки. Применяемые методы лечения следует применять в соответствии с сложившейся ситуацией, например, лечение

мельчайших и малых образований предпочтительней выполнять методом стрип-биопсии, тогда как желателен отказ от использования коагуляционных fórцепсов во избежание осложнений. Определение прижизненной гистологии и высокий процент рецидивов после лечения неоплазий толстой кишки – наиболее насущные проблемы эндоскопии, решение которых кроется, в том числе, в нежелании применения современных технологий диагностики и низкой технологической оснащенности лечебных учреждений нашей страны.

В современных реалиях специалистам следует разработать оптимальную программу по выявлению лиц, находящихся в группах риска КРР. Профилактика КРР, как и отказ от инвалидизирующих оперативных вмешательств в пользу эндоскопических методов лечения в случаях с виду технически трудных в исполнении полипэктомий – реалии современной эндоскопии, которые следует активно продвигать и пропагандировать.

Глава 3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Видеоэндоскопия толстой кишки с применением технологии спектрального цветового выделения была выполнена 746 стационарным пациентам. Все пациенты подвергались осмотру слизистой в белом свете (White light). При обнаружении подозрительного участка или образования диагностика дополнялась осмотром в двух режимах спектрального цветового выделения (Fujinon intelligent color enhancement). Часть пациентов исключалась из исследования по таким критериям как: некачественная подготовка толстой кишки к исследованию, отсутствие эпителиальной патологии или ранее проведенной колоноскопии с гистологическим исследованием выявленных образований. Таким образом, на первичном этапе из исследования были исключены 446 пациентов. Из 300 пациентов у 80 было выявлено 171 эпителиальное образование толстой кишки (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Схема дизайна исследования

Данным пациентам был выполнен осмотр при помощи белого света и в режимах спектрального цветового выделения. Один из спектральных режимов являлся стандартным, с изначальными заводскими параметрами длин световых волн. Также применялся осмотр технологии спектрального цветового выделения в пользовательском (модифицированном) режиме. Затем образования подвергались щипцовой биопсии с последующим удалением. Гистологическое исследование материала являлось контрольным методом. Гистологи, участвующие в исследовании, не знали – каким из методов осмотра (белый свет, спектральные цветовые режимы) были обследованы образования. Работа имела характеристику выдвигающей гипотезу, одномоментного, активного проспективного, рандомизированного, контролируемого исследования. Пациенты наблюдались на клинических базах отделения эндоскопической хирургии ФГБУ «НПЦ лазерной медицины им. О. К. Скобелкина» ФМБА России с 2015 по 2021 годы.

3.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Изучаемая группа пациентов подбиралась случайным образом и была выделена на основании данных эндоскопического осмотра и морфологического исследования. Пациенты, подвергшиеся эндоскопическому обследованию и последующему лечению, находились в стационаре преимущественно по причине фоновых заболеваний, эндоскопическая диагностика толстой кишки проводилась по показаниям. Из 80 пациентов, 78 – прошли диагностическую и лечебную колоноскопию в отделениях впервые, что наглядно отображено на Рисунке 6. Оставшиеся два пациента ранее проходили диагностическую колоноскопию, осмотр этим пациентам производился при помощи аппаратуры, не обладающей экспертными характеристиками, т. е. отсутствовали высокое разрешение и методы виртуальной хромокопии. Биопсия из найденных образований у таких пациентов первично не производилась.

Исходя из данных Рисунка 7, 70% больных находились в возрасте 50–75 лет. Средний возраст пациентов составил 60 ± 9 лет. Минимальный возраст обследуемых составлял 27 лет, максимальный – 79 лет. Было обследовано 80 человек, из которых мужчин было 36 человек, женщин – 44 человека.

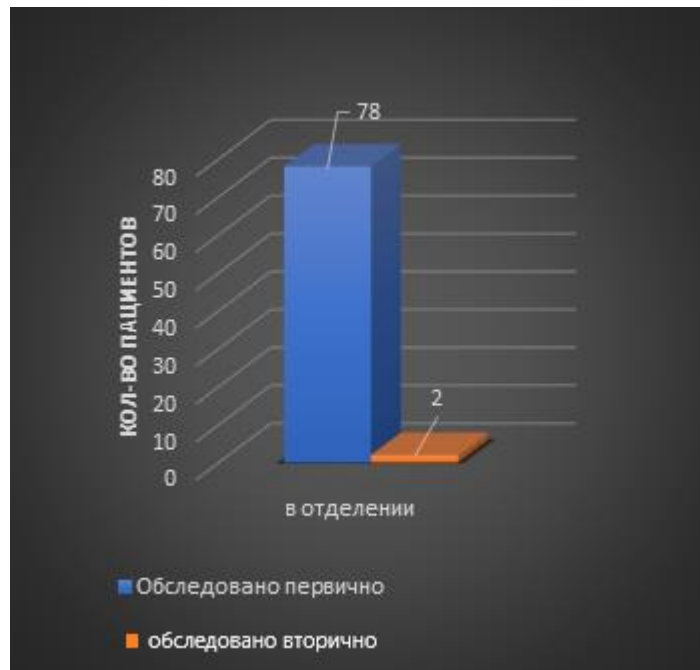


Рисунок 6 – Обследованные пациенты

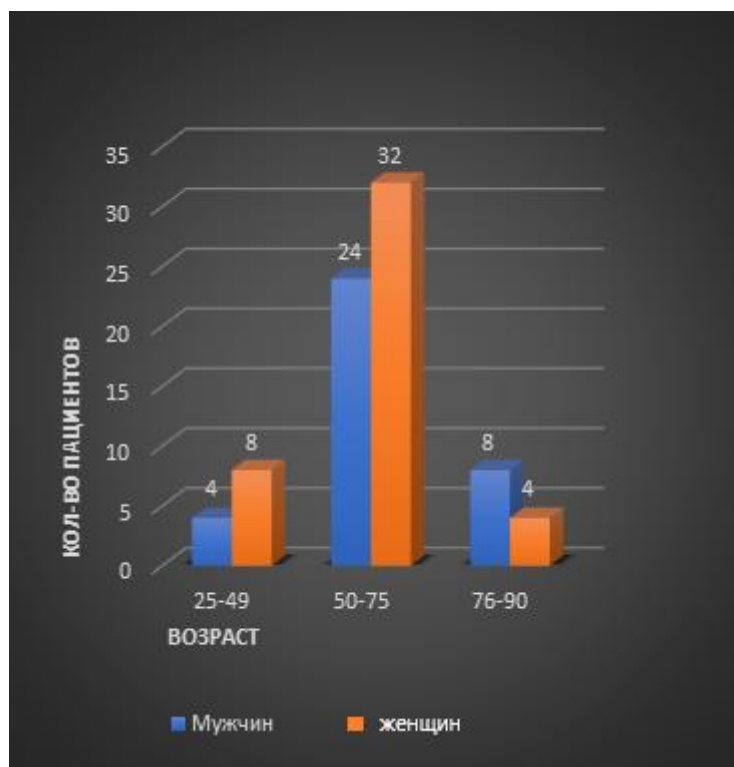


Рисунок 7 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Основными показаниями для назначения колоноскопии являлись: диспепсии, склонность к констипации, анемии неясного генеза, отягощенная наследственность, заболевания желудочно-кишечного тракта. Пациенты направлялись для эндоскопического обследования лечащими врачами: гастроэнтерологами, хирургами, терапевтами, гинекологами, урологами и эндокринологами.

Среди сопутствующей патологии среди пациентов преобладали заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта (35,4%). Сердечно-сосудистые заболевания составляли 25,8% случаев, эндокринологические и другие заболевания (в том числе урологические, офтальмологические, неврологические) – 38,8%.

Согласно общепринятым критериям, в научной работе мы разделяли толстую кишку на два отдела, правую и левую половину. Из 171 полипа 106 образований (61,9%) располагались в левых отделах толстой кишки: в прямой кишке – 33 (31,2%), в сигмовидной – 52 (49%), в нисходящей – 21 (19,8%). В правых отделах образований было значительно меньше, их число составило 65 (38,1%), образования располагались в следующих местах: восходящая кишка – 26 (40%), поперечно-ободочная кишка – 32 (49,2%), слепая кишка – 7 (10,8%).

Количество найденных образований на одного пациента варьировалось. Так, у 35 (43,7%) пациентов было выявлено одно образование, соответственно у 45 (56,3%) пациентов в толстой кишке обнаруживалось 2 и более образования. Максимальное количество образований, зафиксированных нами на одного пациента, составляло 5.

Одним из главных критериев эндоскопической оценки полипа является его тип строения. В нашей научной работе оценка типа образования производилась по Парижской классификации неоплазий (Рисунок 8), объединяющей форму и размер образований. По результатам оценки типов эпителиальных образований мы получили следующее распределение: 0-Is – 50 шт. (29,2%), 0-Ip – 23 шт. (13,4 %), 0-Isp – 16 шт. (9,4%), 0-IIa – 80 шт. (46,8%), 0-IIb – 2 шт. (1,2%), 0-IIc – 0 шт. (0%), что наглядно продемонстрированы на Рисунке 9.

Следующим немаловажным критерием является размер полипа. Основываясь на классификации размеров образований Goldstein N. S. [62], в данной работе

распределение произошло следующим образом: мельчайшие полипы (до 5 мм) – 57 шт. (33,4%), мелкие полипы (до 10 мм) – 76 шт. (44,5%), средние полипы (до 25 мм) – 34 шт. (19,8%), крупные (более 25 мм) – 4 шт. (2,3%).

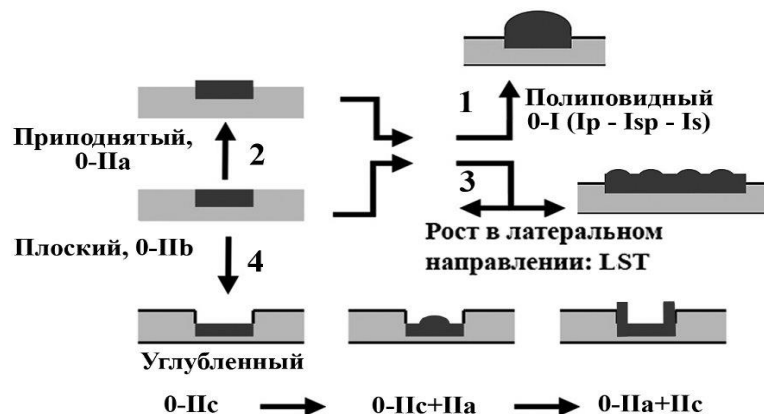


Рисунок 8 – Парижская классификация неоплазий желудочно-кишечного тракта 2002 г.

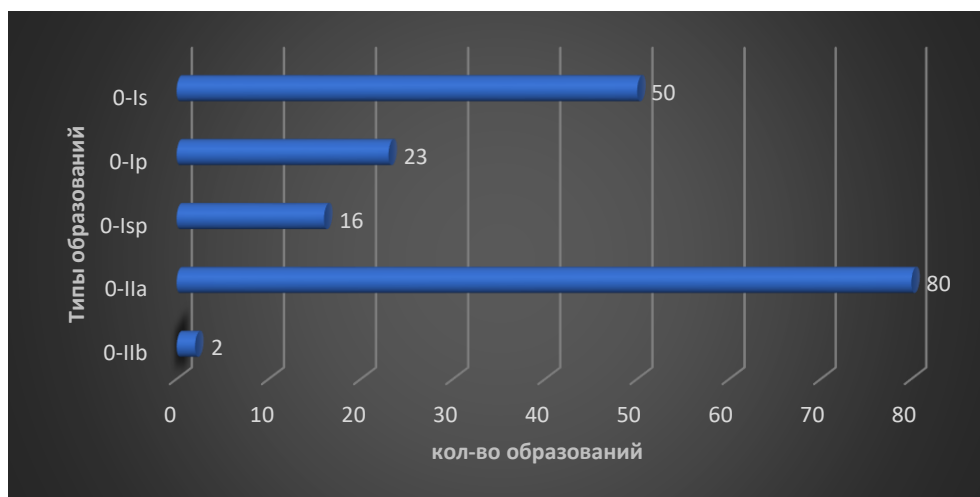


Рисунок 9 – Распределение эпителиальных образований в зависимости от типа по Парижской классификации неоплазий 2002 г.

3.2. Клиническое обследование пациентов

3.2.1. Диагностический этап

Эндоскопический осмотр пациентов производился по традиционной методике. По достижению терминального отдела подвздошной кишки эндоскоп извлекался в дистальном направлении с осмотром слизистой оболочки.

Алгоритм исследования состоял из ряда последовательных шагов, объединенных в первую фазу, которые включали осмотр образований в белом свете, стандартном и модифицированном режимах спектрального цветового выделения с применением увеличения.

Образование сперва осматривалось с дальней перспективы (на расстоянии 2–4 см от образования) с целью получения первоначальных характеристик: типа, размера, формы, цвета, наличия налета на поверхности. Затем образование осматривалось в близкой перспективе (до 1 см от поверхности), применялось увеличение с целью охарактеризовать поверхностные структуры и сосудистый рисунок.

Проводилась фотофиксация образований в момент применения световых режимов, образования фотографировались с различных позиций (дальнего и ближнего фокуса).

Оценивалась архитектура ямочного и микрососудистого рисунка по классификациям Sano и Kudo, а также по узкоспектральной классификации Японской экспертной группы (JNET) [107; 57; 154] (Рисунки 10–12).

Оценка визуальных данных новообразований производилась по нескольким критериям, которые включали: оценку цвета, структуры, консистенции, ригидности, размеров и анатомического типа образований по Парижской классификации неоплазий и Венской классификации неоплазий ЖКТ, классификации образований ЖКТ Всемирной организации здравоохранения (Рисунок 13) [46].

После производилась биопсия образований с целью гистологического исследования. Так, при обнаружении образования до 3 мм в диаметре биопсия выступала в роли лечебной манипуляции, т. е. образование удалялось при помощи щипцов сразу. Как правило, образования подобного размера удавалось радикально удалить 1–2 щипками. В случаях, когда образования имели больший диаметр, биопсия производилась, но только с целью диагностики, оставшаяся резидуальная ткань удалялась методом холодной петлевой резекции.

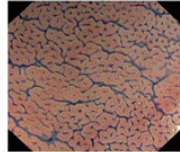

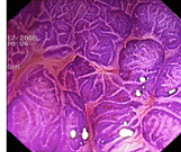
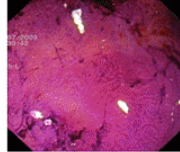
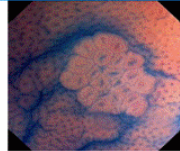
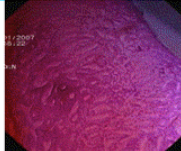
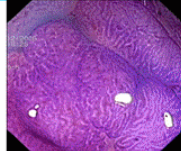





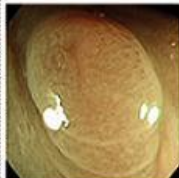


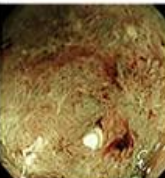
Клиническая классификация	Не неопластические структуры	Неинвазивные неоплазии		Инвазивные неоплазии
Эндоскопические данные	I	III L	IV	Vi (+++)
				
Эндоскопические данные	II	III s	Vi (+)	Vn
				
Морфология	Норма (I) Гиперплазия (II)	Аденома (III L, IV) Внутрислизистый рак (III s, Vi) Инвазия < 1000 μ (Vi)		Инвазия > 1000 μ
Тактика	Наблюдение	Полипэктомия (III L) E(P)MR, ESD (IV, III s, Vi)		Хирургия

Рисунок 10 – Классификация ямочного рисунка S. Kudo

Capillary pattern	I	II	IIIA	IIIB
Schema				
Endoscopic findings				
Capillary characteristics	Meshed capillary vessels (-)	Meshed capillary vessels (+) Capillary vessel surrounds mucosal glands	Meshed capillary vessels characterized by: blind ending, branching and curtailed irregularly · Lack of uniformity · High density of capillary vessels	Nearly avascular or loose microcapillary vessels

Capillary pattern	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Type I vs. II (57)	95,3%	96,4%	92,3%	97,3%	90,0%
Type II vs. III (58)	95,5%	90,3%	97,1%	90,3%	97,1%
Type IIIA vs. IIIB (59)	87,7%	84,8%	88,7%	71,6%	94,5%

Рисунок 11 – Классификация микрососудистого рисунка Y. Sano


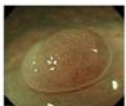

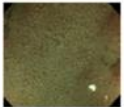
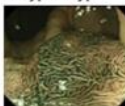







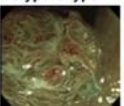
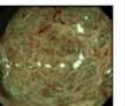
Normal/ Hyperplasia Type 1	Low grade adenoma Type 2A	High grade adenoma Type 2B	Deep submucosal invasive carcinoma Type 3
 	Non-Polypoid type   Polypoid type  	Non-Polypoid type   Polypoid type  	Non-Polypoid type   Polypoid type  
None, or isolated lacy vessels may be present coursing across the lesion	Regular	Has area(s) with moderately distorted vessels	Has area(s) with markedly distorted or missing vessels
<ul style="list-style-type: none"> •Vessels are invisible •If vessels are visible, the vessel caliber in the lesion is the same as that in the surrounding normal mucosa •Lacy vessels coursing across the lesion 	<ul style="list-style-type: none"> •Distribution of dark brown microvessels •Uniform and regular, relatively well-ordered reticular pattern <p>(*Note that microvessels are often distributed in a punctate pattern and the well-ordered reticular pattern is not commonly observed in depressed lesions.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Varied caliber/caliber change •Thick vessels/vessel dilation •Uneven and irregular distribution of vessels •Vessel meandering <p>*Approximately ≥ 1.5 times thicker than in adenomas</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Avascular areas or loose vascular areas •Disrupted thick vessels

Рисунок 12 – Классификация Japan NBI expert team

Тип	Диагноз	Клинические показания
1.	Отсутствие неоплазии	Наблюдение
2.	Сомнительная интраэпителиальная неоплазия	Наблюдение
3.	Интраэпителиальная неоплазия (аденома/дисплазия) низкой степени	Эндоскопическая резекция/наблюдение
4.	Интраэпителиальная неоплазия высокой степени без инвазии в подслизистый слой	Эндоскопическая или локальная хирургическая резекция
4.1.	Интраэпителиальная неоплазия (аденома /дисплазия) высокой степени	
4.2.	Интраэпителиальный рак (рак in situ, ограниченный базальной мембраной)	
4.3.	Подозрение на внутрислизистый рак, распространяющийся за пределы базальной мембраны	
4.4.	Внутрислизистый рак (распространяющийся за пределы базальной мембраны на собственную пластинку слизистой)	Хирургическая резекция
5.	Рак с инвазией в подслизистый слой	

Рисунок 13 – Венская классификация неоплазий ЖКТ

В случае, когда образование располагалось на ножке, биопсия производилась как из верхушки, так и из ножки. Биопсия поверхности образований производилась таргетно, после тщательного осмотра в спектральных режимах и выявления наиболее подозрительного в отношении малигнизации участка. Биопсийный материал помещался во флаконы с раствором 10%-го формалина, образования помещались в отдельные флаконы в соответствии с топикой. В случаях, когда образование имело

признаки наличия участка малигнизации, такое образование помещалось в отдельный флакон. Флаконы маркировались фамилией именем и отчеством пациента, номером истории болезни и порядковым номером, который присваивал доктор.

Бланки гистологического исследования заполнялись лично врачом-эндоскопистом. В бланк вносилась подробная информация по каждому образованию, помещенному в отдельный флакон, а также в заключении выставлялся предварительный гистологический диагноз, для последующего сравнения. На основании осмотра и данных, полученных в ходе биопсии, формировался предварительный диагноз оптической биопсии. Решался вопрос об перманентном или отсроченном лечении образований. В дальнейшем на основании полученных данных гистологических исследований и первичной оценки образований формировался окончательный диагноз. Во второй фазе производился анализ сходств и расхождений в диагнозах с целью определения точности метода оптической биопсии. Затем выполнялась статистическая оценка точности и эффективности сравниваемых методов. Вышеизложенный диагностический и лечебный алгоритм наглядно изложен на Рисунке 14.

Анализ микроструктуры слизистой оболочки эпителиальных образований

В нашей научной работе с целью установки прижизненного оптического диагноза, мы оценивали микроструктуру образований как на прижизненном, так и на этапе удаленного образования, т. е. в условиях «*in vivo*» и «*invitro*».

Так как канцероматозные изменения структур эпителиальных образований не могут протекать скрытно, на различных этапах прогрессии диспластических явлений присоединяются изменения сосудистого и структурного рисунка. В научной среде считается, что первично трансформацию претерпевают микрокапилляры, так как за счет возрастающих энергетических потребностей происходит рапидный рост неоплазии. По этой причине первично мы можем наблюдать изменения капиллярного рисунка (*vascular pattern*).

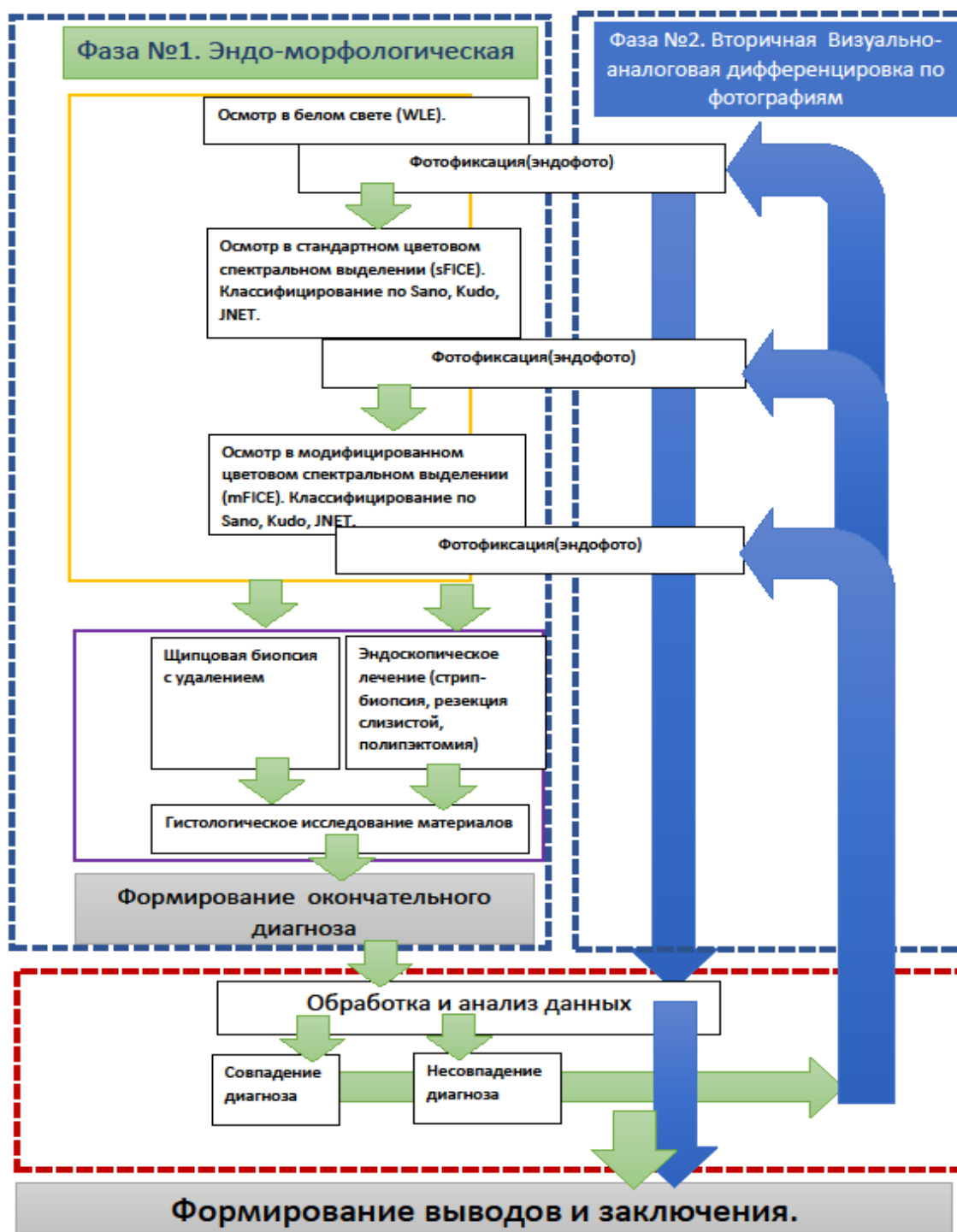


Рисунок 14 – Диагностический и лечебный алгоритм исследования

Первым визуальным симптомом мы отмечаем появление или отсутствие видимых капилляров в структуре образований, их упорядоченность или хаотичность. Отсутствие капиллярного рисунка имеет двойственное значение, и следует расценивать этот симптом в комплексе со структурой ямочного рисунка. Тем не менее отсутствие капиллярного рисунка в подавляющем количестве случаев говорит

о том, что представленное образование имеет условно доброкачественную природу. Подобные образования с позиции морфогенеза характеризуются как образования зубчатой природы.

В случаях, когда микрососудистый рисунок отсутствует очагово на фоне васкуляризированной сети, подобная картина может наблюдаться при значительной прогрессии канцерогенеза, при изменении размеров микрокапиллярной сети или при так называемой «разнокалиберности».

В идеальных условиях, когда сосудистая сеть определяется, важной характеристикой ее является упорядоченность рисунка и идентичность диаметра. При прогрессии диспластических явлений данная картина нарушается. Капиллярная сеть становится неравномерной, появляются капилляры различного диаметра или могут иметь вид так называемых «четок».

Структурной единицей слизистой оболочки толстой кишки является крипта – трубчатые эпителиальные углубления, основной задачей которых является экзокринная функция – выделение слизи. Каждую крипту кровоснабжают капилляры, оплетая крипты со всех сторон. Воздействуя определенной длиной волны на такие капилляры, гемоглобин в составе крови, протекающей по сосудам, улавливает это свечение и поглощает его, отраженный свет, в конечном итоге, дает нам детализацию сосудистой сети и ямочного рисунка (pit pattern) автоматически. По этой причине структурность крипт и качество их визуализации напрямую зависят от сосудистой сети.

Как говорилось ранее, в аваскулярных образованиях крайне затруднительно оценивать ямочный рисунок, что также отражается в образованиях, с выраженными неопластическими изменениями. Разрушение капиллярной сети ведет к разрушению ямочных структур. Суммируя вышесказанное, качество визуализации зависит от порядка структур эпителиального образования. Следует отметить, что в нашей научной работе мы не придумывали визуальных симптомов, задачей было использовать их применительно к оптическим системам и выявить – в каком же режиме данные симптомы мы видим лучше.

3.2.2. Лечебный этап исследования

В отобранной группе пациентов были использованы стандартные методы эндоскопического лечения: щипцовая биопсия, петлевая резекция слизистой с применением и без электрокоагуляции. Метод лечения избирался согласно размеру и типу образования (Рисунок 14). Так, для образований до 3 мм использовалась щипцовая биопсия, метод отвечает критериям радикальности и быстроты удаления, что наглядно продемонстрировано на Рисунке 15. Таким образом было удалено 51 образование.

Плоские и плоско-приподнятые образования диаметром более 3 и менее 6 мм удалялись методом стрип-биопсии (холодной петлевой резекции) без применения электрокоагуляции, причиной выбора метода является тот факт, что удаление щипцами образования в этом размерном промежутке радикально затруднительно и затратно по времени.

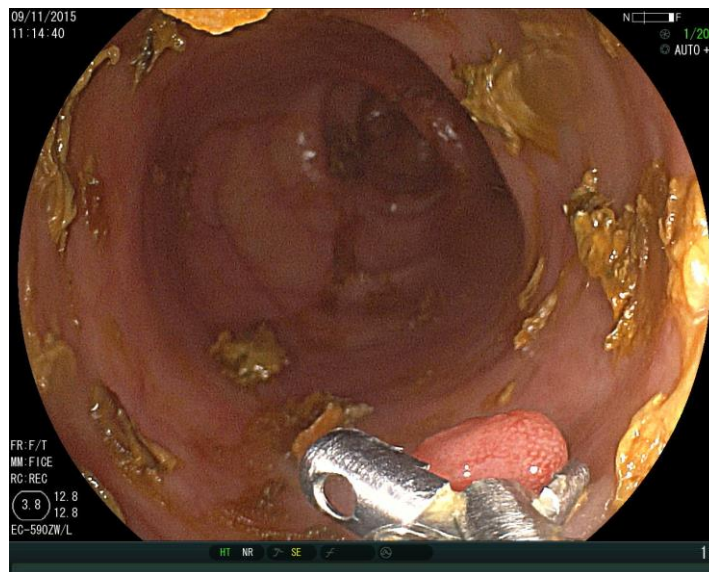


Рисунок 15 – Эндофото. Удаление мельчайшего образования при помощи щипцовой биопсии

Образования диаметром от 6 до 10 мм также удалялись методом стрип-биопсии. Метод отвечает критериям радикальности и безопасности в отношении подобных образований. За период проведения работы не зафиксировано ни одного случая отсроченного кровотечения или перфорации (Рисунки 16–18). Подобным методом лечения были удалены 50 образований.

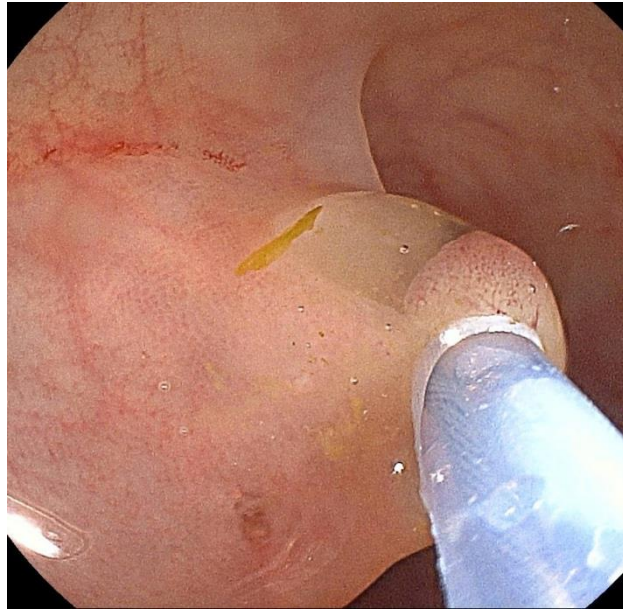


Рисунок 16 – Эндофото. Стрип-биопсия (петлевая резекция без применения коагуляции), захват образования

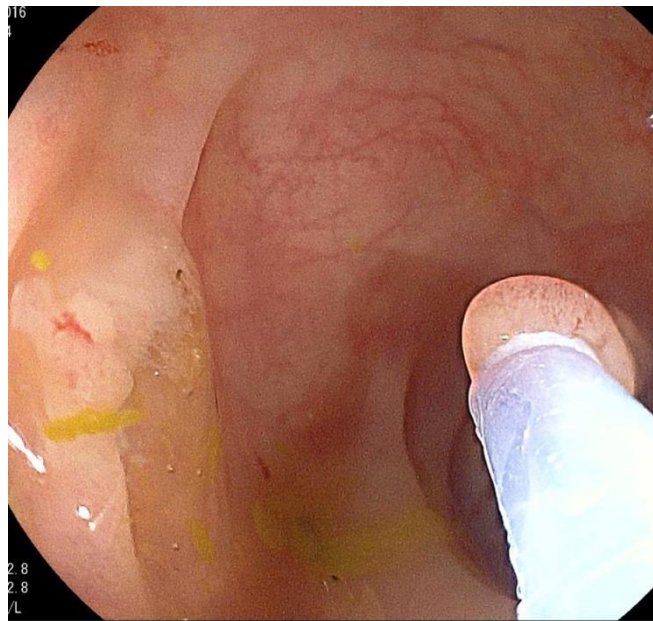


Рисунок 17 – Эндофото. Стрип-биопсия (петлевая резекция без применения коагуляции), отсечение образования от слизистой оболочки

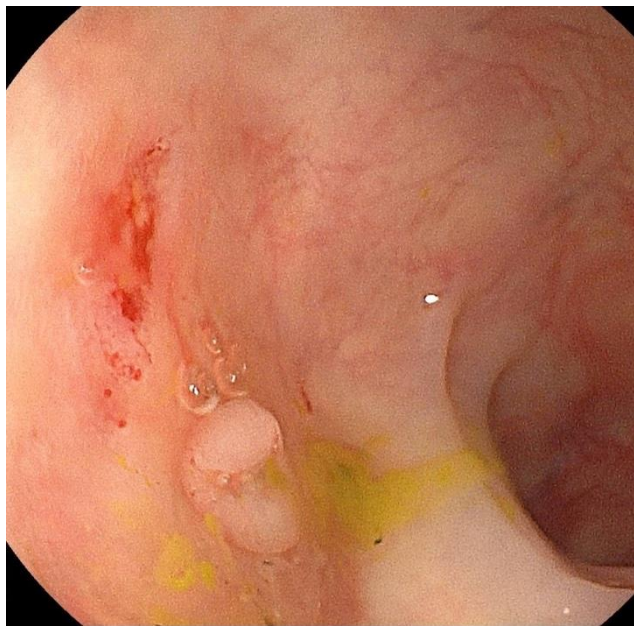


Рисунок 18 – Эндофото. Стрип-биопсия (петлевая резекция без применения коагуляции), дефект слизистой

Образования более 10 мм удалялись методом петлевой резекции с применением электрокоагуляции. Обязательным условием безопасного использования метода являлось использование инъекции жидкостей в подслизистый слой с целью создания гидравлической подушки и защиты нижележащих слоев от электротравмы. Был использован стерильный изотонический раствор 0,9%-го NaCl без добавления адреналина.

Раствор с помощью инъектора вводился из разных точек и достигался эффект гидравлической препаровки, когда образование приподнималось над слизистой, накидывалась электроэксцизионная петля, и в смешанном режиме образование отсекалось от слизистой (Рисунок 19).

Эндоскопический лифтинг помимо профилактических целей перфорации имеет важное диагностическое значение в определении подслизистой инвазии и резектабельности образования.

В случае, если образование после инъекции не отделялось от нижележащего слоя, подобное состояние расценивается как глубокая инвазия неопроцесса в глубокие слои, что является относительным показанием для хирургического лечения.

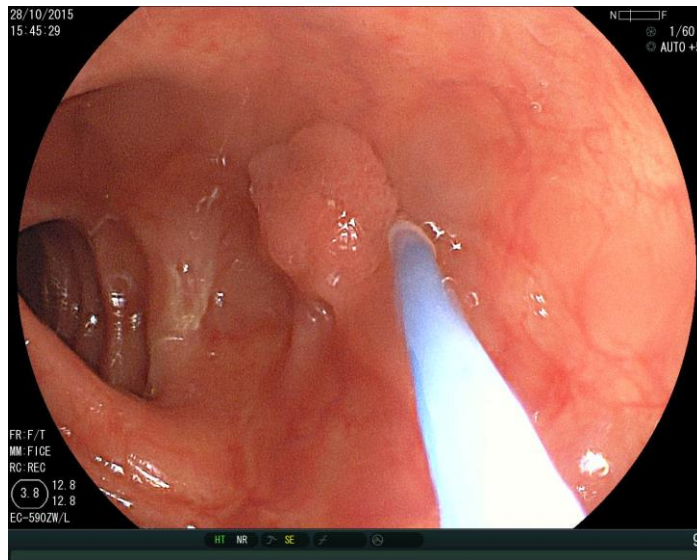


Рисунок 19 – Эндофото. Эндоскопическая резекция слизистой, этап лифтинга

В случае успешного лифтинга, образование безопасно отсекается от слизистой.

Когда образование имело диаметр более 2 см и плоский тип, удаление производилось фрагментами (Рисунки 20–22).

Электрокоагуляционной петлевой резекции подверглись 70 образований.

Производился тщательный осмотр краев раны в различных световых режимах с целью обнаружения резидуальной ткани.

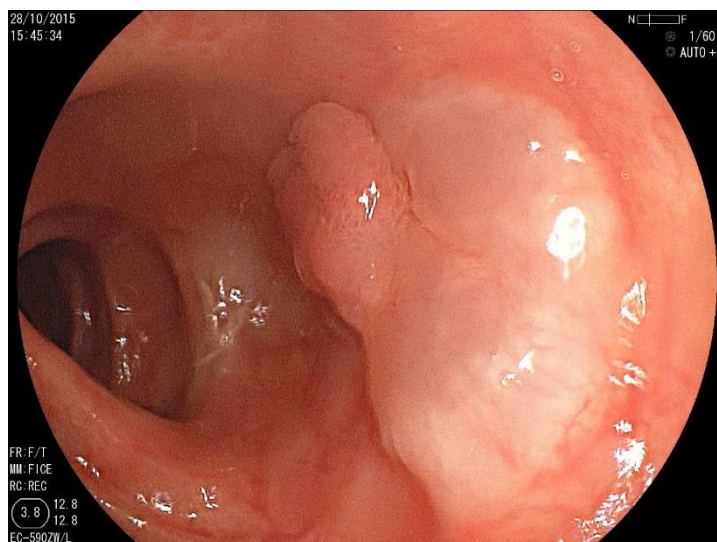


Рисунок 20 – Эндофото. Эндоскопическая резекция слизистой, этап лифтинга

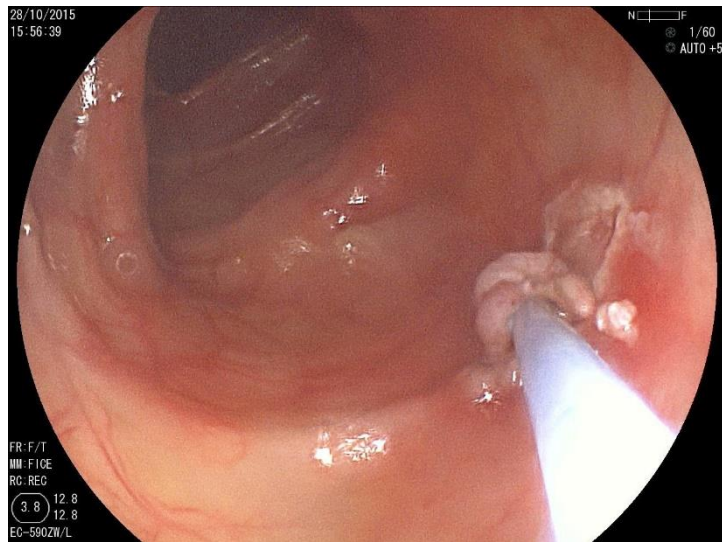


Рисунок 21 – Эндофото. Эндоскопическая резекция слизистой, этап резекции

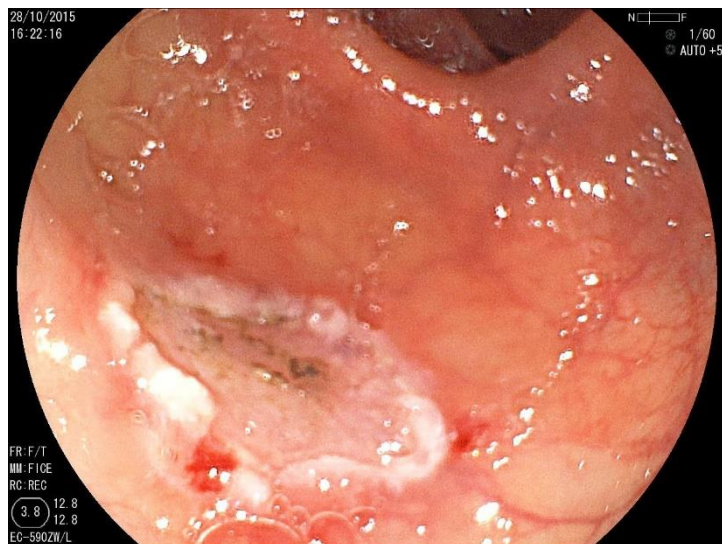


Рисунок 22 – Эндофото. Эндоскопическая резекция слизистой, послеоперационная рана

Также осматривалось дно раны с целью градации нанесенного ущерба нижележащим слоям и профилактики осложнений по Сиднейской классификации трансмуральной электротравмы [33] (Рисунки 23–25). Удаленные образования в обязательном порядке извлекались из просвета, снова оценивались во всех световых режимах с увеличением, фотографировались, а затем помещались в отдельные флаконы с раствором формалина. Также производилась фотофиксация всех этапов лечения. Следует отметить, что использованные методы лечения являются безопасными. За период выполнения научной работы интраоперационных и послеоперационных осложнений не возникло.

ТИП 0	Интактный подслизистый слой (прозрачный или голубого оттенка). Без коагуляционных меток. Эндоскопическая сатурация раны не нужна.
ТИП 1	Видна собственная пластинка мышечной оболочки без коагуляционных меток (в виде продольной или поперечной исчерченности). Эндоскопическая сатурация раны не нужна.
ТИП 2	Отсутствие подслизистого слоя, виден мышечный слой без коагуляционных меток (в виде продольной или поперечной исчерченности). Эндоскопическая сатурация раны не нужна.
ТИП 3	Виден мышечный слой с наличием электрокоагуляционных меток. Необходима эндоскопическая сатурация раны с целью профилактики отсроченной перфорации.
ТИП 4	Виден коагуляционный дефект (отверстие) в мышечном слое без коагуляционного венчика по краям и видимых признаков контаминации кишечным содержимым. Необходима эндоскопическая сатурация раны без профилактического назначения антибактериальной терапии.
ТИП 5	Виден коагуляционный дефект (отверстие) в мышечном слое с наличием коагуляционного венчика по краям и видимыми признаками контаминации кишечным содержимым. Необходима эндоскопическая сатурация раны с профилактическим назначением антибактериальной терапии.

Рисунок 23 – Сиднейская классификация мышечной электротравмы

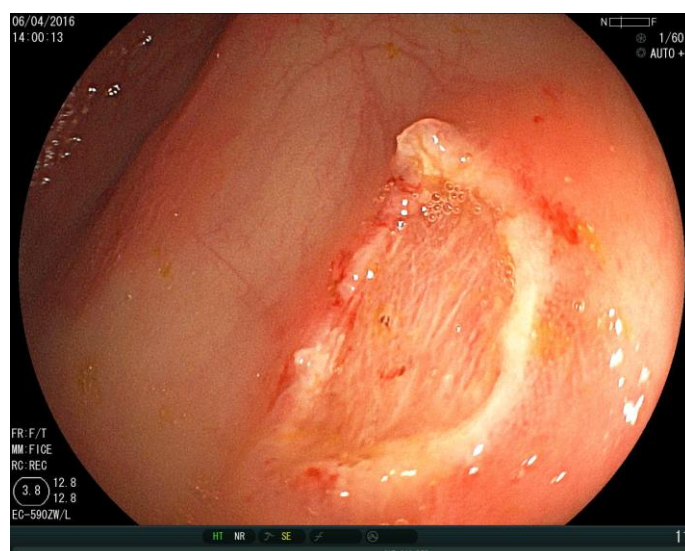


Рисунок 24 – Эндофото. Дно раны после холодной петлевой резекции

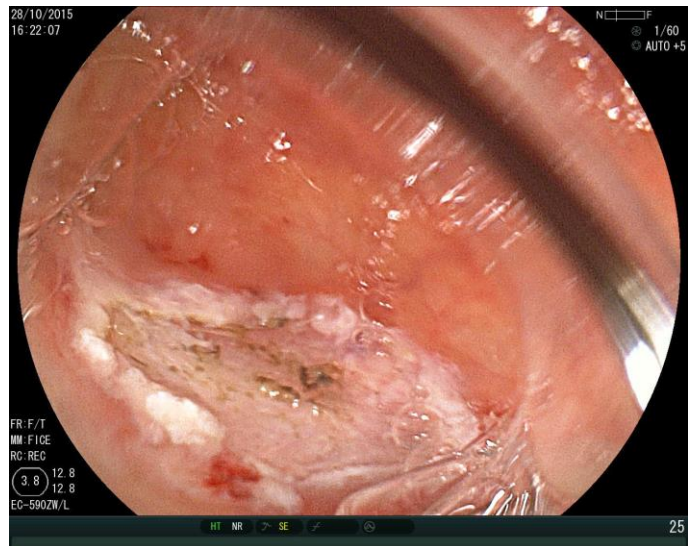


Рисунок 25 – Эндофото. Дно раны после электрокоагуляции

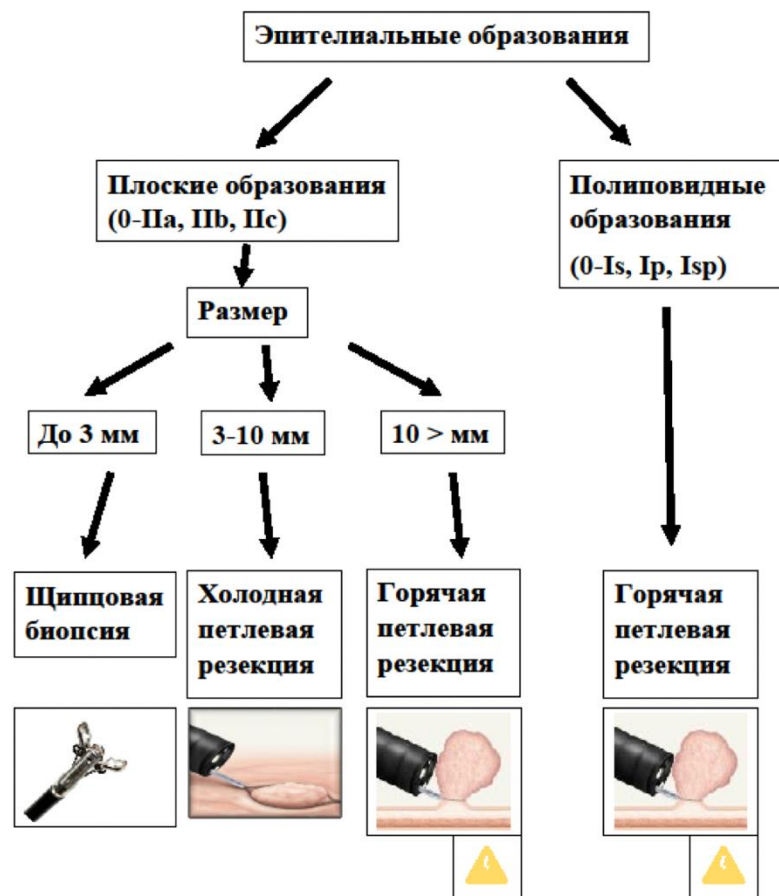


Рисунок 26 – Лечебный алгоритм в зависимости от размера и типа образований

3.3 Эндоскопическая диагностика

Аппаратура

Осмотр толстой кишки выполнялся с использованием видеоэндоскопической системы фирмы Fujinon (Япония) EPX-4400 и видеоколоноскопами с торцевым расположением оптики фирмы Fujinon моделями EC-590ZW/L и EC-530WL. Исследование дополнялось осмотром в режиме спектрального цветового выделения и увеличением с целью повышения контрастности сосудистого русла и микроструктуры ямочного рисунка в поверхности слизистой оболочки, что позволяло с большей вероятностью определять гистологический тип образования, а также предположить наличие интраэпителиальной неоплазии.

Стандартной настройкой FICE (заводской) являлись следующие показатели: FICE 0 (световой спектр R 500, G 445, B 415; усиление цвета R 2, G 2, B 3). Пользовательский (модифицированный) режим FICE был настроен в диапазонах: FICE 1 (световой спектр R 550, G 500, B 470; усиление цвета R 2, G 4, B 4). Протоколирование осмотра и этапов операции производилось при помощи встроенной функции захвата изображения на съемный носитель Compact Flash. Это значительно облегчило детальное описание визуальной картины в протоколе эндоскопического исследования.

Щипцовая биопсия производилась при помощи щипцов фирмы Endo-Flex производство Германия. Применялись два вида щипцов: K0222V-G без иглы длиной 2300 мм и диаметром 2,3 мм и щипцы K0122VD-G, с иглой, длиной 2300 мм и диаметром 2,3 мм.

Для эндоскопического лечения использовался электрохирургический блок фирмы ERBE Elektromedizin (Германия) модель Erbotom ICC 200. Применялись электроэксцизионные петли и инъекторы фирмы Endo-Flex производство Германия, овальные полифиламентные петли шириной 20 мм OE342215-G. Инъекционные иглы NET2422-G4 диаметром 2,3 мм, длиной иглы 4 мм, длиной рабочей части 2300 мм.

3.3.1. Подготовка пациента к колоноскопии толстой кишки

С целью выполнения колоноскопии проводилась общая и местная подготовка. Общая подготовка включала комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию выявленных при клиническом обследовании нарушений и стабилизацию общего состояния больного.

Местная подготовка была направлена на очищение толстой кишки от химуса. Подготовка толстой кишки к исследованию проводилась при помощи лаважных методов. На основании данных анализа зарубежных авторов и рекомендаций российских ведущих специалистов за стандарт принята подготовка препаратом «Фортранс», фирмы IPSEN, Франция.

Упаковка «Фортранс» состоит из четырех пакетов, содержащих 64 грамма макрогола 4000 (полиэтиленгликоль) и 9,69 граммов электролитов. Подготовка пациентов производилась по двухэтапной схеме приема препарата с соблюдением 3-дневного режима бесшлаковой диеты. В день исследования пациентам, системно употребляющим лекарственные средства по поводу сопутствующих патологий, разрешался прием сердечно-сосудистых, гипотензивных, сахароснижающих, гормональных препаратов. Накануне пациент принимал 2 литра препарата «Фортранс» с 18:00 до 20:00. В день исследования с 05:30 до 07:30 пациент употреблял оставшиеся 2 литра раствора. Вспомогательные средства, способствующие очищению кишечника, такие как клизма, не рекомендовались пациенту. В случае наличия у пациента хронических запоров, назначались дополнительные слабительные препараты – «Дюфалак», «Форлак» за 2 дня до исследования, пакет однократно в 20:00 накануне подготовки [52; 4].

Пациенты, которые по той или иной причине не в состоянии были принять 4 литра раствора «Фортранса», страдающие тяжелыми сопутствующими заболеваниями или же ослабленные пациенты, готовились по альтернативным схемам. При первой и второй схеме альтернативной подготовки соблюдение 3-дневной бесшлаковой диеты было обязательным условием.

Схема № 1: накануне исследования, в 15–16 часов прием слабительного – касторового масла по схеме 1 грамм касторки на 1 кг массы тела, тем не менее, во

избежание осложнений со стороны панкреатобиллиарной системы, суммарная доза не должна превышать 70 граммов. При обострённых состояниях, связанных с заболеваниями панкреатобиллиарной системы, базисным, альтернативным препаратом может служить 25%-й раствор холодного сульфата магнезии в объеме 200 мл. Через 4 и 6 часов после приема или окончания действия слабительного вещества производят промывание толстой кишки 1,5 литрами воды комнатной температуры. В день исследования в 6 и 7 часов утра выполняют очистительные клизмы, затем устанавливают газоотводную трубку на 10–15 минут. Исследование проводят спустя 2 часа после перенесенной последней клизмы.

Схема № 2 или модифицированная схема Брауна: накануне исследования пациент в 13, 15 и 19 часов принимает по 200 мл воды комнатной температуры, в 20 часов 100 мл 25%-й раствор холодного сульфата магнезии, и завершается подготовка приемом в 22 часа трех таблеток «Бисакодила». В день исследования в 6 и 7 часов утра выполняют очистительные клизмы, затем устанавливают газоотводную трубку на 10–15 минут. Исследование проводят спустя 2 часа после перенесенной последней клизмы.

С целью профилактики пенообразования во время подготовки и тем самым улучшения визуализации эндоскопической картины рекомендовалось на этапе подготовки толстой кишки к исследованию назначать препараты симентикона в виде эмульсии «Эспумизан». Накануне исследования помимо приема «Фортранса» пациент 4 раза перорально принимал по 2 чайные ложки эмульсии, в день исследования пациент также за 2 часа до исследования однократно принимал 2 чайные ложки эмульсии.

Следует отметить, что информативность и полнота как диагностической, так и лечебной значимости толстокишечной видеоэндоскопии зависит от качества подготовки толстого кишечника к исследованию. Следует проводить беседу с пациентом касательно важности исследования и качественной подготовки. Этапы очищения толстого кишечника от химуса следует контролировать лечащим врачом с це-

лью исключения погрешностей в процессе подготовки, а также с целью предупреждения развития побочных явлений, которые могут развиваться у пациентов при приеме различных лекарственных препаратов.

При условии соблюдения всех вышеизложенных критериев подготовки толстой кишки к видеоэндоскопическому исследованию, показатель качественной подготовки доходил в среднем до 80%. Оставшееся содержимое толстой кишки при помощи аспирационного канала свободно извлекалось из просвета. На основании проведенной работы в ходе подготовки пациентов осложнений, сопутствующих подготовке, не наблюдалось.

3.3.2. Методика колоноскопии

Процесс проведения колоноскопии базировался на двух этапах, одним из которых является достижение терминального отдела подвздошной кишки в максимально короткие временные сроки, вторым этапом являлся тщательный осмотр слизистой толстой кишки на всем ее протяжении. Современный подход к введению видеоколоноскопа основан на алгоритме прохождения толстой кишки по минимальному радиусу с последующим присбариванием перерастянутых петель, путем сгибания дистальной части эндоскопа с последующей ротацией рабочей части эндоскопа вокруг оси и вытягиванием эндоскопа в дистальном направлении. За счет эластичности кишечной стенки и мобильности брыжейки толстой кишки, особенно в сигмовидном и поперечно-ободочном отделах, избежать образования так называемых петель в обычных условиях невозможно. Для подобных ситуаций как раз и предназначены метод присбаривания с последующей фиксацией собранной кишки путем мануального воздействия в проекции проблемного участка на передней брюшной стенке. Изначально в момент введения эндоскопа в прямую кишку и по достижении сигмовидного отдела пациент располагается на левом боку, далее пациент ротируется на спину, и колоноскоп проводится в дальнейший отдел толстой кишки. Изменение положения пациента на столе необходимо для того, чтобы избежать провисания поперечно-ободочного отдела и формирования дополнительных

петель. По достижению тонкой кишки начинается извлечение эндоскопа с последующим тщательным осмотром слизистой. Важным критерием качественного осмотра является время извлечения эндоскопа. Путем анализа зарубежной литературы среднее время извлечение не должно быть менее 10 минут. Данного промежутка времени достаточно, чтобы в полной мере оценить слизистую, осмотреть малодоступные участки такие, как складки и изгибы толстой кишки [25; 108]. С учетом применения вспомогательной визуальной технологии, такой как технология спектрального цветового выделения, среднее время пролонгации осмотра составляло $3,5 \pm 1,0$ минуты.

3.4. Статистический анализ полученных данных

Применяли методы статистического анализа качественных признаков с вычислением абсолютных и относительных частот распределения, границ доверительного интервала. Для сравнения различия частот в двух независимых группах применяли расчеты критерия Фишера, кси-квадрат по Пирсону.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Результаты эндоскопических исследований

Эндоскопическая и гистологическая характеристика эпителиальных образований толстой кишки

Выполнено 746 видеоколоноскопий с применением технологии спектрального цветового выделения. Эпителиальные образования выявлены у 80 пациентов (10,7%). Возрастной разброс пациентов выглядел следующим образом: 27–79 лет (60 ± 9). Гендерное распределение произошло в следующей пропорции: мужчин – 36, женщин – 44.

Общее количество эпителиальных образований, выявленных у 80 пациентов, составило 171. У 35 пациентов в кишке встречалось одно образование, 45 пациентов имели 2 и более эпителиальных образования. Максимальное количество полипов на одного пациента составило 5 штук. Превалирующая часть эпителиальных образований толстой кишки в количестве 106 штук (61,9%) встречались в левых отделах, 65 эпителиальных образований (38,1%) встречались в правых отделах. Эпителиальные образования по отделам распределились следующим образом:

- в прямой кишке – 33 образования (19,3%);
- в сигмовидной – 52 образования (30,4%);
- в нисходящей – 21 образование (12,3%);
- в поперечно-ободочной кишке – 32 образования (18,7%);
- в восходящей кишке – 26 образований (15,3%);
- в слепой кишке – 7 образований (4%).

Образования осматривались в белом свете и спектральных режимах с последующим удалением и гистологической верификацией.

По результатам гистологического исследования были получены следующие результаты:

- гиперпластический тип (НР) – 72 образования (42,1%);

– зубчатые образования на широком основании (SSA) – 19 образований (11,1%);

- традиционная зубчатая аденома (TSA) – 6 образований (3,5%);
- воспалительный полип – 4 образования (2,4%);
- тубулярная аденома (ТА) – 53 образования (31%);
- тубулярно-ворсинчатая аденома (TVA) – 8 образований (4,7%);
- ворсинчатая аденома (VA) – 6 образований (3,5%);
- карцинома – 3 образования (1,7%);

Распределение по размеру получилось следующим образом:

- до 3 мм – 51 образование (29,8%);
- 3–6 мм – 78 образований (45,6%);
- 6–10 мм – 32 образования (18,7%);
- 10–20 мм – 7 образований (4%);
- 20–40 мм – 3 образования (1,9%).

В зависимости от размера гистологические группы эпителиальных образований толстой кишки распределились следующим образом:

- гиперпластические полипы (НР) до 3 мм – 51 образование;
- гиперпластические полипы (НР) 3–5 мм – 18 образований;
- гиперпластические полипы (НР) 6 и более мм – 3 образования;
- зубчатые образования на широком основании (SSA) 6–10 мм – 19 образований;

- традиционные зубчатые аденомы (TSA) 6–10 мм – 5 образований;
- традиционные зубчатые аденомы (TSA) 15 мм – 1 образование;
- воспалительные полипы 3–6 мм – 4 образований;
- тубулярные аденомы (ТА) 3–6 мм – 50 образований;
- тубулярные аденомы (ТА) 6–10 мм – 3 образования;
- тубулярно-ворсинчатые аденомы (TVA) 6–10 мм – 5 образований;
- тубулярно-ворсинчатые аденомы (TVA) 10–20 мм – 3 образования;
- ворсинчатые аденомы (VA) 10–20 мм – 6 образований;
- аденокарциномы толстой кишки (Cr) 20–40 мм – 3 образования.

По результатам оценки типов эпителиальных образований по Парижской классификации неоплазий получили следующее распределение:

- 0-Is – 50 образований (29,2%);
- 0-Ip – 23 образования (13,4 %);
- 0-Isp – 16 образований (9,4%);
- 0-IIa – 80 образований (46,8%);
- 0-IIb – 2 образования (1,2%);
- 0-IIc – 0 шт. (0%).

Наиболее часто встречаемые эпителиальные образования в зависимости от отделов толстой кишки представлены на Рисунке 27.

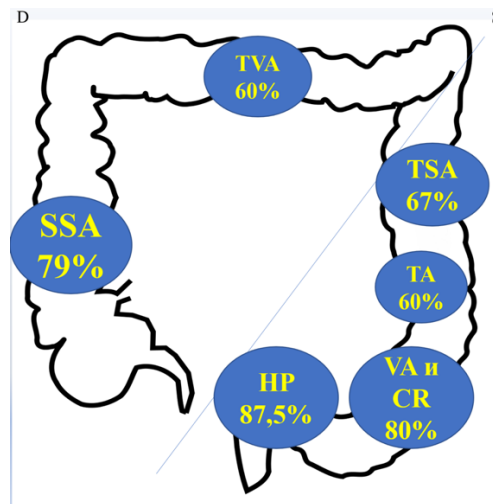


Рисунок 27 – Наиболее часто встречаемые эпителиальных образования в зависимости от отделов толстой кишки

4.2. Статистическая обработка результатов эндоскопических исследований

Фаза № 1 (сравнение в момент осмотра результатов методов эндоскопической диагностики в белом свете и в режимах стандартного и модифицированного спектрального цветового выделения эпителиальных образований толстой кишки)

Принцип заключался в визуально-аналоговом сравнении характеристик эндоскопической диагностики и верификации микроструктурных и микроваскуляр-

ных изменений эпителиального образования толстой кишки во время его эндоскопического последовательного осмотра в белом свете и режимах стандартного и модифицированного спектрального цветового выделения. Выявлялись общие и различные признаки визуальной оценки эпителиальных образований для каждого светового режима и оценивались диагностические возможности каждого метода.

Для сравнения возможности эндоскопии в режиме модифицированного спектрального цветового выделения по отношению к стандартной технологии спектрального цветового выделения и в режиме белого света, определили в абсолютных данных количество выявленных эпителиальных образований толстой кишки каждым из методов.

Всего при эндоскопии в белом свете было обнаружено 171 эпителиальное образование толстой кишки, из них 109 – совпали с гистологическим результатом. В стандартном режиме технологии спектрального цветового 117 – совпали с гистологическим результатом. В модифицированном режиме технологии спектрального цветового выделения было обнаружено 152 образования толстой кишки, которые совпали с гистологическим результатом.

Для выявления диагностических возможностей и статистической значимости полученных данных были определены показатели информативности для каждого режима осмотров (в белом свете, стандартном и модифицированном режиме спектрального цветового выделения).

Основополагающие критерии информативности:

– чувствительность (Se, sensitivity) – это отношение числа истинно положительных тестов (полип определяется методом осмотра) к числу случаев определения полипов толстой кишки, иначе, $a/(a+c)$;

– специфичность (Sp, specificity) – это отношение числа истинно отрицательных тестов (полип не определяется методом осмотра) к числу случаев отсутствия полипов толстой кишки, иначе, $d/(b+d)$.

Вспомогательные критерии информативности:

– точность (Ac, accuracy) – это степень близости результата расчётов, измерений к принятому опорному значению;

– прогностическая ценность положительного результата (+VP, positive predictive value) – это отношение истинно положительных результатов ко всем положительным результатам, иначе, $a/(a+b)$;

– прогностическая ценность отрицательного результата (-VP, negative predictive value) – это отношение истинно отрицательных результатов ко всем отрицательным результатам, иначе, $d/(c+d)$.

Статистические расчеты производились методом применения четырехпольной таблицы.

Диагностические возможности эндоскопии эпителиальных образований толстой кишки в режиме белого света, WLE

Проведено вычисление показателей информативности для эндоскопии эпителиальных образований толстой кишки в режиме белого света и представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение показателей выявляемости эпителиальных образований толстой кишки для эндоскопии толстой кишки в режиме белого света

	<i>Гистологически подтверждённые</i>	<i>Гистологически не подтвержденные</i>	<i>Всего</i>
Эндоскопически выявленные образования	109	3	112
Эндоскопически не выявленные образования	55	4	59
Всего	164	7	171

Выходные показатели:

- чувствительность метода 0,67;
- специфичность метода 0,57;
- положительная прогностическая ценность метода 97,3%;
- отрицательная прогностическая ценность метода 93,2%;
- точность метода 63,7%.

Показатель чувствительности эндоскопии в режиме белого света показывает, что данный метод в 67% случаев позволил установить правильный диагноз с помощью эндоскопии в режиме белого света, совпадающий с контрольным (гистологическим) методом.

Показатель специфичности эндоскопии в режиме белого света показывает, что в 57% случаев метод эндоскопии в белом свете установил отсутствие морфологических признаков строения эпителиального характера образования толстой кишки при отсутствии таковых, подтвержденных контрольным гистологическим методом.

Показатель прогностической ценности положительного результата показывает, что вероятность совпадения эндоскопического заключения, полученного при эндоскопии в режиме белого света, в 97,3% совпадает с контрольным гистологическим методом.

Показатель прогностической ценности отрицательного результата показывает, что вероятность подтверждения эндоскопическим методом осмотра в режиме белого света отсутствия эпителиального характера образования при отсутствии таковых составляет 93,2%.

Точность метода отражает тот факт, что эндоскопическое заключение с использованием эндоскопии в режиме белого света в нашей работе в 63.7% случаев совпадает с контрольным гистологическим методом.

Диагностические возможности эндоскопии эпителиальных образований толстой кишки в стандартном режиме спектрального цветового выделения, FICE(s) (Таблица 2)

Таблица 2 – Распределение показателей выявляемости эпителиальных образований толстой кишки для эндоскопии толстой кишки в стандартном режиме спектрального цветового выделения

	<i>Гистологически подтверждённые</i>	<i>Гистологически не подтвержденные</i>	<i>Всего</i>
Эндоскопически выявленные образования	117	3	120
Эндоскопически не выявленные образования	47	4	51
Всего	164	7	171

Выходные показатели:

- чувствительность метода 0,72;
- специфичность метода 0,57;

- положительная прогностическая ценность метода 97,5%;
- отрицательная прогностическая ценность метода 92,2%;
- точность метода 70,2%.

Показатель чувствительности эндоскопии в стандартном режиме спектрального цветового выделения показывает, что данный метод в 72% случаев позволил установить правильный диагноз с помощью осмотра в стандартном режиме спектрального цветового выделения, совпадающий с контрольным (гистологическим) методом.

Показатель специфичности эндоскопии в стандартном режиме спектрального цветового выделения показывает, что в 57% случаев метод осмотра в стандартном режиме спектрального цветового выделения установил отсутствие морфологических признаков строения эпителиального характера образования толстой кишки при отсутствии таковых, подтвержденных контрольным гистологическим методом.

Показатель прогностической ценности положительного результата показывает, что вероятность совпадения эндоскопического заключения, полученного в режиме стандартного спектрального цветового выделения в 97,5% совпадает с контрольным гистологическим методом.

Показатель прогностической ценности отрицательного результата показывает, что вероятность подтверждения эндоскопическим методом осмотра в стандартном режиме спектрального цветового выделения отсутствия эпителиального характера образования при отсутствии таковых составляет 92,2%.

Точность метода отражает тот факт, что эндоскопическое заключение с использованием осмотра в режиме стандартного цветового выделения в нашей работе в 70,2% случаев совпадает с контрольным гистологическим методом.

Диагностические возможности эндоскопии эпителиальных образований толстой кишки в модифицированном режиме спектрального цветового выделения, FICE(m) (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение показателей выявляемости эпителиальных образований толстой кишки для эндоскопии толстой кишки в модифицированном режиме спектрального цветового выделения

	<i>Гистологически подтверждённые</i>	<i>Гистологически не подтвержденные</i>	<i>Всего</i>
Эндоскопически выявленные образования	152	2	154
Эндоскопически не выявленные образования	13	4	17
Всего	165	6	171

Выходные показатели:

- чувствительность метода 0,92;
- специфичность метода 0,66;
- положительная прогностическая ценность метода 98,7%;
- отрицательная прогностическая ценность метода 76,5%;
- точность метода 91,2%.

Показатель чувствительности эндоскопии в модифицированном режиме спектрального цветового выделения показывает, что данный метод в 92% случаев позволил установить правильный диагноз с помощью осмотра в модифицированном режиме спектрального цветового выделения, совпадающий с контрольным (гистологическим) методом.

Показатель специфичности эндоскопии в модифицированном режиме спектрального цветового выделения показывает, что в 66% случаев метод осмотра в модифицированном режиме спектрального цветового выделения установил отсутствие морфологических признаков строения эпителиального характера образования толстой кишки при отсутствии таковых, подтвержденных контрольным гистологическим методом.

Показатель прогностической ценности положительного результата показывает, что вероятность совпадения эндоскопического заключения, полученного в режиме модифицированного спектрального цветового выделения, в 98,7% совпадает с контрольным гистологическим методом.

Показатель прогностической ценности отрицательного результата показывает, что вероятность подтверждения эндоскопическим методом осмотра в модифицированном режиме спектрального цветового выделения отсутствия эпителиального характера образования при отсутствии таковых составляет 76,5%.

Точность метода отражает тот факт, что эндоскопическое заключение с использованием модифицированного режима спектрального цветового выделения в нашей работе в 91,2% случаев совпадает с контрольным гистологическим методом.

Сравнение статистической значимости различия по показателю диагностической эффективности

Полученные расчеты показателей диагностических возможностей по каждому методу представлены в сводной Таблице 4, из которой видно, что эндоскопия в режиме модифицированного спектрального цветового выделения превосходит другие методы эндоскопического осмотра по всем параметрам.

Таблица 4 – Сводные данные статистических показателей диагностических возможностей методов эндоскопической диагностики в различных световых режимах

<i>Показатели</i>	<i>Эндоскопия в белом свете (WLE)</i>	<i>Стандартный режим спектрального цветового выделения FICE(s)</i>	<i>Модифицированный режим спектрального цветового выделения FICE(m)</i>
Чувствительность	67%	72%	92%
Специфичность	57%	57%	66%
Положительная прогностическая значимость	97,3%	97,5%	98,7%
Отрицательная прогностическая значимость	93,2%	92,2%	76,5%
Диагностическая эффективность	63,7%	70,2%	91,2%

Для выявления статистической достоверности различий показателей диагностической возможности для каждого светового режима эндоскопического осмотра проведены сравнения этих показателей между собой с применением методики расчета критерия хи-квадрата Пирсона.

Проведено сравнение показателей диагностической эффективности эндоскопической диагностики режима модифицированного спектрального цветового выделения с показателями эндоскопии в белом свете и представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – Сравнение режимов эндоскопического осмотра WLE и FICE(m)

Сравниваемые световые режимы эндоскопического осмотра	Результативный признак		Сумма
	Истинно положительные	Общее количество образований	
Эндоскопия в белом свете (WLE)	109	171	280
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	152	171	323
Всего	261	342	603

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 4,038.

Критическое значение хи-квадрата при уровне значимости $p = 0,05$ составляет 3,841.

Различие показателей диагностической эффективности режима модифицированного спектрального цветового выделения с показателями эндоскопии в белом свете статистически **значимо** при уровне значимости $p < 0,05$.

Уровень значимости $p = 0,045$.

Проведено сравнение показателей диагностической эффективности эндоскопической диагностики режима стандартного спектрального цветового выделения с показателями эндоскопии в белом свете и представлено в Таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение режимов эндоскопического осмотра WLE и FICE(s)

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Истинно положительные	Общее количество образований	
Эндоскопия в белом свете (WLE)	109	171	280
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	117	171	288
Всего	226	342	568

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 0,171.

Критическое значение хи-квадрата при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3,841.

Различие показателей диагностической эффективности режима стандартного спектрального цветового выделения с показателями эндоскопии в белом свете статистически **не значимо** при уровне значимости $p < 0,05$.

Уровень значимости $p = 0,680$.

Проведено сравнение показателей диагностической эффективности эндоскопической диагностики режима стандартного спектрального цветового выделения с показателями эндоскопии в режиме модифицированного спектрального цветового выделения (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение режимов эндоскопического осмотра $FICE(s)$ и $FICE(m)$

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Истинно положительные	Общее количество образований	
Эндоскопия в белом свете (WLE)	117	171	288
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	152	171	323
Всего	269	342	611

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 2,557.

Критическое значение хи-квадрата при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 3,841.

Связь между факторным и результативным признаками статистически **не значима** при уровне значимости $p > 0,05$. Различие показателей диагностической эффективности эндоскопической диагностики в режиме стандартного спектрального цветового выделения с показателями эндоскопии в режиме модифицированного спектрального цветового выделения статистически **не значимо** при уровне значимости $p < 0,05$.

Уровень значимости $p = 0,110$.

Для дополнительной характеристики статистических различий методов эндоскопического осмотра в белом свете и модифицированном FICE – применили метод оценки отношений шансов (OR) при 95%-м доверительном интервале. Контрольным методом являлась эндоскопия в режиме белого света. Было проведено

сравнение, на основании которого выяснено отношение шансов выявления морфологической характеристики эпителиальных образований с помощью стандартной и модифицированной технологии спектрального цветового выделения.

Отношение шансов (OR, odds ratio) – это показание дроби, в числителе которой, определяются шансы конкретного события для первой группы, а в знаменателе шансы того события для второй группы. Расчет данных производится при помощи формулы (1):

$$OR = \frac{A \times D}{D \times C}. \quad (1)$$

В нашем исследовании группами сравнения были:

- эндоскопия в модифицированном режиме спектрального цветового выделения – эндоскопия в белом свете;
- эндоскопия в стандартном режиме спектрального цветового выделения – эндоскопия в белом свете;
- эндоскопия в модифицированном режиме спектрального цветового выделения – эндоскопия в стандартном режиме спектрального цветового выделения.

Данные расчета по каждой группе сравнения представлены в Таблицах 8–10.

Для удобного подсчета отношения шансов расчет производится при помощи таблицы 2×2. Для оценки отношения шансов рассчитываются границы 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ, CI, confidence interval). Оценить можно два параметра ДИ – верхнюю и нижнюю границу. Формула расчета верхней границы 95%-го ДИ:

$e^{\ln(OR)+1,96} \times \sqrt{(A^{-1} + B^{-1} + C^{-1} + D^{-1})}.$	(2)
---	-----

Формула расчета нижней границы 95%-го ДИ:

$e^{\ln(OR)-1,96} \times \sqrt{(A^{-1} + B^{-1} + C^{-1} + D^{-1})}.$	(3)
---	-----

Результаты:

- отношение шансов (OR) 5,900;

- стандартная ошибка отношения шансов (S) 0,333;
- нижняя граница 95%-го ДИ 3,072;
- верхняя граница 95%-го ДИ 11,331.

Расчеты показывают, что модифицированный FICE в 5,9 раз точнее определяется морфологический тип эпителиального образования толстой кишки, чем эндоскопия в белом свете, чей показатель составил 1,2.

Таблица 8 – Сводные данные показателей оценки отношения шансов эндоскопии в белом свете (WLE) и модифицированного FICE(m)

	<i>Фактор риска есть</i>	<i>Фактора риска нет</i>	<i>ВСЕГО</i>
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	152	13	165
Белый свет (WLE)	109	55	164
ВСЕГО	261	68	329

Результаты:

- отношение шансов (OR) 1,256;
- стандартная ошибка отношения шансов (S) 0,239;
- нижняя граница 95%-го ДИ 0,786;
- верхняя граница 95%-го ДИ 0,888.

Таблица 9 – Сводные данные показателей оценки отношения шансов эндоскопии в белом свете (WLE) и стандартного FICE

	<i>Фактор риска есть</i>	<i>Фактора риска нет</i>	<i>ВСЕГО</i>
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	117	47	164
Белый свет (WLE)	109	55	164
ВСЕГО	226	102	328

Результаты:

- отношение шансов (OR) 0,253;
- стандартная ошибка отношения шансов (S) 0.112;
- нижняя граница 95%-го ДИ 0,937;
- верхняя граница 95%-го ДИ 1,214.

Статистическая разница обнаружена по показателю диагностической эффективности между модифицированным и стандартным режимом FICE. Вероятность установки правильного морфологического типа эпителиального образования толстой кишки при помощи модифицированного FICE практически в 6 раз выше, чем в режиме стандартного FICE.

Таблица 10 – Сводные данные показателей оценки отношения шансов эндоскопии в модифицированном FICE и стандартном FICE(s)

	<i>Фактор риска есть</i>	<i>Фактора риска нет</i>	<i>ВСЕГО</i>
Эндоскопия в стандартном режиме FICE	117	47	164
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	152	13	165
ВСЕГО	269	60	329

4.3. Ретроспективный анализ эндоскопических изображений

Фаза № 2 (сравнение результатов по эндоскопическим фотографиям методов эндоскопической диагностики в белом свете и в режимах стандартного и модифицированного спектрального цветового выделения эпителиальных образований толстой кишки)

Принцип заключался в визуально-аналоговом сравнении по эндофотографиям характеристик визуальной диагностики и верификации микроструктурных и микро-васкулярных изменений эпителиального образования толстой кишки в белом свете и в стандартном и в модифицированном режимах спектрального цветового выделения.

Нами были отобраны 68 наиболее репрезентативных изображений, которые отвечали параметрам качества: высокая четкость изображения, достаточная освещенность, отсутствие кишечного содержимого или крови по поверхности образования. На отобранных изображениях запечатлены все морфологические типы эпителиальных образований.

Для оценки диагностических возможностей эндоскопии в режиме модифицированного спектрального цветового выделения применили метод сравнения возможности визуализации изображения на эндофотографиях за счет четкости строения мик-

роваскулярного и микроструктурного рисунков, а также четкости границ эпителиального образования толстой кишки в трех световых режимах. Изображение характеристик микростроения эпителиальных образований на эндофотографиях является статическим, поэтому оценка морфологических признаков эпителиальных образований по эндофотографиям является также полноценной и более объективной.

Статистическая оценка выявляемости микроваскулярного и ямочного рисунков, границ образований осуществлялась при помощи вычисления критерия хи-квадрата Пирсона и четырехпольных таблиц по каждому признаку.

По каждому признаку сформированы группы сравнения по парам:

- эндоскопия в белом свете – стандартный режим спектрального цветового выделения, расчеты представлены в Таблицах 11, 14, 17;
- эндоскопия в белом свете – модифицированный режим спектрального цветового выделения, расчеты представлены в Таблицах 12, 15, 18;
- стандартный режим спектрального цветового выделения – модифицированный режим спектрального цветового выделения, расчеты представлены в Таблицах 13, 16, 19.

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 4,960.

Критическое значение хи-квадрата Пирсона при уровне значимости $p = 0,05$ составляет **3,841**.

Различие в возможности выявляемости четкости микроваскулярного рисунка между методами эндоскопии в белом свете и с применением стандартного режима спектрального цветового выделения статистически **значимо** при уровне значимости $p < 0,05$.

Уровень значимости $p = 0,026$.

Шанс получить четкую визуализацию микроваскулярного рисунка в 3,84 раза выше при стандартном режиме спектрального цветового выделения по сравнению с осмотром в белом свете (Таблица 11).

Таблица 11 – Сводные данные оценки выявляемости микроваскулярного рисунка в эпителиальных образованиях толстой кишки при эндоскопии в белом свете и стандартном режиме спектрального цветового выделения

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Четкий микроваскулярный рисунок	Нечеткий микроваскулярный рисунок	
Эндоскопия в белом свете (WLE)	41	27	68
Эндоскопия в стандартном режиме FICE	53	15	68
Всего	94	42	136

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 30,402.

Критическое значение хи-квадрата Пирсона при уровне значимости $p = 0,01$ составляет **6,635**.

Различие в возможности выявляемости четкости микроваскулярного рисунка между методами эндоскопии в белом свете и с применением модифицированного режима спектрального цветового выделения статистически **значимо** при уровне значимости $p < 0,01$.

Уровень значимости $p = 0,001$.

Шанс получить четкую визуализацию микроваскулярного рисунка в 6,635 раза выше при модифицированном режиме спектрального цветового выделения по сравнению с осмотром в белом свете (Таблица 12).

Таблица 12 – Сводные данные оценки выявляемости микроваскулярного рисунка в эпителиальных образованиях толстой кишки при эндоскопии в белом свете и модифицированном режиме спектрального цветового выделения

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Четкий микроваскулярный рисунок	Нечеткий микроваскулярный рисунок	
Эндоскопия в белом свете (WLE)	41	27	68
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	53	15	68
Всего	94	42	136

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 13,883.

Критическое значение хи-квадрата Пирсона при уровне значимости $p = 0,01$ составляет **6,635**.

Различие в возможности выявляемости четкости микроваскулярного рисунка между методами эндоскопии в модифицированном и стандартном режиме спектрального цветового выделения статистически **значимо** при уровне значимости $p < 0,01$.

Уровень значимости $p < 0,001$.

Шанс получить четкую визуализацию микроваскулярного рисунка в 6,635 раза выше при осмотре в модифицированном режиме спектрального цветового выделения по сравнению со стандартным режимом спектрального цветового выделения (Таблица 13).

Таблица 13 – Сводные данные оценки выявляемости микроваскулярного рисунка в эпителиальных образованиях толстой кишки при эндоскопии в стандартном режиме спектрального цветового выделения и модифицированном режиме спектрального цветового выделения

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Четкий микроваскулярный рисунок	Нечеткий микроваскулярный рисунок	
Эндоскопия в стандартном режиме FICE	53	15	68
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	67	1	68
Всего	120	16	136

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 10,432.

Критическое значение хи-квадрата Пирсона при уровне значимости $p = 0,01$ составляет **6,635**.

Различие в возможности выявляемости четкости ямочного рисунка между методами эндоскопии в белом свете и стандартном режиме спектрального цветового выделения статистически **значимо** при уровне значимости $p < 0,01$.

Уровень значимости $p = 0,002$.

Шанс более отчетливо визуализировать ямочный рисунок в 6,635 раза выше при стандартном режиме FICE по сравнению с эндоскопией в белом свете (Таблица 14).

Таблица 14 – Сводные данные оценки выявляемости ямочного рисунка в эпителиальных образованиях толстой кишки при эндоскопии в белом свете и стандартном режиме спектрального цветового выделения

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Четкий микроваскулярный рисунок	Нечеткий микроваскулярный рисунок	
Эндоскопия в белом свете (WLE)	35	33	68
Эндоскопия в стандартном режиме FICE	53	15	68
Всего	88	48	136

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 40,157.

Критическое значение хи-квадрата Пирсона при уровне значимости $p = 0,01$ составляет **6,635**.

Различие в возможности выявляемости четкости ямочного рисунка между методами эндоскопии в белом свете и модифицированном режиме спектрального цветового выделения статистически **значимо** при уровне значимости $p < 0,01$.

Уровень значимости $p < 0,001$.

Шанс более отчетливо визуализировать ямочный рисунок в 6,635 раза выше при модифицированном режиме FICE по сравнению с эндоскопией в белом свете (Таблица 15).

Таблица 15 – Сводные данные оценки выявляемости ямочного рисунка в эпителиальных образованиях толстой кишки при эндоскопии в белом свете и модифицированном режиме спектрального цветового выделения

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Четкий ямочный рисунок	Нечеткий ямочный рисунок	
Эндоскопия в белом свете (WLE)	35	33	68
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	67	1	68
Всего	102	34	136

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 13,883.

Критическое значение хи-квадрата Пирсона при уровне значимости $p = 0,01$ составляет **6,635**.

Различие в возможности выявления четкости ямочного рисунка между методами эндоскопии в модифицированном и стандартном режиме спектрального цветового выделения статистически **значимо** при уровне значимости $p < 0,01$.

Уровень значимости $p < 0,001$.

Шанс более отчетливо визуализировать ямочный рисунок в 6,635 раза выше в режиме модифицированного спектрального цветового выделения по сравнению с стандартным режимом спектрального цветового выделения (Таблица 16).

Таблица 16 – Сводные данные оценки выявляемости ямочного рисунка в эпителиальных образованиях толстой кишки при эндоскопии в стандартном режиме спектрального цветового выделения и модифицированном режиме спектрального цветового выделения

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Четкий ямочный рисунок	Нечеткий ямочный рисунок	
Эндоскопия в стандартном режиме FICE	53	15	68
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	67	1	68
Всего	120	16	136

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 13,240.

Критическое значение хи-квадрата Пирсона при уровне значимости $p = 0,01$ составляет **6,635**.

Различие в возможности определения границ образования между методами эндоскопии в белом свете и стандартном режиме спектрального цветового выделения статистически **значимо** при уровне значимости $p < 0,01$.

Уровень значимости $p < 0,001$.

Шанс более четко определять границы образования в 6,635 раза выше при стандартном режиме FICE по сравнению с осмотром в белом свете (Таблица 17).

Таблица 17 – Сводные данные оценки определения границ образований в эпителиальных образованиях толстой кишки при эндоскопии в белом свете и стандартном режиме спектрального цветового выделения

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Четкая граница образования	Нечеткая граница образования	
Эндоскопия в белом свете (WLE)	43	25	68
Эндоскопия в стандартном режиме FICE	61	7	68
Всего	104	32	136

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 27,390.

Критическое значение хи-квадрата Пирсона при уровне значимости $p = 0,01$ составляет **6,635**.

Различие в возможности определения четкости границ образования между методами эндоскопии в белом свете и модифицированном режиме спектрального цветового выделения статистически **значимо** при уровне значимости $p < 0,01$.

Уровень значимости $p < 0,001$.

Шанс более четко визуализировать границы образования в 6,635 раза выше при осмотре в режиме модифицированного спектрального цветового выделения по сравнению с осмотром в белом свете (Таблица 18).

Таблица 18 – Сводные данные оценки определения границ образований в эпителиальных образованиях толстой кишки при эндоскопии в белом свете и модифицированном режиме спектрального цветового выделения

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Четкая граница образования	Нечеткая граница образования	
Эндоскопия в белом свете (WLE)	43	25	68
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	67	1	68
Всего	110	26	136

Число степеней свободы равно 1.

Значение критерия хи-квадрата Пирсона составляет 4,781.

Критическое значение хи-квадрата Пирсона при уровне значимости $p = 0,05$ составляет **3,841**.

Различие в возможности определения четкости границы образования между методами эндоскопии в модифицированном и стандартном режиме спектрального цветового выделения статистически **значимо** при уровне значимости $p < 0,05$.

Уровень значимости $p = 0,029$.

Шанс более отчетливо определять границы образования в 3,841 раза выше в режиме модифицированного спектрального цветового выделения по сравнению со стандартным режимом спектрального цветового выделения (Таблица 19).

Таблица 19 – Сводные данные оценки определения границ образования в эпителиальных образованиях толстой кишки при эндоскопии в стандартном режиме спектрального цветового выделения и модифицированном режиме спектрального цветового выделения

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Четкая граница образования	Нечеткая граница образования	
Эндоскопия в стандартном режиме FICE	62	6	68
Эндоскопия в модифицированном режиме FICE	67	1	68
Всего	129	7	136

Перечень подглав:

1) распределение показателей выявляемости эпителиальных образований толстой кишки в *группах белого света, модифицированного и стандартного режимов FICE*;

2) сводные данные статистических показателей методов эндоскопической диагностики;

3) выявление статистической достоверности методов кси-квадрат белый свет со стандартным и модифицированным режимом FICE;

4) определение статистических различий выявляемости микроваскулярного рисунка методов белого света, стандартного и модифицированного режима FICE;

5) определение статистических различий выявляемости ямочного рисунка методов белого света, стандартного и модифицированного режима FICE;

6) определение статистических различий определения границ образований методов белого света, стандартного и модифицированного режима FICE.

Таблица 20 – Соотношение шансов выявления микроваскулярного рисунка

	Белый свет (WLE)	Стандартный режим FICE	Модифицированный режим FICE
Белый свет (WLE)		3,841	6,635
Стандартный режим FICE	3,841		6,635
Модифицированный режим FICE	6,635	6,635	

Таблица 21 – Соотношение шансов выявления ямочного рисунка

	Белый свет (WLE)	Стандартный режим FICE	Модифицированный режим FICE
Белый свет (WLE)		6,635	6,635
Стандартный режим FICE	6,635		6,635
Модифицированный режим FICE	6,635	6,635	

Таблица 22 – Соотношение шансов определения границ образования

	Белый свет (WLE)	Стандартный режим FICE	Модифицированный режим FICE
Белый свет (WLE)		6,635	6,635
Стандартный режим FICE	6,635		3,841
Модифицированный режим FICE	6,635	6,635	

4.4. Клинические случаи применения методов эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки

Сравнение методов обследования: белый свет (WL) и стандартная технология спектрального цветового выделения (FICE(s)) представлено в клиническом случае 1. На фотографиях видно, что четкость и насыщенность поверхностных структур лучше видна при FICE(s).

Клинический случай 1

Пациентка Б., 66 лет, на колоноскопии выявлен полип на широком основании восходящего отдела толстой кишки, диаметром 0,8 см. В режиме белого света образование имеет минимальные отличия от интактной слизистой. В режиме (FICE(s)) выявлен ямочный рисунок II-0 по Кудо, сосудистый I тип по Сано (Рисунки 28 и 29).

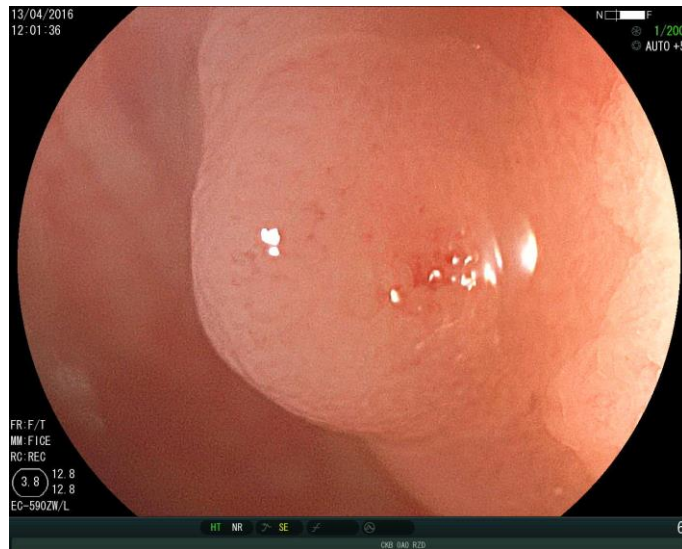


Рисунок 28 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в белом свете



Рисунок 29 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в стандартном режиме спектрального цветового выделения FICE(s)

Эндоскопическое заключение – зубчатая аденома. Выполнена эндоскопическая полипэктомия без предварительного гистологического исследования. По данным гистологического исследования – зубчатая аденома с дисплазией легкой степени.

Сравнение методов обследования: белый свет (WL) и стандартная технология спектрального цветового выделения (FICE(s)) представлено в клиническом случае 2. На фотографиях видно, что четкость и насыщенность поверхностных структур лучше видна при FICE(s).

Клинический случай 2

Пациентка С., 82 лет, поступила в хирургическое отделение для планового оперативного лечения по поводу геморроидальной болезни. С целью предоперационной подготовки выполнена колоноскопия, по данным которой в сигмовидном отделе визуализировано одиночное эпителиальное образование на короткой ножке, диаметром около 7 мм. Образование имело бледно розовый оттенок, при осмотре в режиме спектрального цветового выделения ямочный рисунок оценен как III-IV тип по Kudo, васкулярный рисунок как II-ПА типа по Sano. Эндоскопическое заключение – тубулярная аденома (Рисунки 30 и 31). Выполнена эндоскопическая полипэктомия без предварительного гистологического исследования. По данным гистологического исследования – тубулярная аденома с дисплазией умеренной степени.



Рисунок 30 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в белом свете

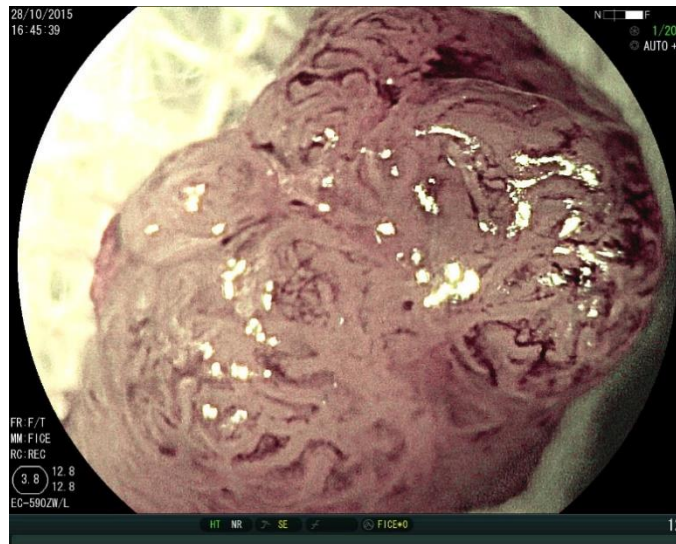


Рисунок 31 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в стандартном режиме спектрального цветового выделения FICE(s)

Сравнение методов обследования: белый свет (WL) и модифицированная технология спектрального цветового выделения (FICE(m)) представлено в клиническом случае 3. На фотографиях видно, что четкость и насыщенность поверхностных структур, а также граница лучше видна при FICE(m).

Клинический случай 3

Пациент Р., 47 лет. Пациент жаловался на дискомфорт в эпигастральной области, метеоризм, выделение слизи при дефекации. Выполнена диагностическая ЭГДС и колоноскопия. Во время проведения колоноскопии в поперечном отделе толстой кишки выявлено одиночное плоско-приподнятое эпителиальное образование, диаметром около 5 мм. При осмотре в режиме спектрального цветового выделения ямочный Рисунок оценен как II-0 тип по Kudo, васкулярный рисунок как I тип по Sano. Эндоскопическое заключение – поверхностное эпителиальное зубчатое образование (Рисунки 32, 33). Выполнена эндоскопическая полипэктомия без предварительного гистологического исследования. По данным гистологического исследования – гиперпластический полип.

Сравнение методов обследования: белый свет (WL) и модифицированная технология спектрального цветового выделения (FICE(m)) представлено в клиническом случае 4. На фотографиях видно, что четкость и насыщенность поверхностных структур лучше видна при FICE(m).



Рисунок 32 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в белом свете

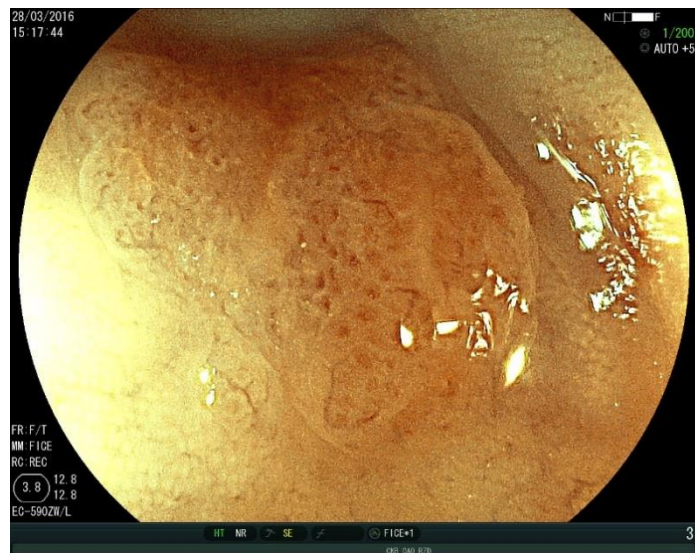


Рисунок 33 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в модифицированном режиме спектрального цветового выделения FICE(m)

Клинический случай 4

Пациентка К., 63 лет, поступила в терапевтическое отделение для коррекции сахарного диабета. В ходе колоноскопии выявлены единичные (4 шт.) эпителиальные образования. Одно из которых выявлено в сигмовидном отделе. Образование плоско-приподнятого типа, диаметром около 4 мм, бледно-розового оттенка. При осмотре в режиме спектрального цветового выделения ямочный рисунок оценен как I тип по Kudo, васкулярный рисунок как I тип по Sano. Эндоскопическое за-

ключение – зубчатое образование (Рисунки 34, 35). Выполнено удаление образования при помощи щипцов без предварительного гистологического исследования. По данным гистологического исследования – гиперпластический полип.

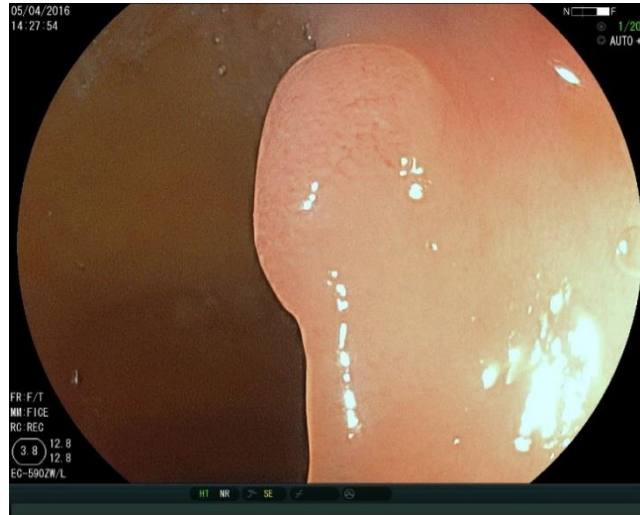


Рисунок 34 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в белом свете

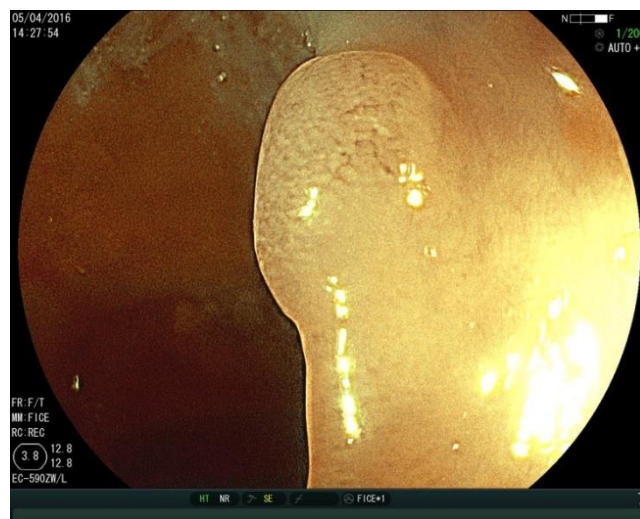


Рисунок 35 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в модифицированном режиме спектрального цветового выделения FICE(m)

Сравнение методов обследования: белый свет (WL) и модифицированная технология спектрального цветового выделения (FICE(m)) представлено в клиническом случае 5. На photographs видно, что четкость и насыщенность поверхностных структур лучше видна при FICE(m).

Клинический случай 5

Пациент В. 61 года, поступил в лечебное учреждение по поводу снижения веса, периодическую лихорадку до 37,8 °С, тянущие боли в эпигастрии. При колоноскопии в проекции восходящего отдела толстой кишки обнаружено возвышающееся образование, на широком основании с гранулярной поверхностью, депрессией в центральной, диаметром 2,2 см. Образование имело ярко-розовый оттенок, смещалось при пальпации умеренно. При осмотре при увеличении и в спектральном цветовом выделении выявлен ямочный рисунок тип III по Kudo, а также сосудистый рисунок тип II по Sano. Эндоскопическое заключение – поверхностное эпителиальное образование, тубулярная аденома (Рисунки 36, 37).



Рисунок 36 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в белом свете



Рисунок 37 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в модифицированном режиме спектрального цветового выделения FICE(m)

Выполнена эндоскопическая полипэктомия без предварительного гистологического исследования. По данным гистологического исследования – тубулярная аденома с дисплазией низкой степени.

Сравнение методов обследования: стандартная технология спектрального цветового выделения (FICE(s)) и модифицированная технология спектрального цветового выделения (FICE(m)) представлено в клиническом случае 6. На фотографиях видно, что четкость и насыщенность поверхностных структур лучше видна при FICE(m).

Клинический случай 6

Пациентка Л., 37 лет, поступила в гинекологическое отделение для обследования по поводу эндометриоза матки. Выполнена диагностическая колоноскопия, на которой в сигмовидном отделе толстой кишки найдено одиночное эпителиальное образование на широком основании, диаметром около 1 см, ярко-розового оттенка. При осмотре в режиме спектрального цветового выделения ямочный рисунок оценен как III тип по Kudo, васкулярный рисунок как II тип по Sano. Эндоскопическое заключение – поверхностное эпителиальное образование, тубулярная аденома (Рисунки 38, 39). Выполнена эндоскопическая полипэктомия без предварительного гистологического исследования. По данным гистологического исследования – тубулярная аденома с дисплазией низкой степени.

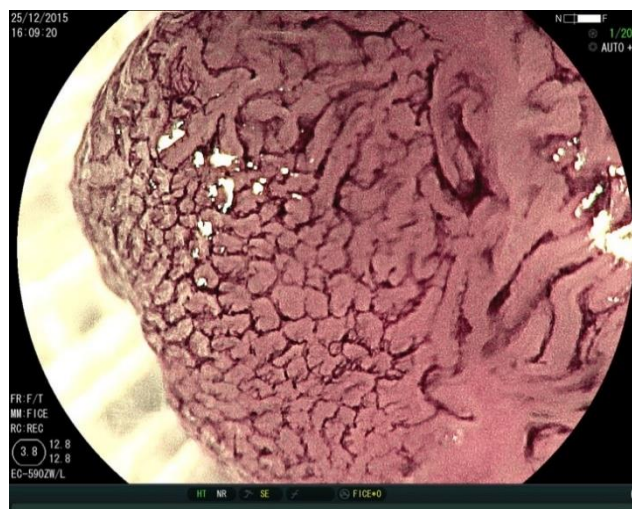


Рисунок 38 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в стандартном режиме спектрального цветового выделения FICE(s). Осмотр образования после извлечения в цифровом увеличении

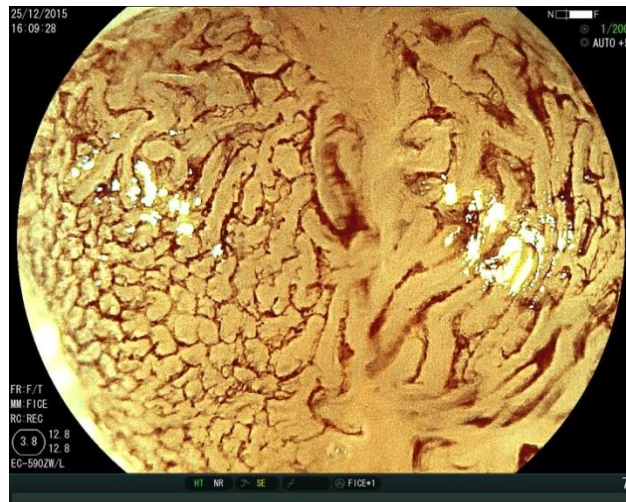


Рисунок 39 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в модифицированном режиме спектрального цветового выделения FICE(m). Осмотр образования после извлечения в цифровом увеличении

Сравнение методов обследования: стандартная технология спектрального цветового выделения (FICE(s)) и модифицированная технология спектрального цветового выделения (FICE(m)) представлено в клиническом случае 7. На фотографиях видно, что четкость и насыщенность поверхностных структур лучше видна при FICE(m).

Клинический случай 7

Пациентка К., 29 лет, поступила в хирургическое отделение с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. В ходе диагностической колоноскопии в прямой кишке визуализировано одиночное эпителиальное образование на широком основании диаметром около 5 мм, бледно-розового оттенка. При осмотре в режиме спектрального цветового выделения ямочный рисунок оценен как I тип по Kudo, васкулярный рисунок как I тип по Sano. Эндоскопическое заключение – поверхностное эпителиальное образование, гиперпластическое (Рисунки 40, 41).

Образование удалено холодной петлей без предварительного гистологического исследования. По данным гистологического исследования – гиперпластический полип.



Рисунок 40 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в стандартном режиме спектрального цветового выделения FICE(s). Осмотр образования после извлечения в цифровом увеличении

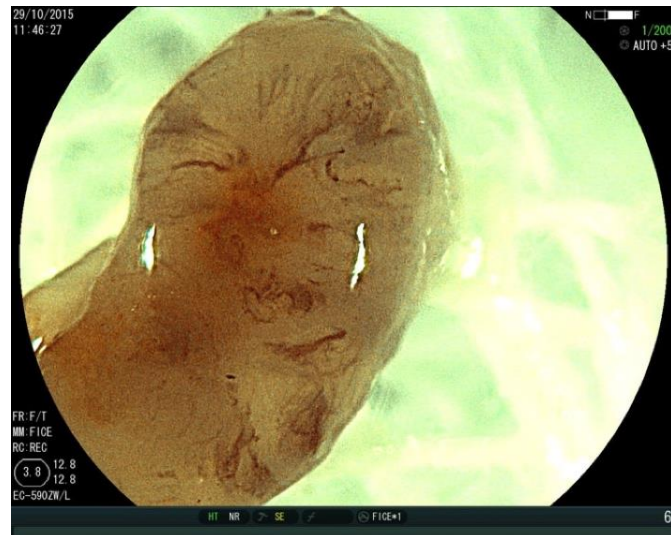


Рисунок 41 – Эндофото эпителиального образования толстой кишки в модифицированном режиме спектрального цветового выделения FICE(m). Осмотр образования после извлечения в цифровом увеличении

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день проблема прижизненной дифференциальной диагностики эпителиальных новообразований толстой кишки до конца не решена. Современные эндоскопические технологии помогают определиться с типом эпителиального образования – доброкачественное или злокачественное, что позволяет избрать подходящую тактику лечения. Одной из таких методик является технология спектрального цветового выделения. Особенностью данной технологии является то, что она имеет десять предустановок, каждая из которых имеет свои уникальные характеристики длин волн красного, зеленого и синего спектров видимого света. В связи с этим возникают вопросы: какую из предустановок использовать в рутинной практике и соответствует ли выбранная настройка условиям качественной визуализации? Учитывая возможность персонализации технологии под каждого отдельного эндоскописта, мы выдвинули гипотезу об улучшении визуализации поверхностных структур путем модифицирования заводских параметров видеосистемы, что в последующем преобразовалось в метод оптической биопсии. Учитывая законы физики и физиологии оптического аппарата человека, в нашей научной работе выбранный вариант настроек считаем наиболее подходящим для зрительного анализатора врача-эндоскописта.

Основным принципом канцерогенеза известного на сегодняшний день является первостепенное изменение сосудистого компонента опухоли – активный рост капиллярной сети или так называемый ангиогенез. Каждая отдельная крипта, которая является структурной единицей слизистой оболочки, кровоснабжается индивидуально. За счет окаймляющего расположения капилляра при определенных условиях мы можем визуализировать крипту непосредственно. По изменению, в первую очередь, сосудистого компонента мы можем судить о структуре цели. Такие изменения передают поверхности образования специфическую картину, по данным которой мы можем судить о типовой морфологической принадлежности образования, наличию или отсутствию малигнизации. Доказано, что эпителиальные образования являются предшественниками злокачественных опухолей. Колоректальная неоплазия развивается из так называемых аберрантных крипт толстой

кишки, в последующем, которые дифференцируются на эпителиальные образования того или иного типа: аденоматозный или зубчатый полип. И если зубчатые образования в основном аваскулярны, то аденоматозные формации имеют выраженные сосудистые изменения поверхностных структур. В одной из работ российских авторов было доказано, что корректировка заводских настроек технологии спектрального цветового выделения способна улучшить диагностику морфологических типов эпителиальных новообразований.

В своей работе мы выяснили возможности улучшения дифференциальной диагностики эпителиальных образований толстой кишки за счет улучшения визуализации и интерпретации микроструктурных изменений эпителиальных образований толстой кишки. С этой целью мы изменили настройки технологии спектрального цветового выделения за счет расширения диапазона между используемыми частотами красного, синего и зеленого спектров света, который применялся при эндоскопических осмотрах, и создания условий для формирования более четкого изображения микроструктурных и микроваскулярных изменений в эпителиальных образованиях толстой кишки. Такую комбинацию спектров света в данной работе назвали модифицированным режимом спектрального цветового выделения. В работе использовались заводские (стандартные) настройки технологии спектрального цветового выделения, имеющие следующие характеристики: 500 нм, усиление – 2; 445 нм, усиление – 2; 415 нм, усиление – 2. Модифицированные параметры имели следующие характеристики: 580 нм, усиление – 2; 500 нм, усиление – 2; 415 нм, усиление – 2 (Рисунки 42, 43).

Проведен анализ результатов колоноскопий с применением технологии спектрального цветового выделения 80 пациентов с эпителиальными новообразованиями толстой кишки, изучен 171 полип. Все образования осматривались в трех световых режимах, проводилась фотофиксация изображений, выполнялась первичная биопсия с последующим удалением, т. е. гистологические методы исследования являлись контрольными.

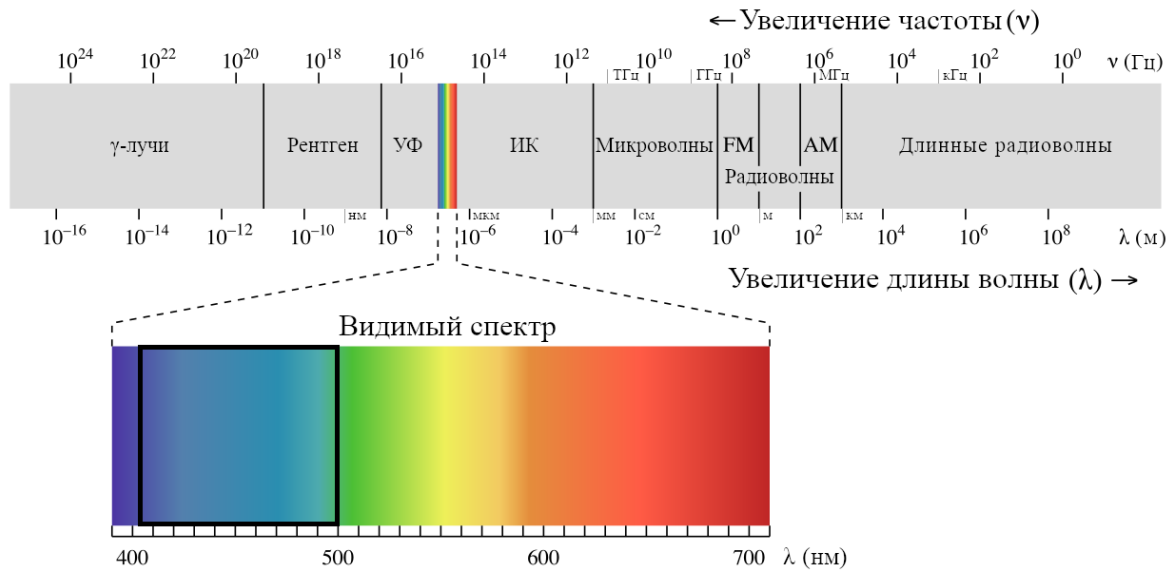


Рисунок 42 – Распределение длин волн **стандартного FICE** на шкале видимого светового спектра (500 нм, усиление – 2; 445 нм, усиление – 2; 415 нм, усиление – 2)

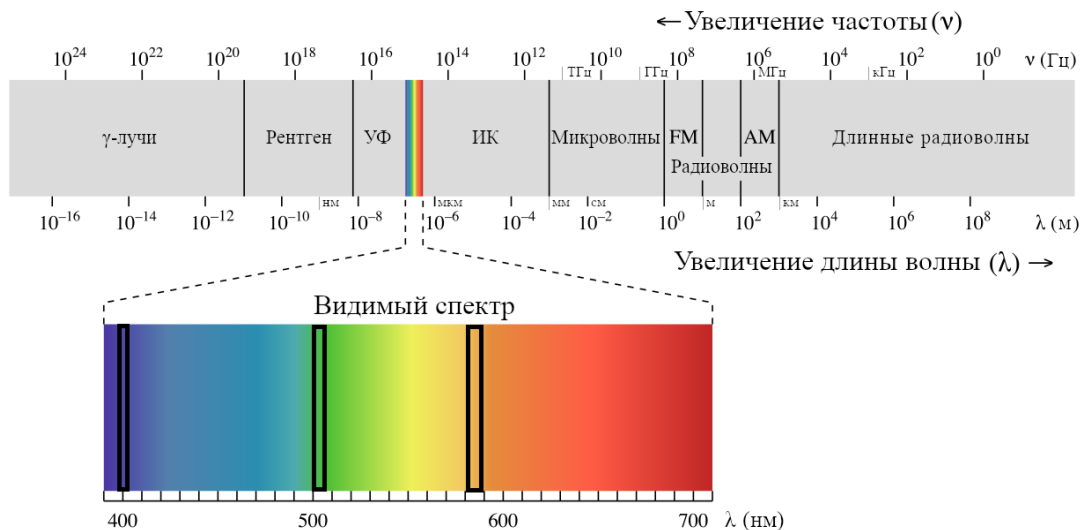


Рисунок 43 – Распределение длин волн **модифицированного FICE** на шкале видимого светового спектра (580 нм, усиление – 2; 500 нм, усиление – 2; 415 нм, усиление – 2)

На первичном диагностическом этапе оценивалась прижизненная визуальная картина поверхностных структур образования, выносилось предварительное суждение. После процедуры эндоскопические изображения анализировались, и выносилось новое или укреплялось прежнее суждение о морфологическом типе образования. Ретроспективный анализ изображений, проводимый после получения гистоморфологического заключения, позволял корректировать последующую эндоскопическую оценку поверхностных структур эпителиальных новообразований.

Оценка поверхностных структур эпителиальных новообразований производилась по следующим критериям: четкость изображения, цветовая насыщенность изображения, градиент цветов, плотность и калибр капиллярного рисунка, детализация.

Мы провели сравнение эффективности диагностики между методами эндоскопического осмотра в белом свете, стандартном и модифицированном режимах спектрального цветового выделения. Исследование состояло из двух фаз. В первой фазе проводилась оценка в реальном времени строения эпителиальных образований толстой кишки врачом-эндоскопистом с применением всех трех режимов эндоскопического осмотра. В качестве методики сравнения использовали определение статистических показателей чувствительности и специфичности, показатели прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Эти показатели были выше у модифицированного режима спектрального цветового выделения и составляли 92% и 66%. У стандартного метода спектрального цветового выделения эти показатели составили 72% и 57%, при эндоскопии в белом свете – 67% и 57%. Налицо разность показателей в пользу модифицированного режима спектрального цветового выделения, что говорит о том, что метод имеет большую точность в определении морфологического типа эпителиального образования. Также провели сравнение показателей статистической значимости методов. Выяснено, что статистически значимое различие существует между методом осмотра в модифицированном режиме спектрального цветового выделения по сравнению с эндоскопией в белом свете, при уровне значимости $p < 0,05$. Статистической значимости между стандартным режимом и эндоскопией в белом свете, а также между стандартным и модифицированными режимами не выявлено.

Из сводной Таблицы 23 мы видим, что чувствительность различна в абсолютных цифрах: между первой (Белый свет [WLE]) и третьей (Модифицированный режим FICE(m)) группами составила 25%. Т. е. в четверти случаев модифицированный режим технологии спектрального цветового выделения способен, верно, распознать морфологический тип эпителиального новообразования толстой кишки. В группах первой (Белый свет [WLE]) и второй (Стандартный режим FICE(s)) значимой статистической разницы не получено.

Таблица 23 – Сводные данные статистических показателей методов эндоскопической диагностики

Режимы	Белый свет (WLE)	Стандартный режим FICE(s)	Модифицированный режим FICE(m)
Чувствительность	67%	72%	92%
Специфичность	57%	57%	66%
Положительная прогностическая значимость	97,3%	97,5%	98,7%
Отрицательная прогностическая значимость	93,2%	92,2%	76,5%
Диагностическая эффективность	63,7%	70,2%	91,2%

Разница между чувствительностью модифицированного режима спектрального цветового выделения и другими методами есть, но возникает вопрос, является ли она статистически значимой? Для этого мы провели сравнение групп с помощью хи-квадрат методов расчета. Выяснено, что статистически значимое различие существует между методом осмотра в модифицированном режиме спектрального цветового выделения по сравнению с осмотром в белом свете при уровне значимости $p < 0,05$. Статистической значимости между стандартным режимом и осмотром в белом свете, а также между стандартным и модифицированными режимами не выявлено (Таблица 24).

Таблица 24 – Сводные данные статистических показателей методов эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки

Режимы	(WLE)/FICE(s)	(WLE)/FICE(m)	(WLE)/FICE(s)
Критерий хи-квадрат	0,171	4,038	2,557
Критическое значение хи-квадрата	3,841	3,841	3,841
Значимость	$p = 0,680$	$p = 0,045$	$p = 0,110$
Различие	Не значимо	Значимо	Не значимо

Для уменьшения субъективного характера оценки строения и дифференциальной диагностики эпителиальных образований толстой кишки применили метод оценки эндоскопических фотографий эпителиальных образований толстой кишки. Сравнение эндоскопических фотографий одних и тех же эпителиальных образова-

ний при осмотре в белом свете, модифицированном и стандартном режимах эндоскопического осмотра показало, что осмотр в модифицированном режиме в 6,6 раз имеет более четкое отображение поверхности эпителиальных образований по всем трем признакам (микровазкулярный рисунок, ямочный рисунок и определение границы образования) (Таблицы 25–27).

Таблица 25 – Сводные данные статистических показателей методов эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки микровазкулярного рисунка

<i>Режимы</i>	<i>Белый свет (WLE)</i>	<i>Стандартный режим FICE(s)</i>	<i>Модифицированный режим FICE(m)</i>
Белый свет (WLE)	–	3,841 (p < 0,05)	6,635 (p < 0,01)
Стандартный режим FICE	3,841 (p < 0,05)	–	6,635 (p < 0,01)
Модифицированный режим FICE	6,635 (p < 0,01)	6,635 (p < 0,01)	–

Таблица 26 – Сводные данные статистических показателей методов эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки ямочного рисунка

<i>Режимы</i>	<i>Белый свет (WLE)</i>	<i>Стандартный режим FICE(s)</i>	<i>Модифицированный режим FICE(m)</i>
Белый свет (WLE)	–	6,635 (p < 0,01)	6,635 (p < 0,01)
Стандартный режим FICE	6,635 (p < 0,01)	–	6,635 (p < 0,01)
Модифицированный режим FICE	6,635 (p < 0,01)	6,635 (p < 0,01)	–

Таблица 27 – Сводные данные статистических показателей методов эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки определение границ образований

<i>Режимы</i>	<i>Белый свет (WLE)</i>	<i>Стандартный режим FICE(s)</i>	<i>Модифицированный режим FICE(m)</i>
Белый свет (WLE)	–	6,635 (p < 0,01)	6,635 (p < 0,01)
Стандартный режим FICE	6,635 (p < 0,01)	–	3,841 (p < 0,05)
Модифицированный режим FICE	6,635 (p < 0,01)	3,841 (p < 0,05)	–

Как видно из Таблицы 23, показатели диагностической ценности методов эндоскопического осмотра достаточно близки по значениям. Статистическая значимость по показателю диагностической эффективности отмечается между осмотром

в белом свете и в модифицированном режиме технологии спектрального цветового выделения.

Для дополнительной характеристики статистических различий методов эндоскопического осмотра в белом свете и модифицированном режиме технологии спектрального цветового выделения – применили метод оценки отношений шансов (OR) при 95%-м доверительном интервале. Анализ оценки отношений шансов (OR) позволил сделать следующие выводы: модифицированный режим технологии спектрального цветового выделения в 5,9 раз точнее определяет морфологический тип эпителиального образования толстой кишки, чем осмотр в белом свете, чей показатель составил 1,2. Статистическая разница есть по показателю диагностической эффективности и между модифицированным и стандартным режимом спектрального цветового выделения. Вероятность установки правильного морфологического типа эпителиального образования толстой кишки при помощи модифицированного режима спектрального цветового выделения в 6 раз выше, чем при осмотре в белом свете.

Применение модифицированного режима технологии спектрального цветового выделения позволяет определить морфологический тип эпителиального образования толстой кишки во время эндоскопического исследования. Метод упрощает диагностические исследования и позволяет проводить дифференциальную диагностику эпителиальных новообразований толстой кишки. Применение технологии спектрального цветового выделения в модифицированном режиме позволяет проводить более прецизионную диагностику эпителиальных образований и определять тактику лечения.

ВЫВОДЫ

1. Модифицированный режим технологии спектрального цветового выделения является эффективным методом дифференциальной диагностики различных видов полипов толстой кишки.

2. Применение модифицированного режима технологии спектрального цветового выделения позволяет с высокой вероятностью определить морфологический тип эпителиального образования толстой кишки: его чувствительность составляет – 92%, специфичность – 66%.

3. Анализ показателей различия относительных частот оптических методов осмотра демонстрирует, что четкость визуализации микроваскулярного и ямочного рисунка, и определения границ эпителиального образования толстой кишки в 6,6 раз выше у модифицированного режима технологии спектрального цветового выделения по сравнению с осмотром в белом свете.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Технология спектрального цветового выделения является эффективной методикой эндоскопического исследования ее целесообразно включать в диагностические исследования толстой кишки.
2. Для выполнения колоноскопии с технологией спектрального цветового выделения необходима стандартная подготовка пациентов к исследованию.
3. При проведении колоноскопии необходимо провести оценку микроваскулярного и ямочного рисунка полипа толстой кишки при помощи технологии спектрального цветового выделения, определить границы эпителиального образования и на основании эндоскопического заключения определить тактику лечения.
4. При выявлении характерных визуальных признаков эпителиального образования толстой кишки можно отказаться от выполнения щипцовой биопсии и провести эндоскопическое удаление полипа толстой кишки.
5. После удаления полипа толстой кишки необходим повторный осмотр края резекции с модифицированным режимом технологии спектрального цветового выделения для оценки радикальности эндоскопической операции.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

KPP – колоректальный рак

ОАК – очаг аберрантных крипт

FICE – Fujinon Intelligent Color Enhancement (технология спектрального цветового выделения)

FICEm – модифицированный режим спектрального цветового выделения,

FICEs – стандартный режим технологии спектрального цветового выделения,

HP – Hyperplastic Polyp (гиперпластический полип)

NBI – Narrow Band Imaging (технология узкоспектрального изображения)

SSA – Sessile Serrated Adenoma (зубчатые образования на широком основании)

TA – Tubular Adenoma (тубулярная аденома)

TSA – Traditional Serrated Adenoma (традиционная зубчатая аденома)

TVA – Tubulovillous Adenoma (тубулярно-ворсинчатая аденома)

VA – Villous Adenoma (ворсинчатая аденома)

WLE – White Light Endoscopy (осмотр в белом свете)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агейкина, Н. В. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений / Н. В. Агейкина, В. А. Дуванский, М. В. Князев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 7 (107). – С. 4–12.
2. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, В. А. Исаков, Л. Л. Капуллер. – М. : Триада-Х, 1998. – 496 с.
3. Ваганов, Ю. Е. Факторы риска рецидива аденом ободочной кишки после их удаления методом мукозэктомии / Ю. Е. Ваганов, В. В. Веселов [и др.] // Колопроктология. – 2021. – Т. 20, № 1 (75). – С. 10–16.
4. Веселов, В. В. Эндоскопическое лечение больных с большими и гигантскими аденомами толстой кишки : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.14 / Веселов Виктор Владимирович. – Москва, 1997. – 295 с.
5. Веселов, В. В. Одиночные полипы толстой кишки: патогенез, скрининг, лечение и тактика ведения больных / В. В. Веселов, А. И. Кузьмин // Альманах эндоскопии. – 2002. – № 1. – С. 11–15.
6. Дуванский, В. А. Современные эндоскопические технологии в диагностике неоплазий толстой кишки / В. А. Дуванский, Я. О. Чесалина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 4 (164). – С. 93–99.
7. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2022. – 239 с.
8. Мараховский, К. Ю. Инновации диагностической эндоскопии желудочно-кишечного тракта / К. Ю. Мараховский, С. В. Белявская // ARSMEDICUS. – 2009. – С. 30–35.
9. Музыка, С. В. Индивидуальный скрининг предраковых состояний и рака толстой кишки / С. В. Музыка, А. Б. Винницкая // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 167–171.

10. Солоницын, Е. Г. Интервальный колоректальный рак у пациентов с полипами толстой кишки / Е. Г. Солоницын [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2022. – Т. 28, № 1. – С. 11–19.
11. Стрекаловский, В. П. Эндоскопические критерии функционального состояния толстой кишки / В. П. Стрекаловский [и др.] // Клиническая медицина. – 1980. – № 3. – С. 4–8.
12. Федоров, В. Д. Диффузный полипоз толстой кишки / В. Д. Федоров, А. М. Никитин. – М. : Медицина, 1985. – 190 с.
13. Федоров, Е. Д. Первый опыт удаления новообразований толстой кишки методом эндоскопической диссекции подслизистого слоя / Е. Д. Федоров [и др.] // Клиническая эндоскопия. – 2009. – Т. 3, № 20. – С. 25–33.
14. Ханкин, С. Л. Прижизненная микроскопия толстой кишки / С. Л. Ханкин, В. П. Стрекаловский, Л. Л. Капуллер // Клиническая медицина. – 1982. – № 6. – С. 70–72.
15. Хрусталева, М. В. Технология спектрального цветового выделения в оценке морфологической структуры полипов толстой кишки / М. В. Хрусталева [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 3. – С. 90–96.
16. Югай, О. М. Сравнение тоннельного и классического метода эндоскопической подслизистой диссекции при эпителиальных опухолях толстой кишки (систематический обзор и мета-анализ) / О. М. Югай [и др.] // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 39–52.
17. Abgrall-Barbry, G. Depressive mood and subsequent cancer diagnosis in patients undergoing a colonoscopy / G. Abgrall-Barbry [et al.] // Psychosomatics. – 2012. – Vol. 53, № 4. – P. 356–362.
18. Acosta, R. D. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy / R. D. Acosta [et al.] // Gastrointestinal endoscopy. – 2016. – Vol. 83, № 1. – P. 3–16.
19. Alharbi, O. R. [et al.] Use of image-enhanced endoscopy in the characterization of colorectal polyps: Still some ways to go / O. R. Alharbi [et al.] // Saudi Journal of

Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 89.

20. Anderson, J. C. Water-aided colonoscopy / J. C. Anderson // Gastrointestinal Endoscopy Clinics. – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 211–226.

21. Atkin, W. S. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial / W. S. Atkin [et al.] // The Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 9726. – P. 1624–1633.

22. Bains, L. Giant villous adenoma of rectum-what is the malignant potential and what is the optimal treatment? A case and review of literature / L. Bains [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 1–6.

23. Balaban, D. H. Low volume bowel preparation for colonoscopy: randomized, endoscopist-blinded trial of liquid sodium phosphate versus tablet sodium phosphate / D. H. Balaban [et al.] // The American journal of gastroenterology. – 2003. – Vol. 98, № 4. – P. 827–832.

24. Barclay, R. L. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy / R. L. Barclay [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355, № 24. – P. 2533–2541.

25. Basu, P. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States – Summary results from the second European screening report / P. Basu [et al.] // International journal of cancer. – 2018. – Vol. 142, № 1. – P. 44–56.

26. Bateman, A. C. Lower gastrointestinal endoscopy: guidance on indications for biopsy / A. C. Bateman, P. Patel // Frontline Gastroenterology. – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 96–102.

27. Bisschops, R. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019 / R. Bisschops [et al.] // Endoscopy. – 2019. – Vol. 51, № 12. – P. 1155–1179.

28. Brenner, D. R. The association between recreational physical activity, sedentary time, and colorectal polyps in a population screened for colorectal cancer / D. R. Brenner [et al.] // Cancer Epidemiology. – 2018. – Vol. 53. – P. 12–20.

29. Brenner, H. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies / H. Brenner, C. Stock, M. Hoffmeister // *BMJ*. – 2014. – Vol. 348. – P. 2467.
30. Breslin, N. P. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma manifesting as multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract / N. P. Breslin, S. J. Urbanski, E. A. Shaffer // *The American journal of gastroenterology*. – 1999. – Vol. 94, № 9. – P. 2540–2545.
31. Bucalau, A. M. Endoscopic full-thickness resection of a colonic lateral spreading tumor / A. M. Bucalau [et al.] // *Digestive Diseases*. – 2018. – Vol. 36, № 3. – P. 252–256.
32. Buchner, A. M. The role of chromoendoscopy in evaluating colorectal dysplasia / A. M. Buchner // *Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. 336–347.
33. Buddingh, T. K. Location in the right hemi-colon is an independent risk factor for delayed post-polypectomy hemorrhage: a multi-center case-control study / T. K. Buddingh [et al.] // *Official journal of the American College of Gastroenterology. ACG*. – 2011. – Vol. 106, № 6. – P. 1119–1124.
34. Burgess, N. G. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors / N. G. Burgess [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66, № 10. – P. 1779–1789.
35. Cadoni, S. [et al.] Water exchange is the least painful colonoscope insertion technique and increases completion of unsedated colonoscopy / S. Cadoni [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 13, № 11. – P. 1972–1980.
36. Catinean, A. The advantages of water immersion colonoscopy in ambulatory service / A. Catinean, M. A. Neag, M. Tulbure // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 30, № 7. – P. 636–640.
37. Cha, J. M. Clinical outcomes and risk factors of post-polypectomy coagulation syndrome: A multicenter, retrospective, case-control study / J. M. Cha [et al.] // *Endoscopy*. – 2013. – Vol. 45, № 03. – P. 202–207.

38. Chapkin, R. S. Diet and gut microbes act coordinately to enhance programmed cell death and reduce colorectal cancer risk / R. S. Chapkin [et al.] // Digestive diseases and sciences. – 2020. – Vol. 65, № 3. – P. 840–851.
39. Chen, D. C. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients / D. C. Chen [et al.] // Cancer letters. – 2006. – Vol. 237, № 1. – P. 109–114.
40. Cheng, C. L. Comparison of polyp detection during both insertion and withdrawal versus only withdrawal of colonoscopy: a prospective randomized trial / C. L. Cheng [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2019. – Vol. 34, № 8. – P. 1377–1383.
41. Couwenberg, A. M. Patient-reported work ability during the first two years after rectal cancer diagnosis / A. M. Couwenberg [et al.] // Diseases of the Colon & Rectum. – 2020. – Vol. 63, № 5. – P. 578–587.
42. Cremolini, C. BRAF mutant metastatic colorectal cancers: new arrows in our quiver / C. Cremolini [et al.] // Annals of Translational Medicine. – 2019. – Vol. 7, suppl. 8. – P. 367.
43. Dashti, S. G. Physical activity and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome / S. G. Dashti [et al.] // International journal of cancer. – 2018. – Vol. 143, № 9. – P. 2250–2260.
44. Davenport, J. R. Modifiable lifestyle factors associated with risk of sessile serrated polyps, conventional adenomas and hyperplastic polyps / J. R. Davenport [et al.] // Gut. – 2018. – Vol. 67, № 3. – P. 456–465.
45. de Rezende, L. F. M. Preventable fractions of colon and breast cancers by increasing physical activity in Brazil: perspectives from plausible counterfactual scenarios / L. F. M. de Rezende [et al.] // Cancer epidemiology. – 2018. – Vol. 56. – P. 38–45.
46. Desai, M. Impact of electronic chromoendoscopy on adenoma miss rates during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis / M. Desai [et al.] // Diseases of the Colon & Rectum. – 2019. – Vol. 62, № 9. – P. 1124–1134.
47. Dixon, M. F. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited / M. F. Dixon // Gut. – 2002. – Vol. 51, № 1. – P. 130–131.

48. Douma, K. F. L. Psychosocial issues in genetic testing for familial adenomatous polyposis: a review of the literature / K. F. L. Douma [et al.] // *Psycho-Oncology*. – 2008. – Vol. 17, № 8. – P. 737–745.
49. Draganov, P. V. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for colon polyps / P. V. Draganov // *Gastroenterology & hepatology*. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 50–52.
50. Draganov, P. V. Randomized, controlled trial of standard, large-capacity versus jumbo biopsy forceps for polypectomy of small, sessile, colorectal polyps / P. V. Draganov [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2012. – Vol. 75, № 1. – P. 118–126.
51. Drew, D. A. Proximal Aberrant Crypt Foci Associate with Synchronous Neoplasia and Are Primed for Neoplastic Progression Proximal ACF Are Primed for Neoplastic Progression / D. A. Drew [et al.] // *Molecular Cancer Research*. – 2018. – Vol. 16, № 3. – P. 486–495.
52. East, J. E. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review / J. E. East [et al.] // *Endoscopy*. – 2016. – Vol. 48, № 11. – P. 1029–1045.
53. El-Dallal, M. Meta-analysis of virtual-based chromoendoscopy compared with dye-spraying chromoendoscopy standard and high-definition white light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer / M. El-Dallal [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. – 2020. – Vol. 26, № 9. – P. 1319–1329.
54. Enestvedt, B. K. 4-Liter split-dose polyethylene glycol is superior to other bowel preparations, based on systematic review and meta-analysis / B. K. Enestvedt [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 10, № 11. – P. 1225–1231.
55. Fliss-Isakov, N. Smoking habits are strongly associated with colorectal polyps in a population-based case-control study / N. Fliss-Isakov [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 52, № 9. – P. 805–811.
56. Frazin, G. Hyperplastic (metaplastic) polyps of the colon. A histologic and histochemical study / G. Frazin [et al.] // *The American journal of surgical pathology*. – 1984. – Vol. 8, № 9. – P. 687–698.

57. Fu, K. I. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study / K. I. Fu [et al.] // *Endoscopy*. – 2004. – Vol. 36, № 12. – P. 1089–1093.

58. Fuccio, L. Water exchange colonoscopy increases adenoma detection rate: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled studies / L. Fuccio [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2018. – Vol. 88, № 4. – P. 589–597.e11.

59. Fujishiro, M. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases / M. Fujishiro [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – Vol. 5, № 6. – P. 678–683.

60. Fukami, N. Surgery versus endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for large polyps: making sense of when to use which approach / N. Fukami // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 675–685.

61. Fukunaga, Y. New technique of en bloc resection of colorectal tumor using laparoscopy and endoscopy cooperatively (laparoscopy and endoscopy cooperative surgery – colorectal) / Y. Fukunaga [et al.] // *Diseases of the colon & rectum*. – 2014. – Vol. 57, № 2. – P. 267–271.

62. Goldstein, N. S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas / N. S. Goldstein [et al.] // *American journal of clinical pathology*. – 2003. – Vol. 119, № 6. – P. 778–796.

63. Grady, W. M. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis / W. M. Grady, J. M. Carethers // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135, № 4. – P. 1079–1099.

64. Groth, S. Endoscopic prevention of colorectal cancer-detection, therapy and control intervals / S. Groth, S. Seewald // *Therapeutische Umschau. Revue Therapeutique*. – 2018. – Vol. 75, № 10. – P. 583–591.

65. Grundberg, I. In situ mutation detection and visualization of intratumor heterogeneity for cancer research and diagnostics / I. Grundberg [et al.] // *Oncotarget*. – 2013. – Vol. 4, № 12. – P. 2407.

66. Gupta, R. K. Colorectal carcinoma up to the second decade of life: An 8-year experience in a tertiary care center / R. K. Gupta [et al.] // *Indian Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 51, № 4. – P. 557.
67. Han, K. S. Prolongation of the period between biopsy and EMR can influence the nonlifting sign in endoscopically resectable colorectal cancers / K. S. Han [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2008. – Vol. 67, № 1. – P. 97–102.
68. Hang, J. The joint effects of lifestyle factors and comorbidities on the risk of colorectal cancer: a large Chinese retrospective case-control study / J. Hang [et al.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. e0143696.
69. Haque, T. R. Risk factors for serrated polyps of the colorectum / T. R. Haque, P. T. Bradshaw, S. D. Crockett // *Digestive diseases and sciences*. – 2014. – Vol. 59, № 12. – P. 2874–2889.
70. Hassan, C. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline – update 2019 / C. Hassan [et al.] // *Endoscopy*. – 2019. – Vol. 51, № 08. – P. 775–794.
71. Hassan, C. The FUSE enigma: Wide-angle or wide-minded? / C. Hassan, A. Repici // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2018. – Vol. 88, № 5. – P. 865–867.
72. Hayes, S. J. Assessment of colorectal adenomatous polyp size measured during pathological examination highlights the importance of accuracy / S. J. Hayes // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2009. – Vol. 70, № 3. – P. 540–541.
73. He, X. Association between risk factors for colorectal cancer and risk of serrated polyps and conventional adenomas / X. He [et al.] // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 155, № 2. – P. 355–373.e18.
74. Heldwein, W. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies / W. Heldwein [et al.] // *Endoscopy*. – 2005. – Vol. 37, № 11. – P. 1116–1122.
75. Hewett, D. G. Colonoscopic polypectomy: current techniques and controversies / D. G. Hewett // *Gastroenterology Clinics*. – 2013. – Vol. 42, № 3. – P. 443–458.

76. Holme, Ø. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals / Ø. Holme [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – № 9.

77. Horiuchi, A. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy / A. Horiuchi [et al.] // Gastrointestinal endoscopy. – 2014. – Vol. 79, № 3. – P. 417–423.

78. Houwen, B. B. S. L. Definition of competence standards for optical diagnosis of diminutive colorectal polyps: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement / B. B. S. L. Houwen [et al.] // Endoscopy. – 2022. – Vol. 54, № 01. – P. 88–99.

79. Iacucci, M. Improving the quality of surveillance colonoscopy in inflammatory bowel disease / M. Iacucci [et al.] // The lancet Gastroenterology & hepatology. – 2019. – Vol. 4, № 12. – P. 971–983.

80. Ichise, Y. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps / Y. Ichise [et al.] // Digestion. – 2011. – Vol. 84, № 1. – P. 78–81.

81. IJspeert, J. E. G. [et al.] The proximal serrated polyp detection rate is an easy-to-measure proxy for the detection rate of clinically relevant serrated polyps / J. E. G. IJspeert [et al.] // Gastrointestinal endoscopy. – 2015. – Vol. 82, № 5. – P. 870–877.

82. Irwin, M. R. Sleep loss activates cellular markers of inflammation: sex differences / M. R. Irwin, C. Carrillo, R. Olmstead // Brain, behavior, and immunity. – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 54–57.

83. Ishiguro, A. Correlation of lifting versus non-lifting and microscopic depth of invasion in early colorectal cancer / A. Ishiguro [et al.] // Gastrointestinal endoscopy. – 1999. – Vol. 50, № 3. – P. 329–333.

84. Jakszyn, P. Inflammatory potential of the diet and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study / P. Jakszyn [et al.] // International journal of cancer. – 2020. – Vol. 147, № 4. – P. 1027–1039.

85. Jass, J. R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features / J. R. Jass // *Histopathology*. – 2007. – Vol. 50, № 1. – P. 113–130.
86. Ji, B. T. Tobacco smoking and colorectal hyperplastic and adenomatous polyps / B. T. Ji [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2006. – Vol. 15, № 5. – P. 897–901.
87. Kaltenbach, T. Endoscopic resection of large colon polyps / T. Kaltenbach, R. Soetikno // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 137–152.
88. Kang, H. Size of colorectal polyps determines time taken to remove them endoscopically / H. Kang, M. H. Thoufeeq // *Endoscopy international open*. – 2018. – Vol. 6, № 05. – P. E610–E615.
89. Kantsevoy, S. V. Endoscopic suturing closure of large mucosal defects after endoscopic submucosal dissection is technically feasible, fast, and eliminates the need for hospitalization (with videos) / S. V. Kantsevoy [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2014. – Vol. 79, № 3. – P. 503–507.
90. Kawamura, T. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4–9 mm colorectal polyps: a multicentre randomised controlled trial (CRESCENT study) / T. Kawamura [et al.] // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, № 11. – P. 1950–1957.
91. Kawashima, K. Adiponectin and intelectin-1: important adipokine players in obesity-related colorectal carcinogenesis / K. Kawashima [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 866.
92. Khashab, M. Incidence and predictors of “late” recurrences after endoscopic piecemeal resection of large sessile adenomas / M. Khashab [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2009. – Vol. 70, № 2. – P. 344–349.
93. Kidambi, T. D. Effect of I-scan electronic chromoendoscopy on detection of adenomas during colonoscopy / T. D. Kidambi [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 17, № 4. – P. 701–708.e1.
94. Kim, H. Risk of delayed bleeding after a colorectal endoscopic mucosal resection without prophylactic clipping: single center, observational study / H. Kim [et al.] // *The Korean Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 74, № 6. – P. 326–332.

95. Kim, J. S. Impact of bowel preparation quality on adenoma identification during colonoscopy and optimal timing of surveillance / J. S. Kim [et al.] // Digestive diseases and sciences. – 2015. – Vol. 60, № 10. – P. 3092–3099.
96. Kim, K. Y. Regression of colonic adenomas after treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a case with a 2-year follow-up without a prophylactic colectomy / K. Y. Kim [et al.] // Annals of Coloproctology. – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 201–204.
97. Kim, S. B. What are the effects of colorectal cancer screening interventions among Asian Americans? A meta-analysis / S. B. Kim, M. Kang // Ethnicity & Health. – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 297–315.
98. Klenske, E. Magnification endoscopy with optical chromoendoscopy shows strong correlation with histologic inflammation in patients with inflammatory bowel disease / E. [et al.] Klenske // Endoscopy International Open. – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. E1018–E1026.
99. Ko, C. W. Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon / C. W. Ko [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol. 8, № 2. – P. 166–173.
100. Ko, C. W. Complications of colonoscopy: magnitude and management / C. W. Ko, J. A. Dominitz // Gastrointestinal Endoscopy Clinics. – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 659–671.
101. Kobara, H. Indications of endoscopic submucosal dissection for symptomatic benign gastrointestinal subepithelial or carcinoid tumors originating in the submucosa / H. Kobara [et al.] // Molecular and Clinical Oncology. – 2013. – Vol. 1, № 6. – P. 1002–1008.
102. Kobayashi, N. False-positive nonlifting sign / N. Kobayashi [et al.] // Gastrointestinal endoscopy. – 2008. – Vol. 68, № 2. – P. 408–409.
103. Komeda, Y. Factors associated with failed polyp retrieval at screening colonoscopy / Y. Komeda [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2013. – Vol. 77, № 3. – P. 395–400.

104. Komeda, Y. Removal of diminutive colorectal polyps: A prospective randomized clinical trial between cold snare polypectomy and hot forceps biopsy / Y. Komeda [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 328–335.
105. Koo, J. S. Equipment-based image-enhanced endoscopy for differentiating colorectal polyps / J. S. Koo // *Clinical Endoscopy*. – 2014. – Vol. 47, № 4. – P. 330–333.
106. Kowalczyk, M. Occurrence of colorectal aberrant crypt foci depending on age and dietary patterns of patients / M. Kowalczyk [et al.] // *BMC cancer*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1–9.
107. Kudo, S. Colorectal tumours and pit pattern / S. Kudo [et al.] // *Journal of clinical pathology*. – 1994. – Vol. 47, № 10. – P. 880–885.
108. Kudo, T. New-generation full-spectrum endoscopy versus standard forward-viewing colonoscopy: a multicenter, randomized, tandem colonoscopy trial (J-FUSE Study) / T. Kudo [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2018. – Vol. 88, № 5. – P. 854–864.
109. Lee, J. Risk factors of missed colorectal lesions after colonoscopy / J. Lee [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 27. – P. e7468.
110. Lee, T. J. W. Colonoscopy withdrawal time and adenoma detection rate in screening colonoscopy: the optimum average withdrawal time is 10 min / T. J. W. Lee [et al.] // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – P. 38–39.
111. Lee, Y. S. Background mucosal changes in colorectal carcinomas / Y. S. Lee // *Cancer*. – 1988. – Vol. 61, № 8. – P. 1563–1570.
112. Levi, M. Clinicopathological associations of K-RAS and N-RAS mutations in Indonesian colorectal cancer cohort / M. Levi [et al.] // *Journal of gastrointestinal cancer*. – 2018. – Vol. 49, № 2. – P. 124–131.
113. Lian, J. J. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for large colorectal laterally spreading tumors in older adults / J. J. Lian [et al.] // *Journal of geriatric oncology*. – 2018. – Vol. 9, № 3. – P. 249–253.
114. Liaquat, H. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions / H. Liaquat, E. Rohn, D. K. Rex // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2013. – Vol. 77, № 3. – P. 401–407.

115. Lindholm, C. R. The dark side of the colon: current issues surrounding the significance, prevalence, detection, diagnosis and management of serrated polyps / C. R. Lindholm, J. C. Anderson, A. Srivastava // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. 34–41.
116. Liu, C. Risk factors for delayed hemorrhage after colonoscopic postpolypectomy: Polyp size and operative modality / C. Liu [et al.] // *JGH Open*. – 2019. – Vol. 3, № 1. – P. 61–64.
117. Liu, L. Assessing the validity of a self-administered food-frequency questionnaire (FFQ) in the adult population of Newfoundland and Labrador, Canada / L. Liu [et al.] // *Nutrition journal*. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 1–9.
118. Liu, S. Quality of polyp resection during colonoscopy: are we achieving polyp clearance? / S. Liu, S. B. Ho, M. L. Krinsky // *Digestive diseases and sciences*. – 2012. – Vol. 57, № 7. – P. 1786–1791.
119. Lopes, G. A. D. Early Life and Postnatal Western Diet Feeding and Susceptibility to Chemically Induced Colonic Aberrant Crypt Foci in Male Rats Offspring / G. A. D. Lopes [et al.] // *Nutrition and Cancer*. – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 811–817.
120. Lowe, D. Role of endoscopic resection versus surgical resection in management of malignant colon polyps: A National Cancer Database Analysis / D. Lowe [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 177–187.
121. Lu, M. Diagnostic accuracy of fecal occult blood tests for detecting proximal versus distal colorectal neoplasia: A systematic review and meta-analysis / M. Lu [et al.] // *Clinical epidemiology*. – 2019. – Vol. 11. – P. 943.
122. Mason, S. E. Optical technologies for endoscopic real-time histologic assessment of colorectal polyps: a meta-analysis / S. E. Mason [et al.] // *Official journal of the American College of Gastroenterology (ACG)*. – 2019. – Vol. 114, № 8. – P. 1219–1230.
123. Matsuda, T. Assessment of likelihood of submucosal invasion in non-poly-poid colorectal neoplasms / T. Matsuda [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 487–496.

124. Meklin, J. Colorectal cancer screening with traditional and new-generation fecal immunochemical tests: a critical review of fecal occult blood tests / J. Meklin, K. Syrjänen, M. Eskelinen // *Anticancer Research*. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 575–581.
125. Mishra, S. I. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment / S. I. Mishra [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012, № 8. – P. CD007566.
126. Mönkemüller, K. E. Histological quality of polyps resected using the cold versus hot biopsy technique / K. E. Mönkemüller [et al.] // *Endoscopy*. – 2004. – Vol. 36, № 5. – P. 432–436.
127. Mönkemüller, K. Interventional chromoendoscopy / K. Mönkemüller, C. M. Wilcox // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2013. – Vol. 78, № 2. – P. 346–350.
128. Mori, H. Novel effective and repeatedly available ring-thread counter traction for safer colorectal endoscopic submucosal dissection / H. Mori [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2017. – Vol. 31, № 7. – P. 3040–3047.
129. Morson, B. C. Adenomas of large bowel / B. C. Morson [et al.] // *Cancer Surveys*. – 1983. – Vol. 2, № 3. – P. 451–477.
130. Moss, A. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia / A. Moss [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, № 7. – P. 1909–1918.
131. Munroe, C. A. A tandem colonoscopy study of adenoma miss rates during endoscopic training: a venture into uncharted territory / C. A. Munroe [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2012. – Vol. 75, № 3. – P. 561–567.
132. Murakami, T. Endoscopic diagnosis of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma / T. Murakami, N Sakamoto., A. Nagahara // *World Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24, № 29. – P. 3250–3259.
133. Muto, T. Small «flat adenoma» of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features / T. Muto [et al.] // *Diseases of the colon & rectum*. – 1985. – Vol. 28, № 10. – P. 847–851.
134. Muto, T. The evolution of cancer of the colon and rectum / T. Muto, H. J. R. Bussey, B. C. Morson // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36, № 6. – P. 2251–2270.

135. Nakadoi, K. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for rectal tumor close to the dentate line / K. Nakadoi [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2012. – Vol. 76, № 2. – P. 444–450.
136. Nakadoi, K. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection / K. Nakadoi [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology*. – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 1057–1062.
137. Nakajima, T. Current status of endoscopic resection strategy for large, early colorectal neoplasia in Japan / T. Nakajima [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2013. – Vol. 27, № 9. – P. 3262–3270.
138. Nascimbeni, R. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum / R. Nascimbeni [et al.] // *Diseases of the colon & rectum*. – 2002. – Vol. 45, № 2. – P. 200–206.
139. Nastasă, C. 5-Arylidene (chromenyl-methylene)-thiazolidinediones: potential new agents against mutant oncoproteins K-Ras, N-Ras and B-Raf in colorectal cancer and melanoma / C. Nastasă [et al.] // *Medicina*. – 2019. – Vol. 55, № 4. – P. 85.
140. Nishiyama, N. Efficacy and safety of over-the-scope clip: including complications after endoscopic submucosal dissection / N. Nishiyama [et al.] // *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2013. – Vol. 19, № 18. – P. 2752–2760.
141. Niv, Y. Changing pathological diagnosis from hyperplastic polyp to sessile serrated adenoma: systematic review and meta-analysis / Y. Niv // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 29, № 12. – P. 1327–1331.
142. Park, C. H. Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread / C. H. Park [et al.] // *Endoscopy*. – 2011. – Vol. 43, № 09. – P. 790–795.
143. Park, H. W. Endoscopic submucosal dissection for treatment of rectal carcinoid tumors / H. W. Park [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2010. – Vol. 72, № 1. – P. 143–149.
144. Paspatis, G. A. A prospective randomized comparison of cold vs hot snare polypectomy in the occurrence of postpolypectomy bleeding in small colonic polyps / G. A. Paspatis [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2011. – Vol. 13, № 10. – P. e345–e348.

145. Peluso, F. Follow-up of hot biopsy forceps treatment of diminutive colonic polyps / F. Peluso, F. Goldner // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1991. – Vol. 37, № 6. – P. 604–606.
146. Repici, A. Efficacy of per-oral methylene blue formulation for screening colonoscopy / A. Repici [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 8. – P. 2198–2207.e1.
147. Repici, A. Efficacy of real-time computer-aided detection of colorectal neoplasia in a randomized trial / A. Repici [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, № 2. – P. 512–520.e7.
148. Robertson, D. J. Colonoscopy for colorectal cancer prevention: is it fulfilling the promise? / D. J. Robertson // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2010. – Vol. 71, № 1. – P. 118–120.
149. Roelandt, P. Impact of endoscopy system, high definition, and virtual chromoendoscopy in daily routine colonoscopy: a randomized trial / P. Roelandt [et al.] // *Endoscopy*. – 2019. – Vol. 51, № 03. – P. 237–243.
150. Rösch, T. Risk of malignancy in adenomas detected during screening colonoscopy / T. Rösch [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 16, № 11. – P. 1754–1761.
151. Saito, Y. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video) / Y. Saito [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2010. – Vol. 72, № 6. – P. 1217–1225.
152. Samowitz, W. S. APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer / W. S. Samowitz [et al.] // *Molecular cancer research*. – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 165–170.
153. Sanchez-Yague, A. Advanced endoscopic resection of colorectal lesions / A. Sanchez-Yague [et al.] // *Gastroenterology Clinics*. – 2013. – Vol. 42, № 3. – P. 459–477.
154. Sano, Y. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team / Y. Sano [et al.] // *Digestive Endoscopy*. – 2016. – Vol. 28, № 5. – P. 526–533.

155. Sato, E. Polyps and diverticulosis of large bowel in autopsy population of Akita prefecture, compared with Miyagi. High risk for colorectal cancer in Japan / E. Sato [et al.] // *Cancer*. – 1976. – Vol. 37, № 3. – P. 1316–1321.
156. Schreuders, E. H. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes / E. H. Schreuders [et al.] // *Gut*. – 2015. – Vol. 64, № 10. – P. 1637–1649.
157. Seitz, U. Long-term results of endoscopic removal of large colorectal adenomas / U. Seitz [et al.] // *Endoscopy*. – 2003. – Vol. 35, № 08. – P. S41–S44.
158. Sewda, K. Cell-surface markers for colon adenoma and adenocarcinoma / K. Sewda [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 14. – P. 17773–17789.
159. Singal, A. G. Effect of colonoscopy outreach vs fecal immunochemical test outreach on colorectal cancer screening completion: a randomized clinical trial / A. G. Singal [et al.] // *Jama*. – 2017. – Vol. 318, № 9. – P. 806–815.
160. Singh, H. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer / H. Singh [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139, № 4. – P. 1128–1137.
161. Singh, N. A survey of colonoscopic polypectomy practices among clinical gastroenterologists / N. Singh, M. Harrison, D. K. Rex // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2004. – Vol. 60, № 3. – P. 414–418.
162. Sødning, M. Detection and characterization of flat aberrant crypt foci (flat ACF) in the novel a/J min/+ mouse / M. Sødning, G. Gunnes, J. E. Paulsen // *Anticancer Research*. – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 2745–2750.
163. Sokoro, A. R. Utility of fecal immunochemical test vs guaiac fecal occult blood test for assessment of gastrointestinal bleed in hospitalized patients / A. R. Sokoro [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 500. – P. 202–207.
164. Squires, J. Pickled meat consumption and colorectal cancer (CRC): a case–control study in Newfoundland and Labrador, Canada / J. Squires [et al.] // *Cancer Causes & Control*. – 2010. – Vol. 21, № 9. – P. 1513–1521.
165. Subramanian, V. High definition colonoscopy vs. standard video endoscopy for the detection of colonic polyps: a meta-analysis / V. Subramanian [et al.] // *Endoscopy*. – 2011. – Vol. 43, № 06. – P. 499–505.

166. Subramanian, V. Advanced endoscopic imaging: a review of commercially available technologies / V. Subramanian, K. Ragnath // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – Vol. 12, № 3. – P. 368–376.e1.

167. Suerink, M. An alternative approach to establishing unbiased colorectal cancer risk estimation in Lynch syndrome / M. Suerink [et al.] // *Genetics in Medicine*. – 2019. – Vol. 21, № 12. – P. 2706–2712.

168. Suzuki, T. Feasibility of endoscopic submucosal dissection for cecal lesions / T. Suzuki [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 53, № 3. – P. 359–364.

169. Takizawa, K. Submucosal endoscopy with mucosal resection (SEMR): a new hybrid technique of endoscopic submucosal balloon dissection in the porcine rectosigmoid colon / K. Takizawa, M. A. Knipschild, C. J. Gostout // *Surgical endoscopy*. – 2013. – Vol. 27, № 12. – P. 4457–4462.

170. Tamegai, Y. Endoscopic submucosal dissection: a safe technique for colorectal tumors / Y. Tamegai [et al.] // *Endoscopy*. – 2007. – Vol. 39, № 05. – P. 418–422.

171. Tanaka, S. Current status and future perspectives of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors / S. Tanaka [et al.] // *Digestive Endoscopy*. – 2012. – Vol. 24. – P. 73–79.

172. Tanaka, S. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: possibility of standardization / S. Tanaka [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2007. – Vol. 66, № 1. – P. 100–107.

173. Testa, U. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells / U. Testa, E. Pelosi, G. Castelli // *Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 31.

174. Torlakovic, E. Serrated adenomatous polyposis in humans / E. Torlakovic, D. C. Snover // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, № 3. – P. 748–755.

175. Uno, Y. The non-lifting sign of invasive colon cancer / Y. Uno, A. Munakata // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1994. – Vol. 40, № 4. – P. 485–489.

176. Urbanski, S. J. Mixed hyperplastic adenomatous polyps – an underdiagnosed entity. Report of a case of adenocarcinoma arising within a mixed hyperplastic adenomatous polyp / S. J. Urbanski [et al.] // *The American journal of surgical pathology*. – 1984. – Vol. 8, № 7. – P. 551–556.

177. Van Keulen, K. E. The role of behind folds visualizing techniques and technologies in improving adenoma detection rate / K. E. Van Keulen, E. Soons, P. D. Siersema // *Current Treatment Options in Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 17, № 3. – P. 394–407.

178. Waddell, W. R. Sulindac for polyposis of the colon / W. R. Waddell, R. W. Loughry // *Journal of surgical oncology*. – 1983. – Vol. 24, № 1. – P. 83–87.

179. Wang, Y. Comparison of endoscopic features between colorectal sessile serrated adenoma/polyp with or without cytologic dysplasia and hyperplastic polyp / Y. Wang [et al.] // *Zhonghua yi xue za zhi*. – 2019. – Vol. 99, № 28. – P. 2214–2220.

180. Ward, S. T. An analysis of the learning curve to achieve competency at colonoscopy using the JETS database / S. T. Ward [et al.] // *Gut*. – 2014. – Vol. 63, № 11. – P. 1746–1754.

181. Watabe, H. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors / H. Watabe [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2006. – Vol. 64, № 1. – P. 73–78.

182. Waye, J. D. Polyps large and small / J. D. Waye // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1992. – Vol. 38, № 3. – P. 391–392.

183. Wilhelm, D. Combined laparoscopic–endoscopic resections of colorectal polyps: 10-year experience and follow-up / D. Wilhelm [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 688–693.

184. Wilkins, T. Colorectal cancer screening and prevention / T. Wilkins, D. McMechan, A. Talukder // *American family physician*. – 2018. – Vol. 97, № 10. – P. 658–665.

185. Williams, A. R. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool / A. R. Williams, B. A. Balasooriya, D. W. Day // *Gut*. – 1982. – Vol. 23, № 10. – P. 835–842.

186. Williams, D. S. Tumour infiltrating lymphocyte status is superior to histological grade, DNA mismatch repair and BRAF mutation for prognosis of colorectal adenocarcinomas with mucinous differentiation / D. S. Williams [et al.] // *Modern Pathology*. – 2020. – Vol. 33, № 7. – P. 1420–1432.
187. Wolff, W. I. A new approach to colonic polyps / W. I. Wolff, H. Shinya // *Annals of surgery*. – 1973. – Vol. 178, № 3. – P. 367.
188. World Health Organization. Globocan 2020: Estimated number of cancer cases and death. All ages. Both sexes. Russian Federation in 2020. International Agency for research Cancer. – World Health Organization, 2022.
189. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. – World Health Organization, 2008.
190. Yang, K. Risk factors for colorectal cancer in man induce aberrant crypt foci in rats: Preliminary findings / K. Yang [et al.] // *Nutrition and cancer*. – 2016. – Vol. 68, № 1. – P. 94–104.
191. Zauber, A. G. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths / A. G. Zauber [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 687–696.