

УДК 616:33-072.1

Шулешова А.Г., Потехина Е.В., Завьялов М.О., Данилов Д.В., Фомичева Н.В.

Применение сочетанных эндоскопических методик в диагностике очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки

Shuleshova A.G., Potekhina E.V., Zavyalov M.O., Danilov D.V., Fomicheva N.V.

Combined endoscopic techniques for the diagnostics of focal changes in the colon mucous

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ,
ФГБУ «ОБП» Управления делами Президента РФ

Цель: оценка диагностической значимости колоноскопии с применением современных методов визуализации, таких как NBI, ZOOM и конфокальная лазерная эндомикроскопия, для выявления новообразований слизистой толстой кишки и их дифференцировка. **Материалы и методы:** обследовано 102 пациента (74 мужчины и 28 женщин) средний возраст которых составил $62,0 \pm 8,3$ года. Выполнена колоноскопия, дополненная NBI, ZOOM и конфокальной лазерной эндомикроскопией и прицельной биопсией с последующим сравнением данных, полученных во время эндоскопического осмотра с результатами гистологического исследования. Сопоставлена макроскопическая картина образования и результаты морфологии. Проанализированы возрастные особенности и локализация образований. Для выполнения КЛЭМ использована система Cellvizio, разработанная французской фирмой «Mauna Kea Technologies». С помощью вышеуказанных методик верифицировано 259 очаговых образований слизистой оболочки толстой кишки. **Результаты:** установлена диагностическая ценность комплексного эндоскопического обследования, включающего NBI, ZOOM и КЛЭМ. Для гиперпластических полипов диагностическая чувствительность, специфичность и точность составила 100, 98,8 и 97,9% соответственно. В случае аденом диагностическая чувствительность, специфичность и точность составила 100, 91,7 и 96,5% соответственно. Установлено, что в 81,5% случаев новообразования локализируются в левых отделах толстой кишки. **Заключение:** колоноскопия, дополненная NBI, ZOOM и КЛЭМ, значительно повышает диагностическую эффективность выявления очаговых образований слизистой толстой кишки и позволяет определить гистологическую структуру образования *in vivo*. Установлено, что локализация новообразования, его размер и возраст пациента являются важными прогностическими факторами в диагностике новообразований слизистой толстой кишки. **Ключевые слова:** диагностики колоректального рака, эндоскопия, конфокальная лазерная эндомикроскопия.

Objective. To estimate the diagnostic value of colonoscopy using modern imaging techniques such as NBI, ZOOM and confocal laser endomicroscopy, to detect tumors in the colon mucosa and to make their differentiation. **Materials and methods:** 102 patients (74 men and 28 women), mean age 62.0 ± 8.3 , had colonoscopy added with NBI, ZOOM and confocal laser endomicroscopy. Biopsies were also taken. Then the researchers compared findings obtained during endoscopic examination with findings of histological examination. They analyzed the macroscopic picture of neoplasms and morphological findings as well as patients' age peculiarities and neoplasm location. To perform CLEM, the Cellvizio system developed by «Mauna Kea Technologies» (French) was used. The approaches discussed above allowed to verify 259 focal lesions in the colon mucosa. **Results.** The performed trial has proven the diagnostic value of complex endoscopic examination potentiated with NBI, ZOOM and CLEM. For hyperplastic polyps diagnostic sensitivity, specificity, and accuracy were 100%, 98.8% and 97.9%, respectively. In case of adenomas, diagnostic sensitivity, specificity, and accuracy were 100%, 91.7% and 96.5%, respectively. It has been found out that 81.5% of tumors are localized in left parts of the colon. **Conclusion.** Colonoscopy with NBI, ZOOM and CLEM significantly improves diagnostic efficiency of detecting focal lesions in the colon mucous and allows to define the histological structure *in vivo*. Neoplasm location, neoplasm size and patient's age are important prognostic factors in the diagnostics of tumors in the colon mucous. **Key words:** diagnostics of colorectal cancer, endoscopy, confocal laser endomicroscopy.

В мире отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от рака толстой кишки, увеличение количества запущенных случаев. Колоноскопия является эффективным способом ранней диагностики колоректального рака (КРР). С помощью колоноскопии возможны не только скрининговые обследования, регулярные наблюдения, но и предупреждение развития опухоли путем выявления и удаления предраковых изменений.

Появление в последние десятилетия дополнительных уточняющих методик, таких как узкоспектральная, увеличительная эндоскопия, эндосонография и аутофлуоресцентный метод (AFI), значительно повысили ценность скрининговой колоноскопии [1, 2, 5, 12, 16]. Однако остается нерешенной проблема верификации выявленных образований. С этой целью приходится производить забор биопсийного материала для гистологического исследования, что часто приводит к получению

ложноотрицательного результата особенно при образованиях небольшого размера [3, 6, 13–15, 17].

В 2000 г. появился новый метод – конфокальная лазерная эндомикроскопия, позволяющая в режиме реального времени производить оценку выявленных образований на клеточном уровне и производить прицельную биопсию, что снижает процент получения ложноотрицательного результата. Метод основан на использовании света голубого лазера, луч которого с дистального конца эндоскопа фокусируется на поверхности ткани. Предварительно нанесенные флуоресцентные вещества возбуждаются светом лазера и дают свечение, которое избирательно улавливается специальным конфокальным оптическим блоком в точно заданной горизонтальной плоскости. За счет этого формируется микроскопическое изображение высокого разрешения, позволяющее оценить микроструктуру ткани, вплоть до клеточно-го ядра. Разрешающая способность аппарата доходит

до 0,7 микрона, а глубина изучения ткани достигает 250 мкм, что позволяет не только визуализировать клетки поверхностного эндотелия, но и оценивать структуру «собственной пластинки слизистой оболочки» [4, 7–11].

В настоящее время не определена диагностическая значимость КЛЭМ в диагностике очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки и предраковых изменений, что обусловило проведение данной работы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 102 пациента (74 мужчины и 28 женщин) в возрасте от 40 до 84 лет (средний возраст пациента – $62,0 \pm 8,3$ года), у которых при колоноскопии обнаружены 259 очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки. Все выявленные образования были осмотрены в белом свете и с применением дополнительных уточняющих методик NBI, ZOOM и КЛЭМ с последующим забором биопсийного материала. Работа проведена на базе ФГБУ «ОБП» УД президента РФ и кафедре хирургии с курсом эндоскопии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ.

Результаты

На первом этапе всем пациентам проведена колоноскопия в белом свете, при этом выявлено 182 образования. Данные представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, наибольшее количество очаговых изменений было выявлено у пациентов в возрасте от 51 до 70 лет и составило 136 (74,6%). При этом достоверно чаще мы верифицировали гиперпластические полипы и аденомы по сравнению с аденомами с фокусом высококодифференцированной аденокарциномы. Это были образования среднего и крупного размера.

На следующем этапе при выведении аппарата проводили осмотр слизистой оболочки в режимах NBI, ZOOM, что позволило дополнительно выявить еще 77 образований. Результаты представлены в табл. 2.

Как следует из данных табл. 2, наибольшее количество очаговых изменений выявлено у пациентов в возрасте от 51 до 70 лет и составило 62 (79,5%). При этом достоверно чаще по сравнению с гиперпластическими полипами у обследованных в возрасте от 61 до 70 лет мы выявляли аденомы. Большинство выявленных образований имели размер менее 1 см.

Таким образом, общее количество выявленных образований составило 259: 158 аденом, 99 гиперпластических полипов и 2 аденомы с фокусом высококодифференцированной аденокарциномы.

Следующим этапом работы было выполнение КЛЭМ выявленных очаговых образований с определением характеристик микроскопической картины. Эндомикроскопическая картина гиперпластических полипов характеризуется нормальным распределением бокаловидных клеток, с просветом крипт звездчатого характера и появлением удвоенных извилистых желез. При этом появляются удвоенные извилистые железы. Вокруг гиперпластического полипа четко определяются нормальные крипты и эпителий, вокруг которых визуализируются мелкие сосуды.

При осмотре с помощью КЛЭМ выявлено 97 (37,5%) гиперпластических полипов, что затем совпало с результатами гистологического исследования (ИП). В 2 (0,8%) случаях эндомикроскопическая картина гиперпластического полипа не совпала с результатами гистологического исследования (ЛП), что мы связываем с недостаточным

Таблица 1
Распределение выявленных при колоноскопии в белом свете образований по морфологическим данным и возрасту пациента

Возраст	Морфологический результат						Всего	
	Гиперпластический полип		Аденома		Аденома с фокусом высокодифференцированной аденокарциномы			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
40–50	14	7,7	11	6,2	0	0	25	13,9
51–60	28	15,4	38	20,9	1	0,5	67	36,8
61–70	31	17	37	20,3	1	0,5	69	37,8
71–80	6	3,3	13	7,1	0	0	19	10,4
>80	0	0	2	1	0	0	2	1
Всего	79	43,4	101	55,5	2	1	182	100

Таблица 2
Распределение выявленных при осмотре в режимах NBI, ZOOM образований по морфологическим данным и возрасту пациента

Возраст	Морфологический результат						Всего	
	Гиперпластический полип		Аденома		Аденома с фокусом высокодифференцированной аденокарциномы			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
40–50	3	4,9	2	2,6	0	0	5	7,5
51–60	8	9,5	15	19,4	0	0	23	28,9
61–70	7	9	32	41,6	0	0	39	50,6
71–80	2	2,6	7	9,1	0	0	9	11,7
>80	0	0	1	1,3	0	0	1	1,3
Всего	20	26	57	74	0	0	77	100

объемом биоптата. Выполнена повторная биопсия, в результате чего выявлена морфологическая картина гиперпластического полипа.

Диагностическая чувствительность, специфичность и точность теста для диагностики гиперпластических полипов повысилась и составила – 100, 98,8 и 99,2% соответственно (табл. 3).

Аденоматозные полипы при КЛЭМ характеризуются уменьшением количества бокаловидных клеток, появлением тубулярных и ворсинчатых структур. При этом отмечается утолщение эпителиальной выстилки, крипты удлиняются, деформируются и приобретают ланцетовидную форму, уменьшается количество бокаловидных клеток (клеток Гоблета).

При осмотре в режиме NBI + ZOOM + КЛЭМ был поставлен диагноз аденомы в 151 (58,3%) случае, который подтвержден гистологически (ИП). В 9 (3,5%) случаях по эндомикроскопической картине мы диагностировали аденомы, но гистологическое исследование это не подтвердило (ЛП).

Диагностическая чувствительность, специфичность и точность теста для диагностики аденом также более высокая и составила – 100, 91,7 и 96,5% соответственно (табл. 4).

По анатомическому типу из 259 выявленных образований на широком основании диагностировано 211 (81,5%), на узком основании – 4 (1,5%), на длинной ножке – 20 (7,7%), на короткой ножке – 9 (3,5%), стелющееся образование – 15 (5,8%).

В зависимости от размера образования делятся на мельчайшие (до 5 мм), мелкие (5–10 мм), средние (11–

25 мм), крупные (более 25 мм). В ходе работы верифицировано 145 (56%) мельчайших, 101 (39%) мелких, 11 (4,2%) средних и 2 (0,8%) крупных образования.

Мы проанализировали зависимость основания образования от его размера. Полученные результаты представлены в табл. 5.

Достоверно чаще в ходе мы выявляли образования мельчайшего и мелкого размера на широком основании. Это имеет важное прогностическое значение, так как именно эти образования чаще пропускаются при рутинном исследовании.

Немаловажное значение имеет локализация очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки. Распределение образований в зависимости от локализации у обследованных нами больных представлено в табл. 6.

Как видно из табл. 6, достоверно чаще выявленные образования локализовались в левых отделах ободочной кишки – 211 (81,5%).

Согласно международной гистологической классификации, доброкачественные новообразования (аденомы) подразделяются на тубулярные, тубулярно-ворсинчатые и ворсинчатые. Распределение аденом в зависимости от гистологического строения представлено в табл. 7.

Как показано в табл. 7, достоверно чаще встречаются тубулярные аденомы.

Также мы провели анализ степени дисплазии выявленных аденом в зависимости от размера, основания и возраста пациента. Результаты представлены в табл. 8–10.

Из данных, представленных в табл. 8, частота встречаемости аденом со слабой степенью дисплазии об-

Таблица 3
Результаты и диагностическая значимость КС с осмотром в режиме NBI + ZOOM + КЛЭМ гиперпластических полипов

Параметры	n = 259
Истинно положительный результат (ИП)	97 (37,5 ± 3,0%)
Ложноположительный результат (ЛП)	2 (0,8 ± 0,6%)
Ложноотрицательный результат (ЛО)	0 (0%)
Истинно отрицательный результат (ИО)	160 (61,8 ± 3,0%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	100%
Диагностическая специфичность	98,8%
Прогностическая ценность положительного результата	97,9%
Прогностическая ценность отрицательного результата	100%
Общая точность теста	99,2%

Таблица 4
Результаты и диагностическая значимость КС с осмотром в режиме NBI + ZOOM + КЛЭ при выявлении аденом

Параметры	n = 259
Истинно положительный результат (ИП)	151 (58,3 ± 3,1%)
Ложноположительный результат (ЛП)	9 (3,5 ± 1,1%)
Ложноотрицательный результат (ЛО)	0 (0%)
Истинно отрицательный результат (ИО)	99 (38,2 ± 3,0%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	100%
Диагностическая специфичность	91,7%
Прогностическая ценность положительного результата	94,4%
Прогностическая ценность отрицательного результата	100%
Общая точность теста	96,5%

Таблица 5
Распределение образований в зависимости от основания и размера

Основание	Размер, см								Всего	
	0,1–0,5		0,6–1,0		1,1–2,5		>2,5			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Широкое основание	139	53,6	72	27,9	0	0	0	0	211	81,5
Узкое основание	1	0,4	3	1,1	0	0	0	0	4	1,5
Короткая ножка	0	0	6	2,3	2	0,8	1	0,4	9	3,5
Длинная ножка	1	0,4	11	4,2	7	2,7	1	0,4	20	7,7
Стелющееся	4	1,6	9	3,5	2	0,8	0	0	15	5,8
Всего	145	56	101	39	11	4,2	2	0,8	259	100

Таблица 6

Распределение образований в зависимости от локализации

Локализация				Всего	
		абс.	%	абс.	%
Левая половина толстой кишки	Прямая кишка	59	22,8	211	81,5
	Сигмовидная кишка	35	13,5		
	Нисходящая ободочная	39	15,1		
	Селезеночный изгиб	5	2		
	Поперечная ободочная	73	28,1		
Правая половина толстой кишки	Восходящая ободочная	29	11,2	48	18,5
	Купол слепой кишки	19	7,3		
Всего		259	100	259	100

Таблица 7

Распределение доброкачественных новообразований согласно международной гистологической классификации

Гистологический тип аденомы	Абс.	%
Тубулярная	148	56,7
Тубулярно-ворсинчатая	8	3
Ворсинчатая	4	1,6
Всего	160	61,3

Таблица 8

Выявление аденом с разной степенью дисплазии в зависимости от возраста пациентов

Возраст	Степень дисплазии								Всего	
	Слабая		Умеренная		Тяжелая		С фокусом в/д аденокарциномы			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
40–50	6	3,8	7	4,3	0	0	0	0	13	8,1
51–60	28	17,4	22	14	3	1,8	1	0,6	54	33,8
61–70	38	23,8	29	18,1	2	1,3	1	0,6	70	43,8
71–80	12	7,5	8	5	0	0	0	0	20	12,5
>80	1	0,6	2	1,3	0	0	0	0	3	1,8
Всего	85	53,1	68	42,5	5	3,1	2	1,3	160	100

Таблица 9

Зависимость степени дисплазии от вида основания аденомы

Основание аденомы	Степень дисплазии								Всего	
	Слабая		Умеренная		Тяжелая		С фокусом в/д аденокарциномы			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Широкое	78	48,1	45	28,1	1	0,6	0	0	124	77,5
На ножке	5	3,1	19	12	4	2,5	2	1,2	30	18,8
Стелющееся	2	1,2	4	2,5	0	0	0	0	6	3,7
Всего	85	52,4	68	42,6	5	3,1	2	1,2	160	100

Таблица 10

Зависимость степени дисплазии желез эпителия от размера аденомы

Размер аденомы	Степень дисплазии								Всего	
	Слабая		Умеренная		Тяжелая		С фокусом в/д аденокарциномы			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мельчайшие, 0,1–0,5 см	58	36,3	26	16,2	0	0	0	0	84	52,5
Мелкие, 0,6–1,0 см	25	15,6	37	23,05	1	0,65	2	1,3	65	40,6
Средние, 1,1–2,5 см	2	1,3	4	2,4	3	1,9	0	0	9	5,6
Крупные более, 2,5 см	0	0	1	0,65	1	0,65	0	0	2	1,3
Всего	85	53,2	68	42,3	5	3,2	2	1,3	160	100

разований с возрастом возрастает. Так, в возрастной группе от 51 до 60 этот показатель составил 17,4%. В группе пациентов от 61 до 70 лет этот показатель составлял 23,8%, а в следующей возрастной группе от

71 до 80 лет – 7,5%. Данные относительно умеренной степени дисплазии составили в возрастной группе от 51 до 60 лет – 14%, в возрасте от 61 до 70 лет – 18,1%. Также отмечается выявление аденом с тяжелой степенью

дисплазии и фокусами аденокарциномы у пациентов в возрасте старше 60 лет.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с возрастом количество аденом с различной степенью дисплазии увеличивается, следовательно, растёт риск развития КРР.

Анализируя полученные данные, отметили, что у аденом на широком основании дисплазия различной степени выявляется чаще и составляет 77,5%.

Среди мельчайших аденом мы чаще встречали слабые и умеренные степени дисплазии в 36,3 и 16,2% случаев соответственно. При средних размерах аденомы тяжёлая степень дисплазии была выявлена в 1,9% случаев.

Заключение

Применение комбинированного эндоскопического метода исследования, включающего в себя колоноскопию, дополненную NBI, ZOOM и КЛЭМ, значительно повышают диагностическую ценность исследования.

Диагностическая чувствительность, специфичность и точность теста с использованием режимов NBI, ZOOM и КЛЭМ выявления гиперпластических полипов составила – 100, 98,8 и 99,2% соответственно. Диагностическая чувствительность, специфичность и точность теста для диагностики аденом составила 100, 91,7 и 96,5% соответственно.

Выявленные образования чаще выявляются в левых отделах ободочной кишки, при этом чаще встречаются тубулярные аденомы 56,7%. Чаще выявляются образования размером до 1 см на широком основании. Полученные данные свидетельствуют о том, что с возрастом количество аденом с различной степенью дисплазии увеличивается.

Литература

1. Агейкина Н.В., Дуванский В.А., Князев М.В. и др. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистологические и молекулярные особенности зубчатых поражений // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2014. – № 7 (107). – С. 4–12.
2. Дуванский В.А., Князев М.В., Краев Г.П., Осин В.Л. Эндоскопия в узком спектре и оптическая когерентная томография в диагностике толстокишечных неоплазий // Эндоскоп. хирургия. – 2013. – Т. 1. – С. 206.
3. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Надеждин А.С. и др. Новые методики эндоскопического скрининга предопухоловой патологии и

- колоректального рака и необходимые условия их эффективного применения в клинической практике // Клин. эндоскоп. – 2009. – № 3. – С. 7–13.
4. Кирьянов И.В. Диагностическая и лечебная колоноскопия: Дис. д. м. н. – М., 2003. – 200 с.
5. Князев М.В., Дуванский В.А. Эндоскопическая аутофлуоресценция в визуализации эпителиальных образований толстой кишки // Biomed. Photonics. – 2015. – № S1. – С. 60.
6. Пирогов С.С., Соколов В.В. и др. Конфокальная лазерная эндомикроскопия. Принцип и алгоритм выполнения при исследовании желудка // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2014. – Вып. 130 (3). – С. 18–24.
7. Ривкин В.Л., Кирьянов И.В., Никитин А.М., Лукин В.В. Полипы и полипоз толстой кишки // Медпрактика. – М., 2005. – 151 с.
8. Щербатов П.Л. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по конфокальной лазерной эндомикроскопии // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2012. – № 5. – С. 126–130.
9. Шулепова А.Г., Брехов Е.И., Завьялов М.О. и др. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике неоплазий желудка // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – № 5. – С. 24–30.
10. Шулепова А.Г., Завьялов М.О., Канарейцева Т.Д., Ульянов Д.Н. Комбинированные эндоскопические методы диагностики с использованием зондовой конфокальной эндомикроскопии в выявлении неоплазий желудка // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 8. – С. 9–15.
11. Buchner A.M., Gomez V., Heckman M.G. et al. The learning curve of *in vivo* probe-based confocal laser endomicroscopy for prediction of colorectal neoplasia // Gastrointest. Endosc. – 2011. – Vol. 73 (3). – P. 556–560.
12. Douvansky V.A., Kniazev M.V. Autofluorescent endoscopic diagnostics of epithelial neoplasms in the colon // J. of Gastroenterol. and Hepatol. – 2015. – Vol. 30 (Suppl. 4). – P. 211.
13. Buchner A.M. et al. Comparison of probe-based confocal laser endomicroscopy with virtual chromoendoscopy for classification of colon polyps // Gastroenterol. – 2010. – Vol. 138. – № 3. – P. 834–842.
14. Gomez V. et al. Interobserver agreement and accuracy among international experts with probe-based confocal laser endomicroscopy in predicting colorectal neoplasia // Endoscopy. – 2010. – Vol. 42. – № 9. – P. 286–291.
15. Kiesslich R., Burg J., Vieth M. et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer *in vivo* // Gastroenterol. – 2004. – Vol. 3. – P. 706–713.
16. Kniazev M.V., Douvansky V.A. Autofluorescence of the epithelial neoplasia in the stomach // J. of Gastroenterol. and Hepatol. – 2013. – Vol. 28. – № S3. – P. 718.
17. Wallace M.B., Ussui V.M. Confocal endomicroscopy of colorectal polyps. Gastroenterol // Res. & Practice. – 2012. – P. 6.

Поступила в редакцию 22.09.2016 г.

Для контактов: Шулепова Алла Григорьевна
E-mail: shuleshova@yandex.ru