

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Каушанская Светлана Юрьевна

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЫСОКОЧАСТОТНОГО
ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ТОЛСТОЙ КИШКИ**

3.1.9. Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Мануйлов Александр Михайлович

Краснодар, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА	10
1.1. Методы диагностики заболеваний толстой кишки	10
1.2. Эндоскопические методы диагностики	10
1.2.1. Диагностическая колоноскопия заболеваний толстой кишки	13
1.2.2. Хромоколоноскопия заболеваний толстой кишки.....	19
1.2.3. Флуоресцентная эндоскопия опухолей толстой кишки	22
1.3. Флуоресцентное свечение биоптатов новообразований толстой кишки.....	27
1.4. Морфологическое исследование слизистой толстой кишки	28
1.4.1. Цитологическое исследование биоптатов толстой кишки	28
1.4.2 Гистологическое исследование биоптатов толстой кишки	29
1.5. Эпидемиология новообразований толстого кишечника.	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Общие сведения о наблюдениях	36
2.2 Метод эндоскопической визуализации новообразований толстого кишечника.	38
2.3 Метод гистоморфологической визуализации новообразований толстой кишки.....	41
2.4. Метод визуализации биоптатов толстой кишки в высокочастотном электромагнитном поле.	43
2.5. Метод визуализации новообразований толстой кишки собаки в высокочастотном электромагнитном поле.....	46
2.6. Методика статистической обработки полученных результатов	48
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ.....	49
3.1 Сравнительная оценка диагностических методов исследования здорового участка слизистой толстой кишки.	49
3.2 Сравнительная оценка диагностических методов исследования предопухолевых новообразований толстой кишки.	56
3.3 Сравнительная оценка диагностических методов исследования малигнизированных полипов толстой кишки.	67
3.4. Сравнительная оценка диагностических методов исследования злокачественных новообразований толстой кишки.....	75
ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ СО СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКОЙ МЕТОДОВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ.....	80

ГЛАВА 5. ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У СОБАК В ВЫСОКОЧАСТОТНОМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОМ ПОЛЕ	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	113
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	127
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Среди всех заболеваний желудочно-кишечного тракта большая доля приходится на новообразования толстого кишечника (Кит О.И с соав., 2018, Олейникова Н.А, 2020). В большинстве случаев они носят доброкачественный характер: это гиперпластические полипы, аденомы слизистой толстой кишки, но в некоторых случаях несвоевременная диагностика может привести к перерождению доброкачественного процесса в злокачественный (Потехина Е.В., 2017).

Выявление доброкачественных новообразований на ранней стадии, проведение дифференциальной диагностики и планирования оптимального метода хирургического лечения позволяет добиться хороших отдаленных результатов. За последние годы отмечен значительный рост злокачественных новообразований колоректальной локализации как в России, так и за рубежом. При этом, отсутствие клинических проявлений заболевания на ранних стадиях, приводит к росту запущенности и смертности (Горский В.А. с соав., 2014; Кит О.И. с соав., 2016; Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2019; Arnold M., 2017). Однако эта группа онкологических заболеваний, которую возможно предупредить при раннем и своевременном выявлении (Woodall M., et all.2017) и определить различные варианты хирургических вмешательств (Павленко С.Г. с соав., 2015). Важное значение приобретает проведение скрининга, различных методов экспресс-диагностики новообразований (Десятов Е.Н., 2017; Пузанов Д.П., Половинкин В.В., с соав., 2018).

Из-за небольших размеров очага злокачественной трансформации трудно, а часто невозможно выявить во время обычного эндоскопического исследования опухоли (Кит О.И. с соав., 2019). Между тем, лечение в ранний период дает наилучшие результаты. Вот почему разработка общедоступного мало трудоемкого метода выявления очагов малигнизации небольших полипов и аденом толстого кишечника, является важной задачей современной хирургии, и будет способствовать повышению диагностической эффективности и,

следовательно, адекватному выбору способов лечения (Чиссов В.И., Давыдов М.И., 2017).

Одним из подходов разработки такого метода может явиться визуализация доброкачественных и злокачественных новообразований толстой кишки в высокочастотном электрическом поле.

Степень разработанности темы. С целью создания экспресс-метода диагностики новообразований толстой кишки при подозрении на злокачественный рост для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства при обследовании пациентов с новообразованиями толстой кишки проводилось дополнительное исследование биоптатов ворсинчатой опухоли, доброкачественных полипов, малигнизированных полипов, злокачественных опухолей, а также здоровых участков толстой кишки с использованием высокочастотного электромагнитного поля. Изучалась яркость и интенсивность свечения в высокочастотном электромагнитном поле, гистограммы свечения, определяли длину волн свечения.

Было установлено, что в высокочастотном электромагнитном поле наряду с краевым отмечалось внутреннее свечение биоптата, что указывало на злокачественный характер опухоли.

Цель исследования – разработка метода дифференциальной диагностики новообразований толстой кишки по визуализации в высокочастотном электромагнитном поле для улучшения результатов хирургического лечения.

Задачи исследования:

1) Разработать способ ранней диагностики новообразований толстой кишки с применением метода визуализации в высокочастотном электромагнитном поле.

2) Оценить возможности эндоскопического исследования опухолевидных образований толстой кишки с применением визуализации в высокочастотном электромагнитном поле в режиме реального времени у собак в эксперименте.

3) Разработать комбинированный метод диагностики: колоноскопия в режиме NBI + ZOOM в сочетании с исследованием в высокочастотном электромагнитном поле по оригинальной методике как скрининг-метод раннего

выявления доброкачественных и злокачественных новообразований на ранних стадиях для определения тактики хирургического лечения.

4) Оценить диагностическую значимость использования метода колоноскопии в режиме NBI + ZOOM в сочетании с методом свечения в электромагнитном поле и гистологическим исследованием при раннем выявлении новообразований толстой кишки.

5) Разработать практические рекомендации по применению комбинированного метода ранней дифференциальной диагностики новообразований толстой кишки в клинической практике.

Научная новизна результатов исследования. В настоящем исследовании впервые:

1) Разработан метод ранней диагностики новообразований толстой кишки с помощью визуализации в высокочастотном электромагнитном поле.

2) Разработан комбинированный метод ранней дифференциальной диагностики: колоноскопия в режиме NBI + ZOOM в сочетании с исследованием в высокочастотном электромагнитном поле по оригинальной методике как скрининг-метод раннего выявления доброкачественных и злокачественных новообразований на ранних стадиях для определения тактики хирургического лечения.

3) Установлена возможность дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований слизистой толстой кишки во время колоноскопии в высокочастотном электромагнитном поле у собак в эксперименте.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены новые факты, которые позволяют расширить знания о свечении опухолей толстой кишки в высокочастотном электромагнитном поле. Разработан метод ранней диагностики опухолевидных образований толстой кишки, который будет способствовать улучшению хирургического лечения за счет раннего выявления и удаления доброкачественных и злокачественных новообразований.

Методология и методы исследования. У пациентов с новообразованиями толстой кишки во время эндоскопии и операции проводилось дополнительное исследование биоптатов толстой кишки с использованием высокочастотного электромагнитного поля.

Визуализацию участков биоптатов в высокочастотном поле осуществляли сразу после взятия биоптата в течение 60 секунд. Свечение сканировалось, увеличивалось встроенным в сканер микроскопом, регистрировалось фото-телекамерой (24 кадров/сек; разрешающая способность 2048x1536) и через устройство оцифровки видеосигнала поступало в слот компьютера.

Изучали такие параметры, как яркость и интенсивность свечения в высокочастотном электромагнитном поле. Также изучали гистограммы свечения и определяли длину волн свечения. Это делали с целью апробации создания экспресс-метода диагностики новообразований толстой кишки, особенно при подозрении на злокачественный рост, для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства.

В экспериментальной части исследования у собак эндоскопически проводили свечение опухолей в высокочастотном электромагнитном поле с последующим взятием материала на гистологическое исследование. По результатам этого исследования был установлен окончательный диагноз и проводился соответствующий объем оперативного вмешательства.

Свечение опухолевидных образований толстой кишки у собак осуществляли по тем же параметрам, что и биоптатов из кишечника человека.

Полученные данные обрабатывались с использованием стандартных методов статистического анализа.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Изучение биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле позволяет проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований толстой кишки по различным типам их свечения.

2. Оптимальным методом диагностической и прогностической значимости

является комбинированный метод, включающий в себя: колоноскопию в режиме NBI+ZOOM, свечение в электромагнитном поле с последующим гистологическим исследованием.

3. Разработана технология применения метода оценки слизистой толстой кишки в реальном времени в высокочастотном электромагнитном поле при колоноскопии.

Степень достоверности исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала: первичной медицинской документацией (медицинские карты стационарного больного, информированное добровольное согласие), результатами обследования (общеклинические, лабораторные исследования, инструментальные исследования), формированием достаточного количества клинических ($n = 165$) и контрольных ($n = 40$) наблюдений у пациентов, проходивших лечение в условия ГБУЗ «Больнице скорой медицинской помощи» г. Краснодара, ГБУЗ «Клиническом онкологическом диспансере №1» и ГБУЗ «Краевой клинической больнице №2» г. Краснодара, картотеккой литературных источников.

Регистрация клинических данных, их статистическая обработка и графическое исполнение выполнены с использованием пакета программ «STATISTIKA 10,0 for Windows». Различия между сравниваемыми средними значениями оценивались с использованием величин стандартного отклонения и считались достоверными по критерию Стьюдента $p < 0,05$ и по критерию Фишера $p < 0,05$. Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием программ: Вначале определяли нормальность распределения вариант. Это позволяло использовать параметрические методы обработки. Вычисляли M – среднюю арифметическую, m – стандартную ошибку средней арифметической, SD – среднее квадратичное отклонение, определяли P – показатель достоверности различий. Вся статистическая обработка проводилась автоматически на компьютере.

Апробация результатов работы. Диссертационный материал апробирован на XI Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2007), XII Российском

онкологическом конгрессе (Москва, 2008), XIV Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2010), XXIII съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова (Воронеж, 2017).

Степень личного участия соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации. Соискатель участвовал в выборе темы исследования, определении ее цели, задач, объема и методов. Был выполнен аналитический обзор литературы, составлен дизайн исследования, осуществлен отбор больных в группы. Автором самостоятельно осуществлена визуализация биоптатов толстой кишки у 147 из 205 пациентов в высокочастотном электромагнитном поле и визуализация свечений опухолей толстой кишки у 8 собак. Выявлено внутреннее свечение злокачественных новообразований, получены и проанализированы гистограммы яркости свечения. Параметры свечения сопоставлены с данными колоноскопии и гистологического анализа. Диссертант лично участвовал в оформлении таблиц с первичными данными о пациентах и проводил их статистический анализ. Индивидуально подходил к написанию глав диссертации, принимал участие в коллективном написании статей в научные журналы.

Публикации и апробация работы. По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием методов исследования, четырех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, библиографии (125 источников, из них 44 на русском языке и 79 на иностранных языках). Работа содержит 10 таблиц, 59 рисунков.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

1.1. Методы диагностики заболеваний толстой кишки

Наряду с субъективными методами (анамнез, осмотр, пальпация) диагностика заболеваний предусматривает алгоритм объективных методов - на первых этапах неинвазивные методы исследования, использование онкомаркеров, ультразвукового, рентгенологического методов исследования, лабораторных анализов. Среди инвазивных методов особое внимание заслуживают эндоскопические методы исследования толстой кишки.

1.2. Эндоскопические методы диагностики

Эндоскопические методы диагностики и хирургического лечения используются при различных доброкачественных и злокачественных заболеваний кишечника (Gallinger ZR, Rumman A, Murthy SK. et al. 2017; Krugliak CN, Kinnucan JA, Rubin DT., 2017).

Особое место занимает колоректальный рак, который в течение многих десятилетий остается актуальной проблемой. Это связано как с ростом заболеваемости раком ободочной и прямой кишки, так и со сложностями лечения. Диагностика ранних форм колоректального рака и предопухолевой патологии слизистой оболочки толстой кишки является одной из наиболее актуальных проблем практической медицины (Нечипай А.М. с соав., 2016).

Почти у 80% больных колоректальным раком развивается как спорадическое заболевание, как правило, ему предшествуют аденоматозные полипы, являющиеся предиктором злокачественной трансформации. Считается, что новообразование почти никогда не появляется в здоровом организме; каждому типу рака предшествует «свое» предраковое заболевание, а процесс

перехода от нормальных клеток к сформированной опухоли имеет промежуточные этапы, которые можно диагностировать с помощью современных методов исследований (Абдулаев, М. А., Никольская Е.В., Цикоридзе М.Ю., 2016).

Учение о предраковых заболеваниях позволяет выделить группы повышенного риска возникновения злокачественного заболевания той или иной локализации и проводить углубленные систематические наблюдения за лицами этой группы. Злокачественная опухоль ободочной кишки в большинстве случаев развивается из аденом. Следовательно, своевременная эндоскопическая диагностика таких образований является эффективным методом профилактики колоректального рака (Yamamoto H. et al., 2019).

Выявление аденоматозных полипов является прескринингом злокачественного заболевания, а их удаление – средством предупреждения рака (Шулешова А.Г. с соав., 2016).

В России, несмотря на широкое применение современных методов осмотра толстой кишки, заболеваемость и смертность от колоректального рака остается высокой. Существенные причины - неосведомленность медицинских работников в расширившихся представлениях о толстокишечном канцерогенезе, отсутствие у специалистов достаточного опыта визуальной и морфологической диагностики зубчатых неоплазий, недостаточное понимание молекулярных, клинко-патологических, морфологических особенностей таких новообразований, отсутствие четких рекомендаций по наблюдению за пациентами с данной патологией (Нечипай А.М. с соав., 2016).

Особенно актуальным является выявление и хирургическое лечение раннего рака толстой кишки. Термин «ранний рак кишки» впервые был введен Японской ассоциацией по изучению колоректального рака и объединил в себе опухоли, при которых имеется инфильтрация слизистой оболочки или подслизистой основы кишки, без метастазирования в регионарные лимфоузлы. Как правило, такие образования имеют бессимптомный характер течения и чаще всего выявляются

случайно или при скрининге рака толстой кишки (Абдулаев М. А., Никольская Е.В., Цикоридзе М.Ю., 2016).

В последние десятилетия наблюдалось значительное улучшение онкологического исхода после хирургической операции на прямой кишке, главным образом благодаря принципу полного мезоректального иссечения и все большему использованию адъювантной и неoadъювантной терапии. Тем не менее, локальный рецидив после операции на прямой кишке остается проблемой, что имеет серьезные последствия для пациентов (Атрощенко А.О., Поздняков С.В., Данилов М.А., 2016).

Важную роль в распознавании ранних форм рака ободочной и прямой кишки играют профилактические осмотры, особенно с использованием эндоскопических методов. Раннее выявление колоректального рака может предотвратить прогрессирование рака и увеличить шансы на выживание. Благодаря эндоскопическому обследованию, удается выявить рак ободочной и прямой кишки у 1,2 — 15 %, а полипы — у 15 — 70 % обследованных (Siegel R.L, Miller K.D, Jemal A., 2016).

Для уменьшения количества смертей, связанных с раком, необходимо было разработать эффективные инструменты для раннего выявления диспластической или злокачественной неоплазии, чтобы можно было начать вмешательство, когда болезнь еще можно контролировать. Поскольку просветная поверхность толстой кишки является доступной тканью, эндоскопия белого света произвела революцию в способе оценки колоректального рака, что привело к значительному снижению заболеваемости и смертности от рака. Скрининговая колоноскопия с использованием освещения белым светом в настоящее время проводится для раннего выявления, чтобы выявить и удалить полипы и аденомы для предотвращения развития и прогрессирования рака (Vacchus CM, Dunfield L, Gorber SC, et al., 2016; Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al., 2017; B nard F, Barkun AN, Martel M et al., 2018). Тем не менее, некоторые злокачественные полипы имеют плоскую архитектуру и неравномерно распределены, что приводит к ограниченному обнаружению опухолей на ранней стадии у пациентов с

последовательностью аденома-карцинома. Способность отличить нормальную ткань от дисплазии полностью зависит от опыта эндоскопистов, поэтому препятствует этому эмпирическое решение о неясных поражениях, которые едва различимы невооруженным глазом (Fang JY, Zheng S, Jiang B et al., 2014; Day LW, Velayos F., 2015; Sang MunBae et al., 2019).

1.2.1. Диагностическая колоноскопия заболеваний толстой кишки

Наиболее информативным методом ранней диагностики доброкачественных и злокачественных образований толстой кишки является гибкая (на волоконной оптике) и жесткая ректороманоскопия, позволяющая обнаружить опухоль в нижних отделах толстой кишки, установить ее локализацию, протяженность, характер роста (экзо- и эндофитный), сделать прицельную биопсию для гистологического исследования. Вместо биоптата можно взять с поверхности опухоли мазки-отпечатки с помощью поролонового тампона для цитологического изучения на предметном стекле (совпадение диагноза в 95,6%) (Ивашкин В.Т., 2018).

В то же время ранний диагноз (в стадии Tis и T1N0M0) может быть установлен только при случайной ректороманоскопии в 2–3% у бессимптомных больных. Своевременную диагностику затрудняет длительный период скрытого или маскированного течения. Поэтому дополнительно используют гемокульт-тест (Hemoccult-test GreegerVeber), основанный на определении пероксидазной активности гемоглобина в фекалиях путем постановки пробы с гваяковой смолой и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале проводят с утилизированными антителами к глобину человеческого Hb (метод гемагглютинации). В отличие от гемокульт-теста этот метод не реагирует на присутствие нечеловеческой пероксидазы, содержащейся в овощах и фруктах, и поэтому не требует соблюдения диеты, что упрощает исследование. Это – скрининговые методы (Пузанов Д.П., Половинкин В.В., Пузанова И.А., 2018).

Несомненными достоинствами колоноскопии являются: прямая визуальная оценки распространения опухоли в просвете кишки; возможность выполнения

биопсии опухоли; большая чувствительность по сравнению с двойным контрастированием при выявлении небольших по размеру аденом; возможность удаления полипов. Одна из главных задач колоноскопии – выявление злокачественных новообразований на ранних стадиях, она является своевременным методом эндоскопической резекции для лечения поверхностных новообразований, таких как полипэктомия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки и эндоскопическая диссекция подслизистой оболочки теперь доступны в качестве минимально инвазивного лечебного лечения для многих пациентов с ранней стадией колоректального рака.

Диагностическая способность эндоскопии белого света для дифференциации полипов и малигнизированных полипов продемонстрировала низкую чувствительность (38% -76%) и переменную специфичность (66% - 97%). Поэтому для повышения точности диагностики перед лечением используют увеличительную эндоскопию высокой четкости с эндоскопией с улучшенным изображением, такой как узкополосная визуализация и визуализация синим светом, доступна для выбора наиболее подходящей стратегии лечения и определения линии эндоскопической резекции. Тем не менее, эти достижения в эндоскопии могут применяться только тогда, когда опухолевые поражения обнаружены на ранней стадии- (Yamamoto H. et al., 2019).

Так, используется система «narrow-band imaging» – система «воспроизведения изображения в узком диапазоне спектра» или узкоспектральная эндоскопия. В основе – разница в цвете объекта, которая зависит от диффузии света и его поглощения. Глубина проникновения света в слизистую оболочку органов желудочно-кишечного тракта зависит от длины световой волны: поверхностные слои проницаемы для волн синего диапазона, средние – для волн зеленого диапазона и глубокие – для волн красного диапазона. Основным веществом, поглощающим свет с пиковым значением в синей части спектра (415нм), является гемоглобин, что дает возможность четко визуализировать кровеносные сосуды при свете с данной длиной волны. Эти свойства тканей и света послужили основой для создания системы «narrow-band imaging», которая с

помощью оптических фильтров, встроенных внутрь источника света, сужает ширину спектра света, освещающего объект, и тем самым усиливает контрастность рисунка капилляров, что существенно дополняет возможности обычной эндоскопии (Разживина А.А. с соав., 2013; Потехина Е.В. с соавт, 2016; Yamamoto H. et al., 2019).

Одно из ведущих мест в уточняющей диагностике патологии толстой кишки занимает увеличительная или zoom-эндоскопия. Метод основан на изменении фокусного расстояния между линзами на дистальном конце аппарата. Благодаря цифровым технологиям получения изображения на экране монитора появляется картина увеличенного объекта без искажений и артефактов. Эндоскопы серии CF-Q160ZI/L (Olympus, Япония) позволяют получить изображение слизистой оболочки толстой кишки, увеличенное в 150 раз. Zoom-эндоскопия позволяет детально оценить строение эпителия, архитектонику слизистой, ее неоднородность и нерегулярность, появляющиеся при патологических процессах. Увеличительная эндоскопия позволяет различать минимальные изменения в типичном строении тканей и четко выявлять участки дисплазии или неопластические изменения. Высокие чувствительность и специфичность данного метода в выявлении участков дисплазии различной степени при полипах толстой кишки (93,8% и 64,6% соответственно) подтверждены в работе Потехина Е.В. с соав. (2017).

Прогресс в области развития оптики способствовал улучшению качества исследования структуры слизистой оболочки и морфологического анализа поверхностной сосудистой сети, изменяющейся при ангиогенезе опухоли. Цифровая обработка позволяет достигать более четкого изображения, сделанного видеоколоноскопом, давая возможность выявлять новообразования до 1 мм в диаметре (Шулешова А.Г. с соав., 2016).

В 2013 году корпорация Fujifilm выпустила синюю лазерную визуализацию. Синяя лазерная визуализация позволяет получать яркое и четкое изображение. Эти возможности могут привести к улучшению обнаружения полипов и более точной диагностики (Osawa, H., Yamamoto H., 2014). Яркость белого света

контролируется выходной мощностью лазера. Кроме того, свет с большей длиной волны, такой как лазер с длиной волны 450 ± 10 нм, меньше поглощается маленькими сосудами и достигает более глубоких слоев в ткани, тем самым изображая более крупные кровеносные сосуды в более глубоких слоях. (Yamamoto H. et al., 2019).

Синяя лазерная визуализацию способствует отделению аденомы от инвазивного рака. Увеличение синей визуализации лазерным источником может предсказать глубину инвазии колоректальных новообразований (Yoshida et al. 2014).

К началу XXI века широко применяются минимально инвазивные методы резекции. Поскольку минимально инвазивная эндоскопическая резекция может использоваться только для предраковых или ранних стадий злокачественных новообразований, раннее обнаружение является наиболее важным шагом для максимизации полезности последних достижений в методах эндоскопической резекции. Тем не менее, обнаружение небольших, плоских или блеклых повреждений остается трудным. Новые эндоскопические методы с улучшенным изображением облегчают распознавание небольших различий за счет усиления цветового контраста в ярком поле зрения (Shinozaki S, Hayashi Y, Lefor AK, Yamamoto H., 2016)

Связанное цветное изображение является уникальной эндоскопической техникой с улучшенным изображением, в которой используется новая технология освещения с использованием нескольких источников света, разработанная компанией Fujifilm (Токио, Япония). Связанное цветное изображение доступно как для лазерной эндоскопической системы (LASEREO), так и для светодиодной эндоскопической системы (ELUXEO). Связанное цветное изображение обладает потенциалом для увеличения частоты выявления аденом и раннего колоректального рака за счет усиления цветовых различий между слизистой оболочкой опухоли и окружающей нормальной слизистой оболочкой. Как и в случае ранее разработанных технологий, таких как узкополостная визуализация, визуализация синим цветом, связанное цветное изображение улучшает

изображение, используя предварительную обработку узкополосного излучения света с последующей обработкой сигнала после формирования изображения. На этапе последующей обработки полученные изображения разделяются на синий, зеленый и красный цвета, которые затем перераспределяются для усиления цветовой дифференциации в соответствующем балансе. Используя эту комбинацию цветов, красные и белые поражения становятся более красными и белыми в режиме связанного цветового изображения (Okada M, Sakamoto H, Takezawa T, et al., 2016).

По сравнению с визуализацией белого света, цветное изображение усиливает различия в оттенках красного цвета благодаря продвинутому шагам постобработки. Коррекция цвета, ограниченная красной областью, подчеркивает контраст красного цвета. Красный цвет приводит к особенно улучшенному обнаружению воспаления с точным определением границ (Fukuda H, Miura Y, Osawa H, et al., 2018).

Наиболее поразительной особенностью цветового изображения является его способность отображать цвет ранних опухолевых очагов в отличие от воспалительных изменений, которые имеют одинаковое «покраснение» при визуализации с помощью белого цвета. При использовании цветового изображения «покраснение» в зонах воспалительных изменений становится пурпурным, а опухолевые поражения остаются красными. Цветное изображение обеспечивает хороший цветовой контраст между опухолевыми поражениями и окружающей слизистой оболочкой, создавая яркое и естественное изображение, которое подходит для обнаружения плоских опухолевых поражений при отдаленном обзоре (Yamamoto H. et al., 2019).

Узкополостная визуализация и визуализация синим цветом очень полезны для исследования этих поражений, четко визуализируя их архитектуру и структуру сосудов. Однако эти технологии могут не подходить для скрининга эндоскопии с большого расстояния из-за недостаточной интенсивности света для обнаружения небольших или плоских поражений в толстой кишке с широкими просветами. Следовательно, эти узкополосные технологии вряд ли будут

использоваться с самого начала наблюдения без эндоскопии в белом свете. В отличие от этого, цветное изображение такое же яркое или даже более яркое, чем изображение в белом свете. Следовательно, цветное изображение можно использовать с самого начала наблюдения без необходимости применения эндоскопии в белом свете. Чтобы увеличить частоту обнаружения полипов цветное изображение следует использовать с самого начала, прежде чем обнаруживать подозрительные поражения с другими методами (Fujimoto D, Moriguchi N, Okamoto K, et al., 2018).

Узкоспектральная визуализация (NBI), разработанная компанией Olympus, — это оптическая технология, предназначенная для применения в различных направлениях медицины и позволяющая визуализировать мельчайшие структуры сосудов и слизистой оболочки. Для максимального повышения контрастности в технологии NBI используются только такие значения длины волны, которые поглощает гемоглобин. Ряд исследований подчеркнул клиническую ценность технологии NBI, особенно с точки зрения обнаружения рака и характеристики подозрительных участков слизистой оболочки. Изображения капилляров менее размыты, чем при проведении эндоскопии с использованием белого света, что снижает риск не заметить поражение. Клинические и практические преимущества технологии NBI являются более высокая результативность лечения благодаря раннему выявлению рака и изменений слизистых оболочек, а также описание характеристик тканей в условиях *in situ* становится возможным во время проведения колоноскопии. Во время исследования подготовка не требуется — технология активируется нажатием кнопки, без дополнительных затрат.

Оптическая диагностика полипов минимального и малого размеров в условиях *in-situ* с помощью технологии NBI обеспечивает точные результаты и может уменьшить необходимость выполнения биопсий, таким образом снижая затраты на патологоанатомические исследования.

В ходе мета-анализа, проведенного McGill и соавторами было проанализировано 28 исследований диагностических возможностей колоноскопии с технологией NBI в реальном времени. Было обнаружено, что эндоскопическая

диагностика колоректальных полипов в реальном времени с использованием технологии NBI является высокоточной, при этом площадь под кривой ошибок превышает 0,90. Достоверные прогнозы обеспечивают больше 90% чувствительности и отрицательного предсказательного значения для аденоматозной опухоли. Кроме того, интервальные прогнозы наблюдения, основанные на оптической диагностике, полностью соответствовали патологиям у более чем 90% пациентов. Авторы сделали вывод, что модификация NBI для оптической диагностики колоректальных полипов, особенно для установления достоверных прогнозов, может сделать колоноскопию менее затратной и более эффективной благодаря потенциальному снижению необходимости в патологоанатомических исследованиях (McGill et al., 2013). Hewett и соавторами разработали простой инструмент для оценки гистологии колоректальных полипов: международная классификация колоректальной эндоскопии с технологией NBI (NBI International Colorectal Endoscopic (NICE) Classification). Проведенное ими рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование, не только предоставляло простой инструмент для оценки колоректальных полипов в реальном времени с поддержкой технологии NBI но и продемонстрировало, что применение данной классификационной схемы является достаточно точным, чтобы рассматривать возможность применения стратегии резекции и утилизации, которая является перспективной практикой для сокращения расходов на патологические исследования (David G Hewett et al., 2012).

1.2.2. Хромоколоноскопия заболеваний толстой кишки

Обнаружение ранних злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта может быть сложной задачей при эндоскопии белого света, особенно если поражения могут быть тонкими и незаметными. С появлением технологий электронной хромоэндоскопии пораженные участки, которые уже были обнаружены, могут быть быстро и «удобно» охарактеризованы. (Mohammed N, Kant P, Abid F, et al., 2015; Uraoka T, Oka S, Ichihara S, et al., 2018). В тщательно

отобранных ситуациях хромоэндоскопия все еще может быть полезным дополнением к эндоскопии белого света в повседневной клинической практике (Repici A, Ciscato C, Wallace M, et al., 2018; Feuerstein JD, Rakowsky S, Sattler L, et al., 2019; Singh R. et al., 2020).

Хотя хромоэндоскопия может быть заменена виртуальной хромоэндоскопией с похожими результатами, в некоторых конкретных случаях литература по-прежнему показывает преимущества использования красителей (Kheir AO, Soetikno R, Kaltenbach T., 2016; Repici A, Ciscato C, Wallace M, et al., 2018; Di Stefano AFD, Radicioni MM, Vaccani A, et al., 2018; Cellier C, Perrod G, Colas C, et al., 2019).

Существует три типа красителей. Поглощающие определенными клетками и дающие четкие детали клеточной поверхности. К ним относят раствор Люголя, который может быть использован для определения плоскоклеточной дисплазии. Метиленовый синий и кристаллический фиолетовый. Они были использованы для выявления метаплазии кишечника и колоректальной дисплазии. Уксусная кислота, используемая для выявления диспластических поражений также относится к этим красителям (Kheir AO, Soetikno R, Kaltenbach T., 2016). Хромоэндоскопия с помощью красителя с использованием кристаллического фиолетового полезна, чтобы подчеркнуть характер ямок слизистой оболочки толстой кишки и предсказать гистологию. Кристаллический фиолетовый является абсорбирующим красителем, который окрашивает эпителиальные клетки в слизистых оболочках толстой кишки, делая яму белой после окрашивания. Обычно используется в концентрации 0,05%. После распыления на слизистую оболочку толстой кишки окрашивание занимает от 2 до 3 минут. Увеличенная хромоэндоскопия с кристаллическим фиолетовым может помочь в выявлении инвазивного рака. Комбинация виртуальных и основанных на красителях методов хромоэндоскопии очень эффективна для дифференциации раковых опухолей подслизистой и поверхностной слизистой от глубоких подслизистых (Lee H.H., Lee B.I., 2018).

Неабсорбирующие или контрастные красители включают индигокармин, где при нанесении они просачиваются между бороздками и щелями, обеспечивая общую детализацию контура поверхности слизистой оболочки.

Индигокармин хромоэндоскопия - это метод распыления синего красителя, используемый для улучшения обнаружения опухолевых очагов путем повышения контрастности рельефных и углубленных областей, таких как рисунки ямок. Было показано, что значительно увеличить частоту обнаружения аденомы (Cellier C., Perrod G., Colas C., et al., 2019). Индигокармин используется во всем желудочно-кишечном тракте при различных диспластических поражениях.

Кроме того, используется красный конго и красный фенол. Краситель подвергается химическим реакциям со специфическими клеточными компонентами и вызывает изменение цвета. Они не часто встречаются в эндоскопии (Kheir AO, Soetikno R., Kaltenbach T., 2016).

Хромоэндоскопия издавна распространялась как метод, улучшающий прогнозирование гистологии полипов. Feuerstein JD, Rakowsky S., Sattler L., et al. (2019) был проведен мета-анализ хромоэндоскопии на основе красителя в сравнении со стандартной эндоскопией белого света у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника при повышенном риске рака толстой кишки. Анализ показал, что у 17% (84/496) пациентов отмечалась дисплазия с использованием хромоэндоскопии по сравнению с 11% (55/496) с эндоскопией белого света. Таким образом, метаанализ демонстрирует преимущества хромоэндоскопии по сравнению со стандартной эндоскопией белого света.

Navin Paul провел наблюдения (2017) на пациентах с воспалительным заболеванием кишечника в период с июля 2015 года по август 2016 год для наблюдения за колоректальным раком проходили хромоэндоскопию с использованием эндоскопии белого света высокого разрешения одним эндоскопистом в общинной больнице на 580 коек. У всех пациентов использовались колоноскопы серии Olympus 190. Для хромоэндоскопии использовали раствор 10 мл 0,8% индигокармина в 250 мл физиологического раствора. Полипы были обнаружены в 74% процедур, из которых 61% имели

аденоматозные полипы. Всего был удален 51 полип, из которых 34 были клинически значимыми повреждениями (18 канальцевых аденом; 7 зубчатых аденом; 9 крупных гиперпластических полипов). Эндоскопическая резекция слизистой оболочки была выполнена для 3 полипов у 2 пациентов (2 трубчатых аденомы; одна зубчатая аденома).

Хромозэндоскопия с эндоскопией белого света высокой четкости имела высокую частоту выявления дисплазии у пациентов, находящихся под наблюдением рака толстой кишки. Тем не менее, более длительные процедуры могут сдерживать его широкое использование.

С годами ее внедрение и внедрение «виртуальной» или электронной хромозэндоскопии сделало хромозэндоскопию на основе красителей менее актуальной в повседневной клинической практике. Виртуальная хромозэндоскопия технически менее громоздка, проще в применении и экономит время. Тем не менее, хромозэндоскопия по-прежнему играет важную роль в нескольких условиях (dos Santos CE, Lim JC, Lopes CV, et al., 2010). Хотя хромозэндоскопия может быть заменена виртуальной хромозэндоскопией с похожими результатами в некоторых конкретных случаях, литература по-прежнему показывает преимущества использования красителей (Feuerstein JD, Rakowsky S, Sattler L, et al., 2019).

1.2.3. Флуоресцентная эндоскопия опухолей толстой кишки

Феномен флюоресценции и фосфоресценции основывается на поглощении фотонов света субстратом, с последующим их испусканием при большей длине волны. Флуоресцентный маркер — это обычно химическое соединение, или фотосенсибилизатор, который создан специально для того, чтобы избирательно накопиться в опухолевой ткани. После того как начинает производиться возбуждение маркера с помощью светового излучения определенной длины волны, он начинает светиться, выявляя при этом зоны поражения. На этом именно и основан принцип флюоресцентной диагностики (Альмяшев Г. Г. с соав., 2015; Tjalma J, Garcia-Allende PB, Hartmans E. et al., 2016).

Разработка диагностических инструментов в местах оказания медицинской помощи, которые предлагают дополнительную информацию с достаточной чувствительностью и специфичностью для раннего выявления рака, имеет решающее значение для эффективного раннего выявления и раннего вмешательства (Kim S.Y, Myung S.J., 2013; Verdoes M, Oresic Bender K, Segal E, et al., 2013).

Флюоресцентная диагностика при злокачественных новообразованиях началась в 1977 году (Dougherty T.J et al, 1978).

С этой целью флуоресцентная эндоскопия обладает потенциалом для чувствительных молекулярных анализов благодаря использованию флуоресцентных молекулярных зондов, которые специфичны для диспластических или злокачественных тканей (Gounaris E, Martin J, Ishihara Y, et al., 2013; Oh G, Yoo SW, Jung Y, et al., 2014; Fujii T, Kamiya M, Urano Y., 2014).

Для эффективного обнаружения таких функциональных датчиков, необходимо разработать шкалу от макро- до микроскопических уровней, совместимых с клиническими эндоскопами. Эффективные оптические инструменты с широким спектром возможностей будут способствовать обнаружению рака и могут существенно повлиять на выживаемость пациентов. Был описан ряд инструментов, которые позволяют молекулярно выявлять рак толстой кишки (Miller SJ, Lee CM, Joshi BP, Gaustad A, Seibel EJ, Wang T.D., 2012; Liu Z, Miller SJ, Joshi BP, Wang T.D., 2013).

Фиброскопы особенно хорошо подходят для флуоресцентной визуализации, поскольку они могут позволить использовать чрезвычайно чувствительные детекторы, такие как усиленные или умножающие электроны камеры, и могут обнаруживать слабые флуоресцентные сигналы через рабочие каналы существующих клинических эндоскопов. Кроме того, при использовании в сочетании с целевыми молекулярными зондами разрешение фиброскопа является менее запредельным и может выявить наличие флуоресцентных сигналов, а не полагаться на морфологические детали с высоким разрешением, и может быть достаточным для проведения дальнейшего осмотра с более высокими устройства

разрешения, которые имеют меньшие поля зрения, или для направления биопсии. Флуоресцентные фиброскопы могли бы использоваться для раннего обнаружения, управляемой микроскопии и биопсии с визуальным контролем (Steven Sensarn et al., 2016; Weele ter E.J et al., 2016).

Флуоресцентная эндоскопия может играть важную роль, потому что несколько нацеленных на опухоль молекулярных зондов, таких как пептиды, антитела, активированные зонды и наночастицы, могут быть конъюгированы с флуоресцентными красителями и локализованы с использованием флуоресцентного эндоскопа (Steven Sensarn et al., 2016; Harlaar NJ, Koller M, de Jongh SJ. et al., 2016).

Потенциальное использование флуоресцентных агентов было продемонстрировано для визуализации молекулярных изменений, специфичных для колоректального рака и, как следствие, для обозначения различимой области (Yamada M., 2015). Множество зондов обеспечивают специфическое нацеливание и верификацию связанных с раком клеточных изменений, а также дают надежную гарантию для диагностики рака.

Флуоресцентные сигналы каждого нацеливающего зонда обычно измеряются и анализируются мультиспектральными устройствами визуализации, и системой эндоскопии (Yamada M. et al., 2015; Burggraaf J. et al., 2015). Однако традиционные системы визуализации страдают от ограниченной чувствительности к флуоресцентному спектральному перекрытию и деконволюции (Zhou, L.W.S., 2009).

Флуоресценция может использоваться как за счет введения экзогенных флуоресцентных агентов, так и в виде автофлуоресценции.

Имеется ряд литературных обзоров исследований, посвященных флуоресцентной эндоскопии в сочетании с местным применением флуоресцентных веществ, таких как порфирин, тетрациклин или флуоресцеин с середины 20-го века не смогли выявить диагностическую ценность. Низкая тканеспецифичность и технологический дефицит привели к невозможности обнаружить слабую интенсивность флуоресценции. Тем не менее, перспективное

исследование Mayinger et al. (2008) о частоте выявления опухолевых поражений толстой кишки с помощью фотодинамической диагностики с использованием флуоресцентной эндоскопии (13902 PIKS; KARL STORZ, Туттлинген, Германия) с местным применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA), предшественника порфирина, и гексаминолулинат, производное 5-ALA, обнаружили, что оба применяемых флуорофора имеют сродство к опухолевым тканям. В их исследовании, флуоресцентная эндоскопия обнаружила на 28% больше опухолевых поражений, чем эндоскопия белого света.

Показано, что чувствительность и специфичность индуцированной лазером локальной флуоресцентной биоспектроскопии в дифференциальной диагностике аденоматозных и гиперпластических полипов толстой кишки составляет 100% и 94%. Аденомы толстой кишки при индуцированной лазером локальной флуоресцентной биоспектроскопии отличаются от окружающих тканей в 97% всех случаев (McCallum A.L, 2008; Rabinsky EF, Joshi BP, Pant A. et al., 2016; Joshi BP, Dai Z, Gao Z. et al., 2016).

Автофлуоресценция обнаруживает прижизненные флуоресцентные вещества без введения экзогенных флуоресцентных агентов. Впервые разработанная как автофлуоресцентный бронхоскоп (индуцированная светом флуоресцентная эндоскопия: LIFE, Xillix Technologies, Британская Колумбия, Канада), технология была впоследствии применена к желудочно-кишечной эндоскопии (LIFE-GI) (Aihara H. et al., 2012). Эта система использует аналоговое оборудование на основе волоконно-оптического эндоскопа и отображает соотношение интенсивностей автофлуоресценции зеленого и красного в виде сложного цвета.

В ходе эндоскопических исследований изучались различия в спектрах аутофлуоресценции нормальной слизистой, гиперпластических и аденоматозных полипов толстой кишки (Prossi R., Gahlen J., 2002; Matsuda T. et al., 2008) при возбуждении в ультрафиолетовом диапазоне. Результаты спектральных исследований сопоставляли с данными морфологических анализов. Было показано, что различия в форме спектров аутофлуоресценции позволяют

дифференцировать гиперпластические и аденоматозные полипы, при этом чувствительность и специфичность разработанной методики при идентификации аденоматозных полипов составила 86 и 80% соответственно. Отмечена высокая специфичность (90-2%) и чувствительность (90-91%) аутофлюоресцентного детектирования диспластических изменений слизистой толстой кишки на длинах волн 400-700 нм. Диагностически значимые различия в интенсивности и форме спектров аутофлюоресценции внешне здоровой слизистой оболочки, аденом и рака толстой кишки были показаны многими авторами (Альмяшев Г.Г. с соав., 2015).

Система аутофлюоресцентной визуализации от Olympus (система AFI) является новейшей системой аутофлюоресценции и оснащена возможностями видеоэндоскопа высокого разрешения (CF-FH260AZI). Основываясь на преимуществе аутофлюоресценции, заключающегося в том, что колоректальные поражения отображаются фиолетовым цветом, который напоминает «красный флаг» на окружающей нормальной слизистой оболочке колоректального канала, показанный зеленым, несколько рандомизированных клинических исследований были сосредоточены на диагностической полезности аутофлюоресценции при скрининге с помощью колоноскопии. В рандомизированном контролируемом исследовании с использованием аутофлюоресценции и белого света была проведена у 167 пациентов в правой ободочной кишке. Среди всех обнаруженных полипов число опухолевых поражений, выявленных с помощью колоноскопии с аутофлюоресценцией и в белом свете, составило 92 и 69 соответственно. Это указывало на то, что эндоскопия в белом свете пропустил значительно больше опухолевых поражений по сравнению с аутофлюоресценцией (Ramsoekh D, Haringsma J, Poley J. W. et al., 2010).

Хотя раннее выявление и удаление колоректальных аденом считается наиболее эффективным способом предотвращения прогрессирования колоректального рака (Ramsoekh D, Haringsma J, Poley J. W. et al., 2010), влияние этих сообщенных более высоких показателей выявления аденом с помощью аутофлюоресценции на скрининг рака толстой кишки все еще неясно из-за

относительно небольшого количества исследуемых групп населения (Aihara H, Tajiri H, Suzuki T., 2012).

Основной проблемой флуоресцентной диагностики остаются: 1) непосредственная доставка флуоресцентного сенсбилизатора в очаг опухолевого поражения; 2) создание в нем максимальной концентрации (градиент опухоль/нормальная слизистая) — «селективность»; 3) снижение фототоксичности флуоресцентного сенсбилизатора для здоровых тканей за пределами опухолевого очага. Преимущества флуоресцентной диагностики: 1) отсутствие перекрестной резистентности и возможное применение нескольких курсов лечения; 2) низкая острая, «темновая» и кумулятивная токсичность (гематологическая, желудочно-кишечная и др.); 3) новые возможности для комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований; 4) возможность амбулаторного обследования и лечения (Aihara H, Tajiri H, Suzuki T., 2012).

1.3. Флуоресцентное свечение биоптатов новообразований толстой кишки

Наряду с эндоскопией флуоресценция для диагностики опухолей используется на биоптатах гистологическое флуоресцентное картирование и флуоресцентной микроскопии.

По данным исследования Hartmans E. et al. (2018) были проанализированы 49 аденом толстой кишки и 24 биопсии нормальной ткани. Из 49 аденом толстой кишки 48 содержали дисплазию низкой степени тяжести, а одна – дисплазию высокой степени тяжести. В пределах аденомы, трассер был в основном локализован в диспластических областях по сравнению с нормальной тканью. Флуоресценция была локализована между аденоматозными криптами внутри стромальной ткани. Нормальная колоректальная ткань в срезах аденом и в нормальной биопсии слизистой оболочки показала незначительную флуоресценцию.

1.4. Морфологическое исследование слизистой толстой кишки

Морфологическое исследование слизистой является решающим методом диагностики основных нозологических форм поражения кишечника. Прижизненное патоморфологическое изучение измененных тканей толстой кишки позволяет решить многие взаимосвязанные клинические вопросы. Прежде всего, этот метод важен для распознавания природы новообразований. Микроскопическое подтверждение диагноза рака необходимо, чтобы избежать неоправданных операций при заболеваниях воспалительного характера и доброкачественных опухолях. При гистологическом исследовании опухолевой ткани определяют ее структуру и степень дифференцировки клеточных элементов, что укрепляет позиции врача в диагностике и позволяет правильно выбрать объем оперативного вмешательства. Метод способен оказать врачу помощь при распознавании воспалительных и функциональных заболеваний кишки. При воспалительных заболеваниях толстой кишки биопсия дает возможность объективно оценить степень выраженности патологического процесса в стенке кишки и контролировать эффективность проводимой терапии. (Нечипай А.М. с соав., 2016).

1.4.1. Цитологическое исследование биоптатов толстой кишки

Цитологическое исследование отделяемого с внутренней поверхности кишки по своей информативности уступает гистологическому методу, но в колопроктологии способ приобретает особую ценность, если невозможно выполнить биопсию. С целью быстрого уточнения злокачественного поражения цитодиагностика может оказать неоценимую помощь. Забор материала для цитодиагностики обычно производят через ректороманоскоп. Небольшим марлевым или поролоновым шариком на длинном инструменте, введенном в просвет кишки через тубус аппарата, берут отделяемое и переносят его на обезжиренное предметное стекло для последующего изучения (Никитина Л.Н., Шабалова И.П., Касоян К.Т., Джангирова Т.В., 2012; Мяделец О.Д., 2014).

1.4.2 Гистологическое исследование биоптатов толстой кишки

Биопсия толстой кишки дает возможность провести гистоморфологическое исследование. Есть два способа получения фрагментов слизистой кишки - с помощью слепой аспирационной биопсии и прицельной биопсии, осуществляемой во время эндоскопии. Показания для обоих видов биопсии различные - слепая применяется при подозрении на диффузные поражения кишки, прицельная может проводиться и в этих ситуациях, но особенно при подозрении на опухоль. Забор тканей для микроскопии из дистальных отделов толстой кишки обычно производят при выполнении ректороманоскопии. Биопсию осуществляют различными инструментами, составляющими эндоскопический колопроктологический набор. В ряде случаев важно получить ткань на границе поражения. В современной медицине используются два способа проведения гистологического исследования: (Щаева С.Н., Нарезкин Д.В., Соловьев В.И., 2016). При обычном способе полученный биоптат обрабатывают фиксирующим веществом, Полученный кусочек ткани фиксируют в 10% растворе нейтрального формалина, который не дает ему распадаться под воздействием ферментов, и уплотняют, заливая парафином. Затем полученный препарат нарезают микротомом на «ломтики» толщиной не более 8 мкм и окрашивают. окрашивают обычно гематоксилином и эозином. После этого препарат изучают при помощи микроскопа и выносят заключение. Обычно результаты готовы через 7–10 дней. Дольше всего приходится ждать результатов обследования биоптата костной ткани - около 2 недель. Однако иногда результаты гистологического исследования нужны врачу немедленно, в течение часа — например, при проведении операции, когда встает вопрос о немедленном удалении или сохранении органа. В этом случае применяется ускоренная методика гистологического исследования, при которой биоптат замораживают, режут микротомом и сразу проводят микроскопию. Исследование занимает всего час (Гаджиев А.Р. с соав., 2012; Щербаков И.Т. с соав., 2013)

Среди применяемых подходов можно выделить следующие методы микроскопии:

- Световая — просвечивание в видимой части спектра.
- Фазово-контрастная, позволяющая изучать клетки без окрашивания.

Разновидностью этого метода является темнопольная микроскопия, дающая негативное изображение.

•Интерференционная микроскопия, которая дает возможность определять концентрацию вещества в клетке и проводить количественные морфологические измерения.

•Поляризационная, позволяющая определять характер расположения молекул в клетке.

•Люминесцентная (флуоресцентная), при которой клетки окрашиваются специальными красителями, заставляющими их светиться во флуоресцентном освещении.

•Ультрафиолетовая — просвечивание в ультрафиолетовой части спектра.

•Электронная, при которой для просвечивания используется не свет, а направленный пучок электронов.

•Радиоавтография — исследование, предполагающее использование изотопных меток, позволяет оценить скорость обменных процессов в клетке.

•Цитоспектрофотометрия — изучение химического состава клетки (Лысиков Ю.А., Красавин А.В., 2013).

Согласно Международной гистологической классификации (2010) опухоли толстой кишки делятся на доброкачественные (тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, тубулярно-ворсинчатая аденома, аденоматозный полип), дисплазию, связанную с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени, железистая интраэпителиальная неоплазия низкой степени) рак (аденокарцинома слизистая аденокарцинома, перстневидноклеточный рак, мелкоклеточный рак, плоскоклеточный рак, аденоплоскоклеточный рак, медуллярный рак, недифференцированный рак) (Клинические рекомендации. Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела МКБ 10: C18/C19, 2020).

1.5. Эпидемиология новообразований толстого кишечника.

Доброкачественные и злокачественные опухоли являются самыми распространенными заболеваниями толстой кишки с тенденцией к росту числа таких больных (Ривкин В.Л., 2018). В России частота выявления полипов и ворсинчатых опухолей прямой кишки составляет 10–15% среди всех проктологических заболеваний и рака прямой кишки — 45% из числа всех новообразований кишки. Большинство аденокарцином прямой кишки возникает в аденоматозных полипах и ворсинчатых опухолях. Аденомы толстой кишки встречаются у 50% 50–60-летних мужчин и у 40% женщин того же возраста, в половине случаев местом локализации является прямая кишка (Кит О.И. с соав., 2015). В 10,6% удаленных аденом прямой кишки при послеоперационном патоморфологическом исследовании обнаруживаются очаги малигнизации. Ворсинчатые опухоли составляют 8,2–38,4% от числа аденом толстой кишки, при этом малигнизированными оказываются 27% из них. Отличительной особенностью ворсинчатых опухолей является высокая способность к рецидивированию (25–44,3%) (Мансуров Ю.В., 2010). Очевидно, что своевременное удаление аденом и ворсинчатых опухолей может снизить риск развития злокачественных новообразований толстой кишки (Meghan G. Lubner et al., 2018).

Лечение аденом осуществляется в основном путем эндоскопической электроэксцизии через колоноскоп, являющейся высокоэффективным и малотравматичным методом. Его преимущества — небольшое число осложнений, хорошие функциональные результаты, возможность выполнения в амбулаторном режиме (Кит О.И. с соав., 2015).

Эпидемиология злокачественных новообразований ободочной кишки представлена в обзорах Л.Н. Лебедевой с соавторами (2016), Rawla P., Sunkara T., Barsouk A. (2019). Показано, что злокачественные опухоли толстой кишки является четвертым наиболее распространенным раком в мире, в то время как злокачественные новообразования прямой кишки является восьмым по частоте. Вместе с тем колоректальный рак является третьей, наиболее часто

диагностируемой формой рака в мире, составляющей 11% всех диагнозов рака. В мире в 2018 году диагностировано около 1096000 новых случаев злокачественных новообразований толстой кишки и около 704 000 новых случаев рака прямой кишки. Вместе они составляют 1,8 миллиона новых случаев колоректального рака.

Колоректальный рак является наиболее диагностируемым раком среди мужчин в 10 из 191 страны мира. Ни в одной стране колоректальный рак не является наиболее диагностируемым раком среди женщин (Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al., 2018).

Колоректальный рак в 3-4 раза чаще встречается в развитых, чем в развивающихся странах. Развитые страны подвергаются наибольшему риску рака толстой и прямой кишки. Что касается рака толстой кишки, то в Южной Европе, Австралии, Новой Зеландии и Северной Европе наиболее высока заболеваемость. Для рака прямой кишки, это регионы - Восточная Европа, Австралия, Новая Зеландия и Восточная Азия. Северная Америка также имеет одни из самых высоких показателей заболеваемости раком. Страна с самой высокой заболеваемостью колоректального рака на 100,00 населения - это Венгрия (70,6) среди мужчин и Норвегия (29,3) среди женщин. Между тем, во всех регионах Африки, а также в Южной Азии самые низкие показатели заболеваемости раком у обоих полов (Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al., 2018).

Заболеваемость злокачественными новообразованиями ободочной кишки у лиц обоих полов в России составляет 20 случаев на 100 000 населения. За последние 20 лет эта опухоль переместилась в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации с шестого на третье место, после рака лёгкого (26,5%) и желудка (14,2%). Мужчины заболевают раком ободочной кишки в 1.5 раза реже, чем женщины (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г. В., 2014; Лебедева Л.Н. с соав., 2016; Алиев Ф.Ш. с соав., 2016).

Возраст является главным фактором риска злокачественных новообразований ободочной кишки. Заболеваемость раком ободочной кишки у

населения старше 50 лет в 15 раз выше, чем в возрасте 20-49 лет (Лебедева Л.Н. с соав., 2016).

Злокачественные новообразования ободочной кишки диагностируется в левой части кишечника чаще, чем в правой (Лебедева Л.Н. с соав., 2016).

Большинство, до 90%, случаев злокачественных новообразований толстой кишки, составляют аденокарциномы, происходящие в основном из аденоматозных полипов (аденом) (Mogoanta et al., 2014).

Имеются убедительные и непротиворечивые доказательства того, что употребление красного и обработанного мяса увеличивает риск развития рака кишечника (Лебедева Л.Н. с соав., 2016).

Колоректальный рак является вторым наиболее смертоносным раком в мире, по оценкам, около 881 000 смертей в 2018 году. Рак толстой кишки является пятым наиболее смертоносным раком - 551 000 смертей в 2018 году, что составляет 5,8% всех случаев смерти от рака. Между тем, рак прямой кишки является 10-м наиболее смертоносным - 310 000 смертей, что составляет 3,2% всех случаев смерти от рака. Совокупный риск смерти от рака толстой кишки в возрасте до 74 лет составляет 0,66% среди мужчин и 0,44% среди женщин. Такой же риск развития рака прямой кишки составляет 0,46% среди мужчин и 0,26% среди женщин (Prashanth Rawla, Tagore Sunkara, and Adam Barsouk, 2019).

Колоректальный рак является самым смертоносным раком среди мужчин в трех странах и самым смертоносным среди женщин в пяти. У мужчин в эти страны входят Саудовская Аравия, Оман и ОАЭ (во всех из них колоректальный рак является наиболее распространенным раком). У женщин этими странами являются Алжир, Беларусь, Япония, Испания и Португалия (Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al., 2018). Страной с самым высоким уровнем смертности от колоректального рака на 100,00 населения является Венгрия (31,2) среди мужчин и (14,8) среди женщин. Смертность от колоректального рака варьируется в зависимости от уровня развития страны, но в меньшей степени, чем заболеваемость (разница в 2–3 раза между низким и высоким уровнями). Стандартизированная по возрасту смертность среди мужчин в странах с высоким

уровнем составляет 12,8 на 100 000 человек, а в странах с низким уровнем - 5,7 на 100 000 человек. Эти же показатели составляют 8,5 и 3,8 среди женщин (Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al., 2018).

Предполагается, что рост смертности является продуктом изменений окружающей среды, таких как более сидячий образ жизни, ожирение, употребление обработанной пищи, алкоголя и мяса, а также увеличение общей продолжительности жизни (Thakkar J.P et al., 2014; Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al., 2017).

Улучшения в лечении колоректального рака привели к снижению смертности от колоректального рака несмотря на рост заболеваемости. Движущей силой большей выживаемости было удаление полипов и другие ранние попытки обнаружения, такие как колоноскопия, сигмоидоскопия, компьютерная томография, иммунохимия фекалий и анализ крови из фекальных оккультных систем. Введение более качественных скрининговых тестов повышает уровень заболеваемости из-за диагноза ранее не диагностированного заболевания, но в долгосрочной перспективе снизило смертность благодаря удалению предраковых или неметастазированных полипов (Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al., 2017).

Пятилетняя относительная выживаемость для злокачественных новообразований толстой кишки I стадии в США составляет около 92%. Уровень для стадии IIА и стадии IIВ составляет 87% и 65% соответственно. Удивительно, но 5-летняя выживаемость для стадии IIIА и стадии IIIВ немного выше - 90% и 72% соответственно. Стадия IIIС имеет выживаемость 53%, в то время как стадия IV, или метастатическая CRC, имеет 5-летнюю выживаемость только 12% (Prashanth Rawla, Tagore Sunkara, and Adam Barsouk, 2019).

Пятилетняя выживаемость при раке прямой кишки в основном немного ниже: 88% для стадии I, 81% для стадии IIА, 50% для стадии IIВ, 83% для стадии IIIА, 72% для стадии IIIВ, 58% для стадии IIIС и 13% для стадии IV (Prashanth Rawla, Tagore Sunkara, and Adam Barsouk, 2019).

Среди многочисленных наблюдений, связанных с ранней диагностикой новообразований толстой кишки - работ по изучению люминисцентного свечения в высокочастотном электромагнитном поле в качестве метода ранней диагностики в литературе мы не встретили, что и послужило основанием к выполнению настоящего исследования.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие сведения о наблюдениях

Общеклиническое обследование больных проводили в трех учреждениях: государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Больница скорой медицинской помощи» г. Краснодара, «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края и в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

У пациентов проводилось общеклиническое и инструментальное обследование, включающее ультразвуковое исследование брюшной полости, компьютерную томографию или магниторезонансную томографию брюшной полости и малого таза, рентгенографию грудной клетки, эндоскопическое обследование колоноскопом (Стойка Olympus 180 EVIS EXERA II VIDEO SYSTEM CENTER (Япония) с применением узкоспектральной визуализации (NBI)+ZOOM, определение онкомаркеров РЭА, СА19-9, лабораторные анализы, включая общий и биохимический анализ крови, гистологический анализ послеоперационных биоптатов (время доставки до 40 минут), а также визуализация участков биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле.

У 40 пациентов, входивших в группу с новообразованиями толстой кишки производили биопсию здоровых участков слизистой (контрольная группа), а у 165 изучали слизистую с патологическими процессами. В эту группу вошли пациенты с доброкачественными и злокачественными новообразованиями толстой кишки. Общие сведения о пациентах приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Общие сведения о пациентах

Пол	Возраст больных								Всего	
	45 – 50 лет		51 – 55 лет		56 – 60 лет		Старше 60 лет		Абс.	%
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%		
Мужчины	28	41,7	17	25,6	14	20,8	8	11,9	67	45,5
Женщины	19	23,7	25	12,0	26	12,4	10	4,8	80	54,5
Всего	47	22,5	66	31,6	60	30,6	32	15,3	147	100

В зависимости от результатов патологического анализа были выделены следующие группы пациентов: 1 группа (условно здоровые пациенты) - со слизистой толстой кишки без опухоли; 2 группа (с предраковыми заболеваниями толстой кишки): ворсинчатая опухоль, доброкачественный полип; 3 группа: ранний рак (малигнизированный полип); 4 группа: рак толстой кишки. Данные об этих пациентах представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Группы наблюдаемых пациентов

Вид биоптата										Всего	
Здоровый участок		Ворсинчатая опухоль		Полип		Малигни- зированный полип		Рак		абс	%
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%		
40	19,5	36	17,5	32	15,6	18	8,78	79	38,5	205	100

2.2 Метод эндоскопической визуализации новообразований толстого кишечника

Поскольку основной целью нашей работы явилось создание метода дифференциальной диагностики опухолевидных образований толстой кишки по визуализации свечения в высокочастотном электромагнитном поле для улучшения результатов хирургического лечения - диагностическая колоноскопия имела важное значение. Наличие макроскопических признаков очаговой малигнизации исследуемых полипов являлось определяющим в выборе образований для дальнейшего их изучения. Визуальная эндоскопическая диагностика в нашем исследовании являлась одним из скрининговых методов, которая позволила оценить анатомический тип полипа, его цвет, размеры, характер поверхности, консистенцию, контактную кровоточивость. Мы использовали эндоскопическую стойку Olympus 180 EVIS EXERA II VIDEO SYSTEM CENTER (Япония) с применением узкоспектральной визуализации NBI (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Стойка Olympus 180 EVIS EXERA II VIDEO SYSTEM CENTER (Япония) с применением узкоспектральной визуализации NBI

На первом этапе проводится колоноскопия в белом свете (рисунок 2.2). Затем все выявленные образования обязательно оцениваются в режимах NBI + ZOOM, что позволяет на основании архитектоники ямочного и сосудистого рисунка получить косвенные признаки морфологической структуры эпителиальных образований слизистой оболочки толстой кишки (рисунок 2.3). Для максимального повышения контрастности в технологии NBI используются только такие значения длины волны, которые поглощает гемоглобин.

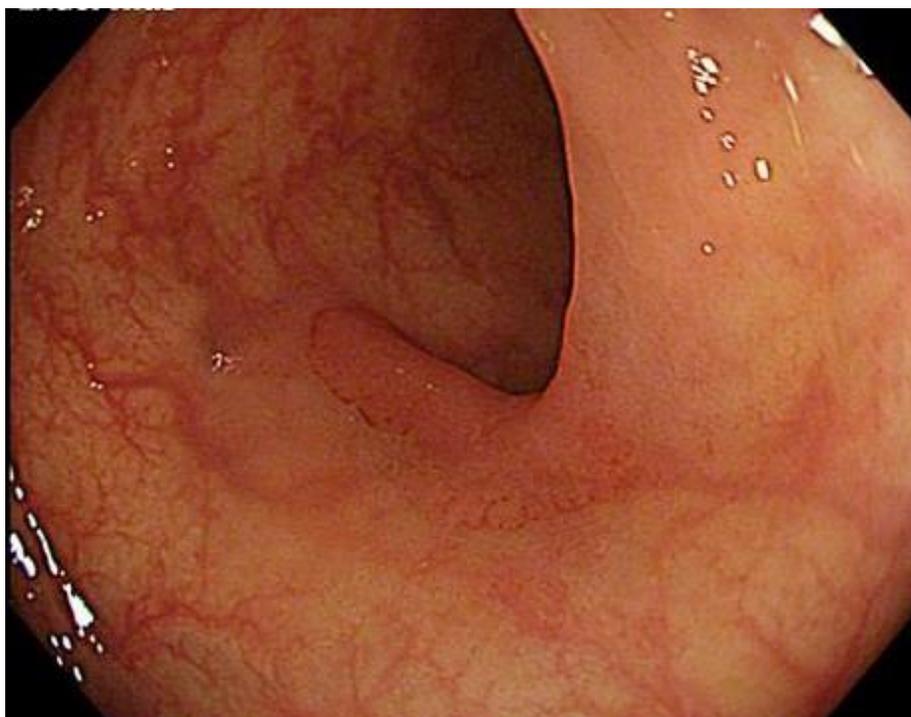


Рисунок 2.2 – Участок слизистой толстой кишки.

Колоноскопия в белом свете

Изображения капилляров менее размыты, чем при проведении эндоскопии с использованием белого света, что снижает риск не заметить поражение.

Нам встретились следующие варианты: полип на ножке, которая может быть короткой (не более 1 см) или длинной (более 1 см), конической или цилиндрической формы; полип на узком основании с четко выраженной шейкой, диаметр которой меньше самой широкой части полипа; полип на широком основании или «сидячий» полип (от 2-3 до 7-10см). Ширина основания больше высоты не более, чем в 2 раза. Аденомы были представлены

в виде плоской аденомы — опухоли небольших размеров (до 4-6мм в диаметре), высотой не более 1-2 мм; и плоской продольно растущей аденомы (LST-аденома), которая привела к поражению большей части слизистой оболочки толстой кишки. При этом ее продольные размеры всегда намного превышали поперечные.



Рисунок 2.3 – Участок слизистой толстой кишки. Технология NBI+ZOOM

Визуальная оценка полипа также включала описание его цвета (от белесоватого и сероватого оттенков до розового и ярко-красного), характера поверхности (гладкая, шероховатая, зернистая, дольчатая, бугристая), консистенции (мягкая или мягко-эластическая, плотноватая, плотно-эластическая и плотная). При осмотре учитывалось также наличие или отсутствие изъязвлений и контактная кровоточивость, которая оценивалась нами как невыраженная, слабо выраженная и выраженная. Локализация и количество полипов обязательно описывались в протоколе исследования. Использование во время нашего исследования, разработанной Sarah K. McGill et al. (2013) NICE классификации, позволило улучшить результаты дифференциальной диагностики между новообразованиями на ранних стадиях (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Международная колоректальная эндоскопическая классификация с использованием NBI

Критерии классификации NICE	Тип 1	Тип 2
цвет	Такой же или светлее фона	Более коричневый относительно фона (убедиться, что окраску образуют сосуды)
сосуды	Отсутствуют или отдельные малозаметные сосуды, проходящие через патологический очаг	Коричневые сосуды окружающие светлые структуры
рисунок поверхности	Темные или белые точки однородного размера или однородное отсутствие рисунка	Овальные, трубчатые или разветвленные светлые структуры, окруженные коричневыми сосудами
наиболее вероятная патология	гиперпластические	аденоматозы

Для заключительного морфологического исследования необходимо проведение биопсии новообразования. После получения результатов гистологического исследования было принято решение о дальнейшей лечебной тактике.

2.3 Метод гистоморфологической визуализации новообразований толстой кишки

Для забора материала на гистологическое исследование применялись биопсийные щипцы типа FB-25K1; FB-28R1; FB-28U1, фирмы «Olympus»,

которые имели отверстие в центре бранш с диаметром 1 мм. Благодаря этому при минимальной травматизации тканей толстой кишки, были получены крупные биоптаты для гистологического анализа.

Фиксация препаратов, полученных при эндоскопии, проходила в 10% нейтральном забуференном формалине с момента забора материала до начала проводки (не менее 8 часов) при комнатной температуре. Гистологическая проводка осуществлялась в автомате для гистологической обработки тканей «ЛОГОС». Длительность программы 4 часа 50 мин. Дегидратация проводилась в абсолютизированном изопропанолем (4 порции) с последующим пропитыванием парафином и заливкой в парафин. Процессинг до получения готового парафинового блока занимал до 20 часов.

Программа проводки: Формалин 10% - 37 мин;

Промывка в воде (20 минут).

Дегидратант- 1-я порция- 30 мин;

2-я порция- 48 мин;

3-я порция- 52 мин;

4-я порция -1.30 мин.

Парафин- 52.30 мин.

Окрашивание готовых гистологических препаратов гематоксилином – эозином осуществлялось в автомате для окрашивания Leica AvtoStainer XL (рисунок 2.4). Длительность программы составила 39 минут; в процессе окрашивания выполнялась депарафинизация в 3х порциях ксилола, регидратация в изопропанолем (3 порции), окрашивание гематоксилином/ эозином, дифференцировка окраски, обезвоживание, заключение под покровное стекло (Lillie RD,1965).

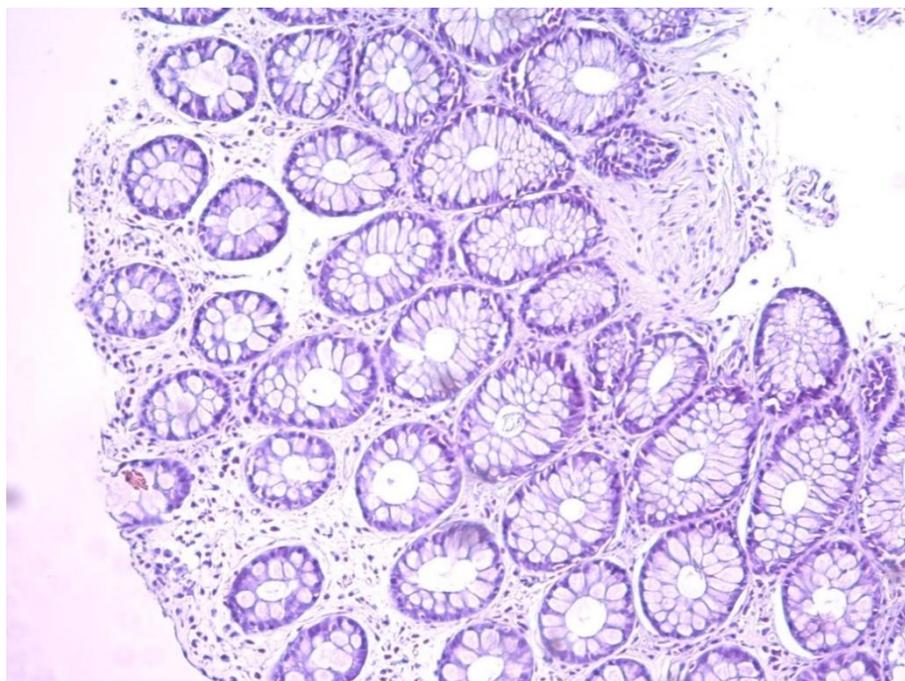


Рисунок 2.4 – Нормальная стенка толстой кишки. Окраска ГЭ
(гематоксилин и эозин)

2.4. Метод визуализации биоптатов толстой кишки в высокочастотном электромагнитном поле

У пациентов во время эндоскопии проводилось дополнительное исследование биоптатов ворсинчатой опухоли, доброкачественных полипов, малигнизированных полипов, злокачественных опухолей, а также здоровых участков толстой кишки с использованием высокочастотного электромагнитного поля.

Изучали такие параметры, как яркость и интенсивность свечения в высокочастотном электромагнитном поле. Также изучали гистограммы свечения и определяли длину волн свечения. Это делали с целью апробации создания экспресс-метода диагностики новообразований толстой кишки, особенно при подозрении на злокачественный рост, для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства.

Визуализацию участков биоптатов в высокочастотном поле осуществляли сразу после взятия биоптата в течение 60 секунд сканером KELS Y (рисунок 2.5) созданным многопрофильным предприятием «ЭЛСИС» (г. Санкт-Петербург).

Свечение сканировалось, увеличивалось встроенным в сканер микроскопом, регистрировалось фото-телекамерой (24 кадров/сек; разрешающая способность 2048x1536) и через устройство оцифровки видеосигнала поступало в слот компьютера.



Рисунок 2.5 – Сканер КЭЛСИ для регистрации свечения в высокочастотном электромагнитном поле

1. Разъем заземления
2. Включатель питания
3. Разъем для видеокабеля
4. Разъем кнопки дистанционного управления
5. Кнопка ПУСК
6. Регулировка частоты импульсов
7. Индикатор питания
8. Разъем для внешнего источника питания
9. Оптическое окно

Компьютерная программа воспроизводила изображение на экране монитора в виде снимков (рисунок 2.6) и видеоролика, строила гистограммы яркостей свечения (рисунок 2.7) и гистограммы длин волн (рисунок 2.8). Анализировали гистограммы яркостей краевого свечения участков биоптатов, гистограммы длин волн краевого свечения (границы диапазона).



Рисунок 2.6 – Свечение объекта в высокочастотном электромагнитном поле



Рисунок 2.7 – Гистограмма яркостей свечения объекта

Поскольку компьютерная программа строила гистограмму свечения в цифровом варианте, то яркость свечения по оси абсцисс оценивалась в битах.

Гистограмма длин волн оценивалась в нанометрах.



Рисунок 2.8 – Гистограмма длин волн свечения объекта в высокочастотном электромагнитном поле

2.5. Метод визуализации новообразований толстой кишки собаки в высокочастотном электромагнитном поле

Разрабатываемый прибор пока разрешен к использованию на животных. Поэтому вторая часть исследования выполнена на эндоскопическом приборе непосредственно с использованием биоптатов толстой кишки, взятых у собак.

В ветеринарной клинике города Краснодара на 8 собаках 12-15 летнего возраста, весом $14,7 \pm 4,2$ кг, наркотизированных тиопенталом натрия (60 мг/кг) с опухолями толстой кишки, эндоскопически проводили свечение опухолей в высокочастотном электромагнитном поле с последующим взятием материала на гистологическое исследование.

По результатам этого исследования был установлен окончательный диагноз и проводился соответствующий объем оперативного вмешательства.

Визуализацию опухолевидных образований в высокочастотном поле осуществляли в течение 2 секунд сканером KELSЫ-M-2011 (рисунок 2.9). Свечение опухолевидных образований толстой кишки у собак осуществляли по тем же параметрам, что и биоптатов из кишечника человека.



Рисунок 2.9 – Внешний вид сканера KELSY-M-2011

Сканер KELSY-M-2011 через блок управления (рисунок 2.10) был связан с ноутбуком.



Рисунок 2.10 – Элементов управления сканера КЭЛСИ-M-2011

1. Клемма «Земля»
2. Разъем для подключения внешнего источника питания +9Вольт DC.
3. Индикатор включения питания
4. Переключатель включения питания

5. Кнопка “Пуск”
6. Кнопка дистанционная “Пуск”
7. Переключатель времени воздействия (1 секунда, 2 секунды, 4 секунды, ручное управление)
8. Переключатель выбора частоты (250, 500, 750, 1024 Гц)
9. Переключатель выбора напряжения (7.5К, 10К, 14К, 20К Вольт)
10. Разъем для подключения питания внешнего выносного блока
11. Разъем для подключения подсветки внешнего выносного блока
12. Переключатель включить/выключить подсветку
13. Переключатель управления подсветкой: подсветка выключается при сканировании/подсветка горит при сканировании
14. Переключатель интенсивности подсветки

2.6. Методика статистической обработки полученных результатов

Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием программ: «STATISTIKA 10,0 for Windows». Вначале определяли нормальность распределения вариантов. Это позволяло использовать параметрические методы обработки. Вычисляли M – среднюю арифметическую, m – стандартную ошибку средней арифметической, SD – среднее квадратичное отклонение, определяли P – показатель достоверности различий. За достоверные различия в сравнении средних величин в парных сравнениях брали t -критерий Стьюдента при $p < 0,05$. Вся статистическая обработка проводилась автоматически на компьютере.

Если закон распределения полученных значений отличался от нормального, данные представлялись как $Me(Q_1-Q_3)$, где Me – медиана, Q_1-Q_3 – нижний (25%) и верхний (75%) квартили. Для выполнения задачи сравнения двух независимых групп использовался непараметрический U -критерий Манна-Уитни.

ГЛАВА 3.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ

3.1 Сравнительная оценка диагностических методов исследования здорового участка слизистой толстой кишки

Во время обследования пациентов с различными новообразованиями толстой кишки, во время проведения диагностической колоноскопии, наряду с изучением патологических изменений слизистой, нами была произведена биопсия 40 здоровых участков кишки для оценки характера слизистой в прямом свете и в режиме NBI, а также в высокочастотном электромагнитном поле, когда вокруг биоптатов возникало краевое свечение – эффект Кирлиан (рисунок 3.1, 3.2, 3.3). Одной из задач при определении свечения тканей стенки кишки, было определение различий в яркости свечения правых отделов ободочной кишки, левых отделов ободочной кишки, а также непосредственно слизистой прямой кишки.

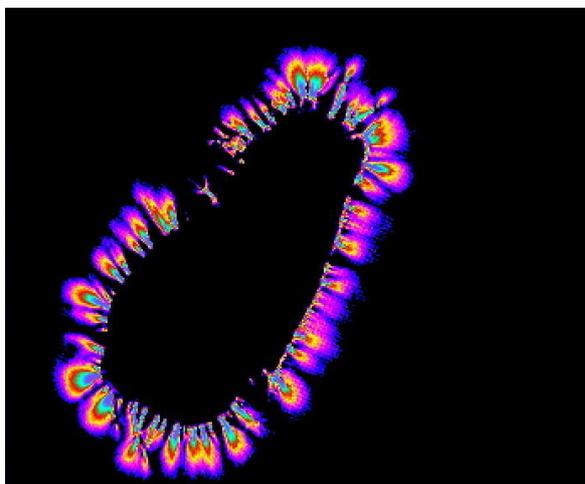


Рисунок 3.1 – Краевое свечение биоптата здорового участка слепой кишки в высокочастотном электромагнитном поле



Рисунок 3.2 – Краевое свечение биоптата здорового участка сигмовидной кишки в высокочастотном электромагнитном поле

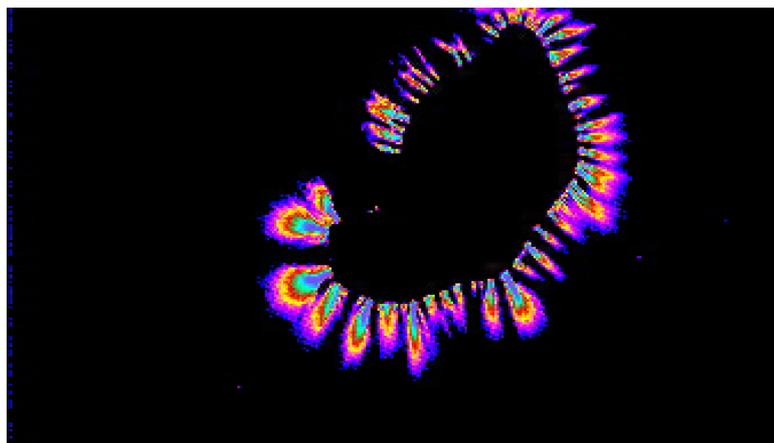


Рисунок 3.3 – Краевое свечение биоптата здорового участка прямой кишки в высокочастотном электромагнитном поле

В результате сравнения светящихся биоптатов было установлено, что принципиальных различий в краевом свечении участков различных отделов толстой и прямой кишки выявлено не было. Нами проводилась сравнительная оценка яркости свечения и длины волн правых отделов, левых отделов ободочной кишки и слизистой прямой кишки. Определяли яркость свечения и длину волн биоптатов слепой кишки (рисунок 3.4, 3.5), сигмовидной кишки (3.6, 3.7) и прямой кишки (рисунок 3.8, 3.9).

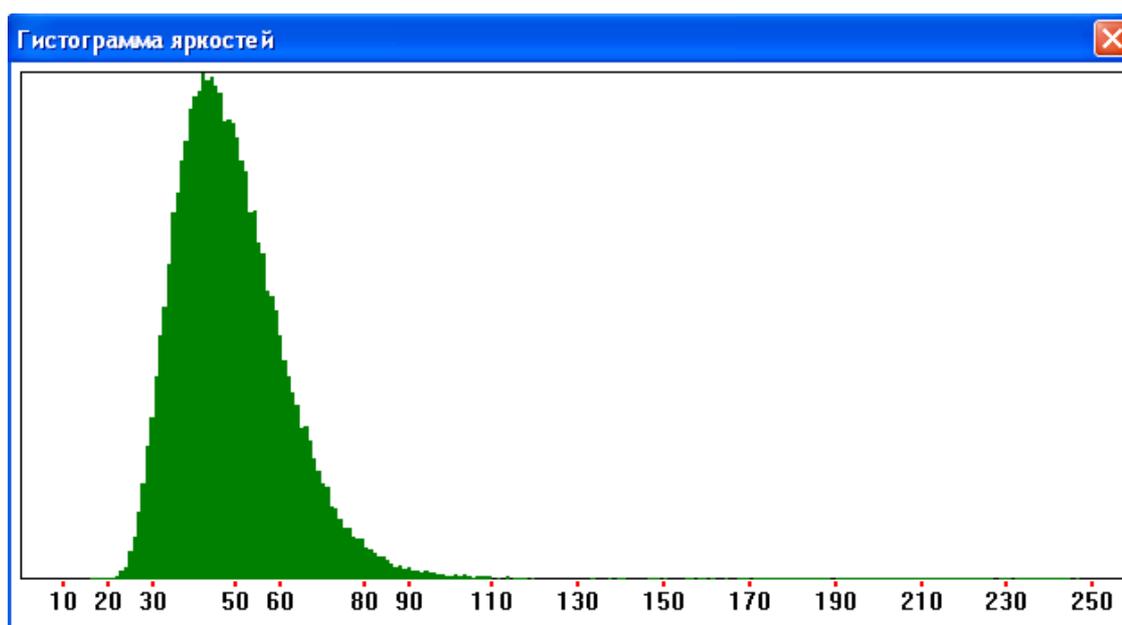


Рисунок 3.4 – Гистограмма яркости свечения биоптата здорового участка слепой кишки

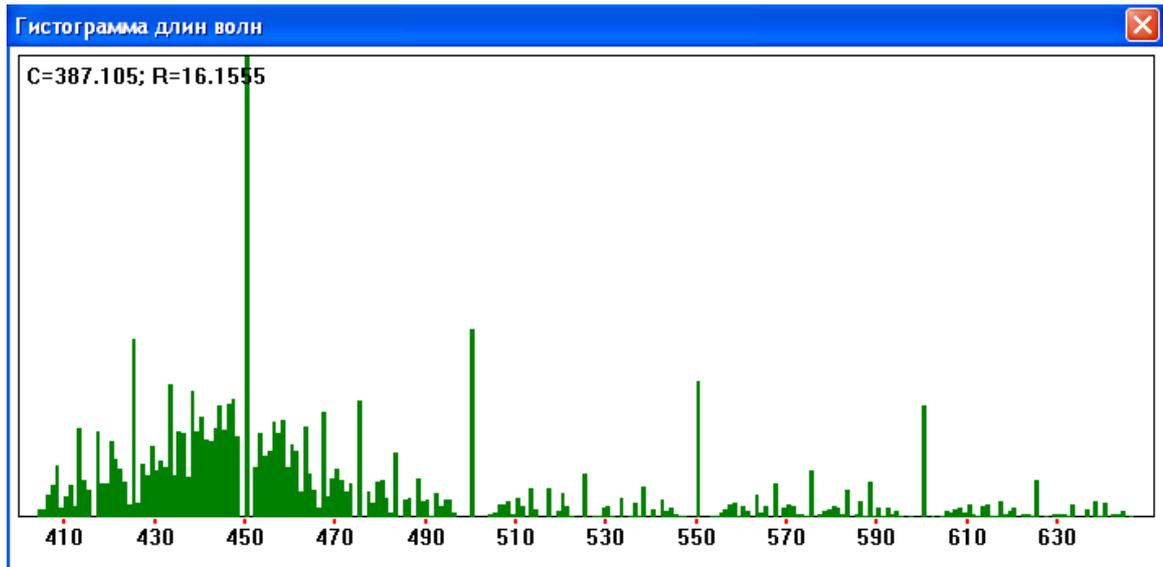


Рисунок 3.5 – Гистограмма длины волн свечения биоптата здорового участка слепой кишки

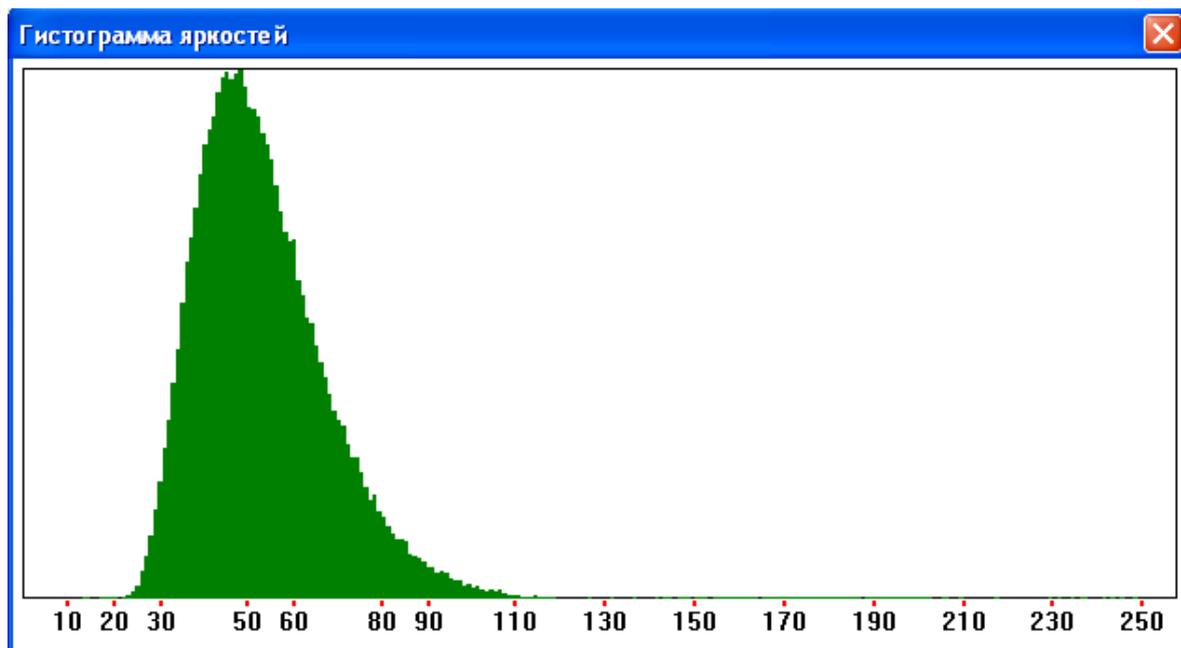


Рисунок 3.6 – Гистограмма яркости свечения биоптата здорового участка сигмовидной кишки

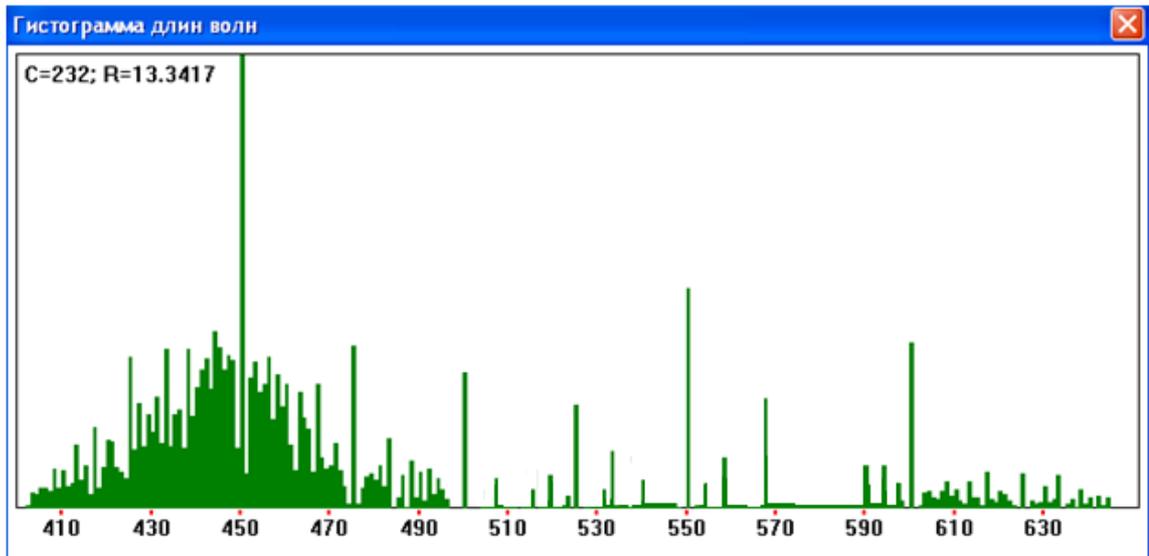


Рисунок 3.7 – Гистограмма длины волн свечения биоптата здорового участка слизистой сигмовидной кишки

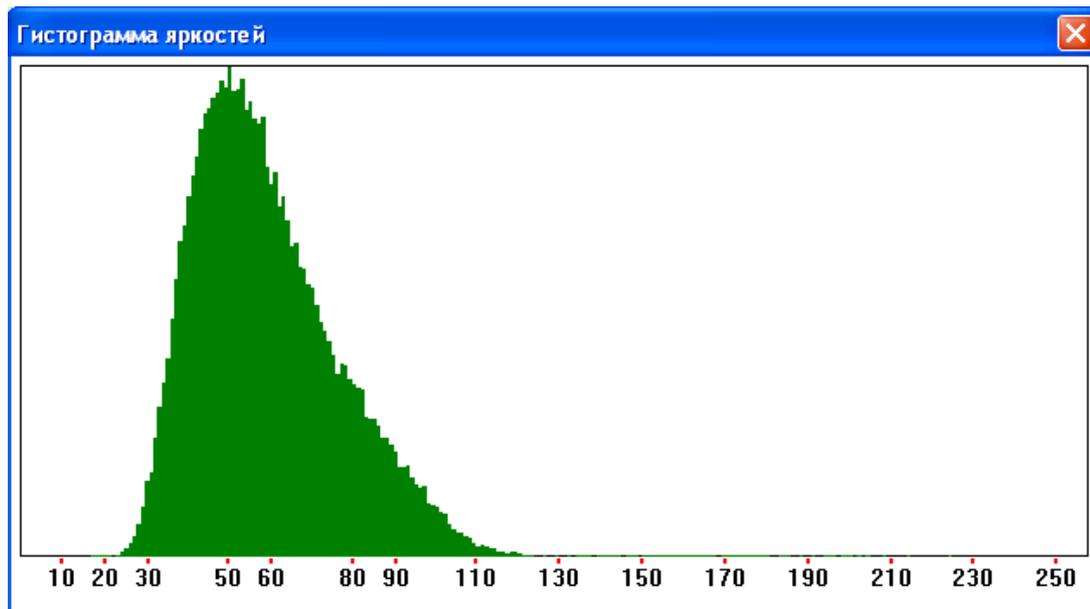


Рисунок 3.8 – Гистограмма яркости свечения биоптата здорового участка прямой кишки

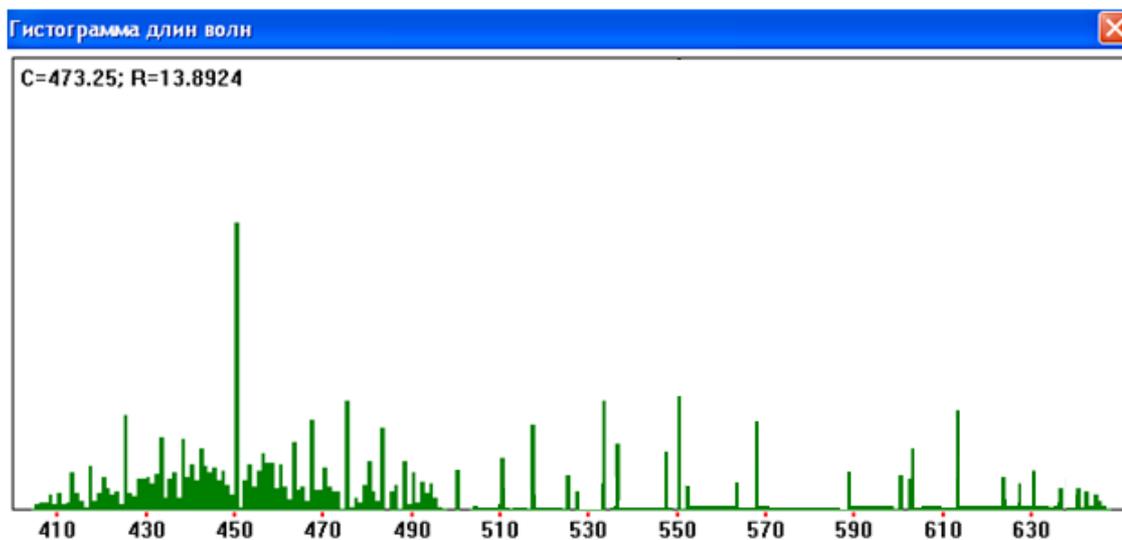


Рисунок 3.9 – Гистограмма длины волн свечения биоптата здорового участка слизистой прямой кишки

Проведенная сравнительная оценка краевого свечения, внутреннего свечения и яркости свечения биоптатов, взятых для исследования из различных отделов ободочной кишки (правая половина- слепая кишка, левая половина- сигмовидная кишка), а также из слизистой прямой кишки не выявили значимых различий.

Одним из диагностических методов явилась колоноскопия с применением двух режимов визуализации, которая проводилась параллельно с изучением биоптатов в электромагнитном поле (рисунок 3.10, 3.11). Оценивали цвет, сосуды и рисунок поверхности с использованием классификации NICE. У нормальной стенки кишки цвет стенки в белом свете светло-красный или или светло-розовый, а четкий сосудистый (капиллярный) рисунок виден при переключении колоноскопа в режим NBI, он становится светло-коричневым. Темные точки, которые стали видны в этом режиме это были крипты или ямки.



Рисунок 3.10 – Стенка здоровой слизистой кишки. Осмотр в белом свете



Рисунок 3.11 – Стенка здоровой слизистой кишки. Режим NBI+ZOOM

Для подтверждения отсутствия патологических изменений в слизистой оболочке параллельно проведено гистологическое исследование биоптатов с окраской гематоксилином и иозином.

Результаты гистологического анализа представлены на рисунке 3.12.

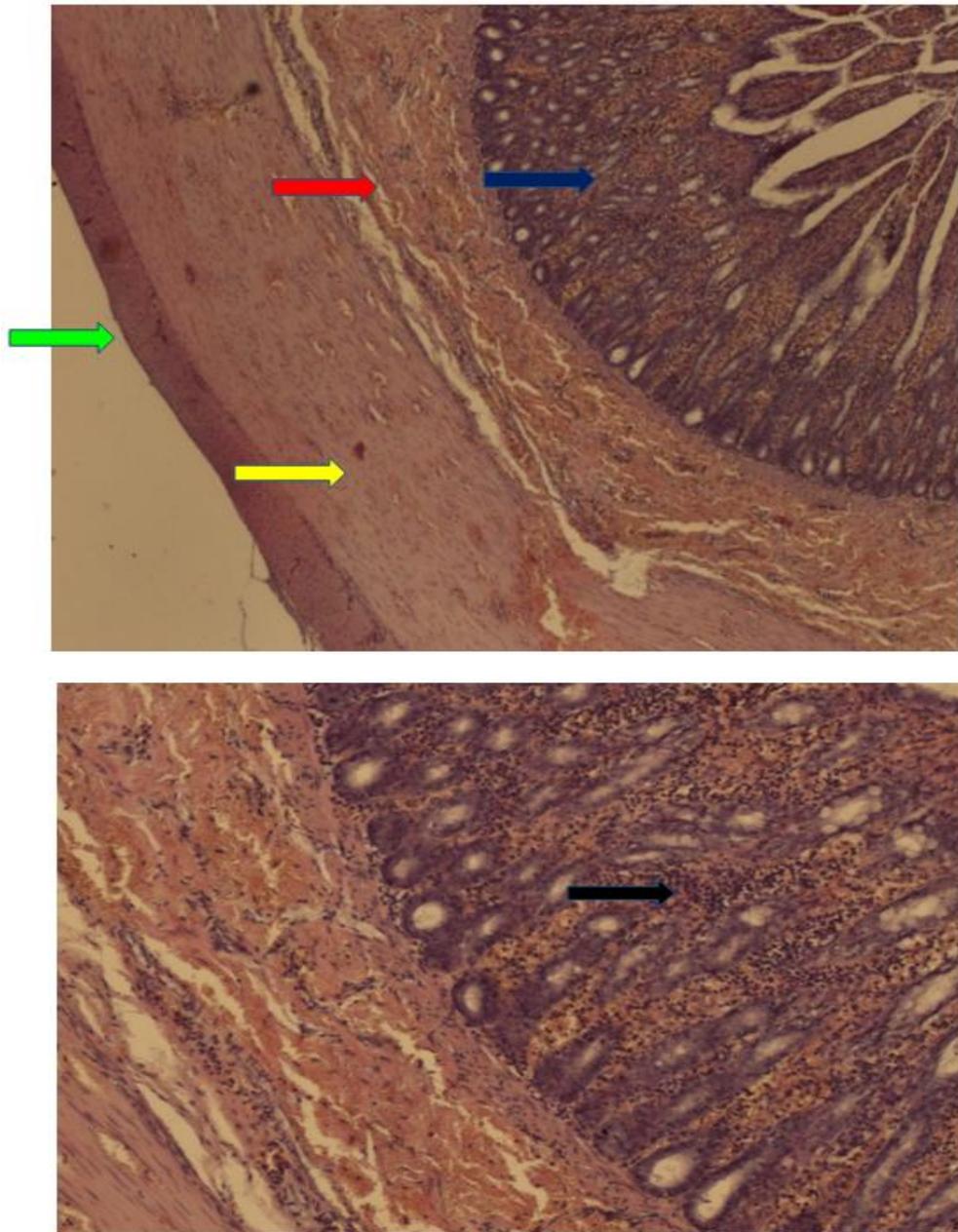


Рисунок 3.12 – Кишка норма. X40 и X200 Окраска ГЭ (гематоксилин и эозин).
Эпителий кишки (синяя стрелка). Собственная пластинка слизистой (красная стрелка). Мышечный слой (желтая стрелка). Серозный слой (зеленая стрелка). Все слои стенки сохранены и четко видны на представленном рисунке: слизистая кишки и собственная пластинка слизистой полнокровная, с очаговой лейкоцитарной инфильтрацией (черная стрелка)

3.2 Сравнительная оценка диагностических методов исследования предопухолевых новообразований толстой кишки

Из 205 обследованных пациентов с предопухолевыми новообразованиями было выявлено 68 человек. Из них ворсинчатая опухоль диагностирована у 36 человек (17,5%), полипы выявлены у 32 человек (15,6%). У 20 наблюдаемых пациентов с ворсинчатой опухолью кишечника (55,5%) течение заболевания протекало бессимптомно; 16 пациентов (44,4%) жаловались на запоры; 10 пациентов (27,7%) предъявляли жалобы на частые позывы на дефекацию, 24 (66,6%) на слизистые выделения из прямой кишки.

По результатам эндоскопического исследования ворсинчатая опухоль толстой кишки у 32 (90%) наблюдаемых пациентов имела вид губчатого образования в форме компактного узла с широким основанием, а у 8(10%) - вид стелющейся формы без образования явного опухолевого узла, циркулярно охватывая стенку кишки. Среди обследованных, у 25 (70%) опухоль находилась в прямой кишке и у 11 (30%) в сигмовидной кишке.

В качестве приведем данные колоноскопии сигмовидной кишки у наблюдаемого нами пациента. По данным колоноскопии сигмовидная кишка петлистая, длинная, подвижная. В нижней трети сигмовидной и кишки выявлен ворсинчатый полип диаметром 3,0 сантиметра. Полиповидное образование находилось на широком основании, имеющим неправильную форму и четкие границы. Выросты были объединены в группы, отделённые друг от друга глубокими бороздами, что создаёт впечатление бородавчатой поверхности.

Участки ворсинчатой опухоли были осмотрены в белом свете (рисунок 3.13) и в режиме NBI (рисунок 3.14). Для нее была характерна облаковидная поверхность, нечеткая граница, неправильная форма, черные точки внутри крипт, цвет: более коричневая, чем окружающая слизистая, сосуды: толстые коричневые, окруженные белыми структурами, рельеф слизистой: овальный, тубулярные, ветвистые структуры, что соответствовало 2 типу NICE-классификации.

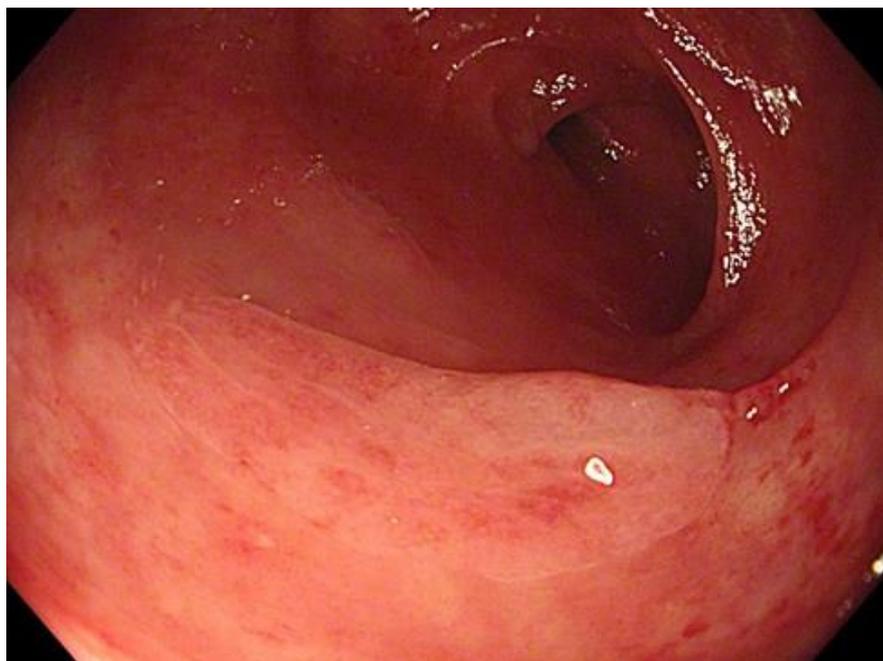


Рисунок 3.13 – Ворсинчатая опухоль сигмовидной кишки в белом свете

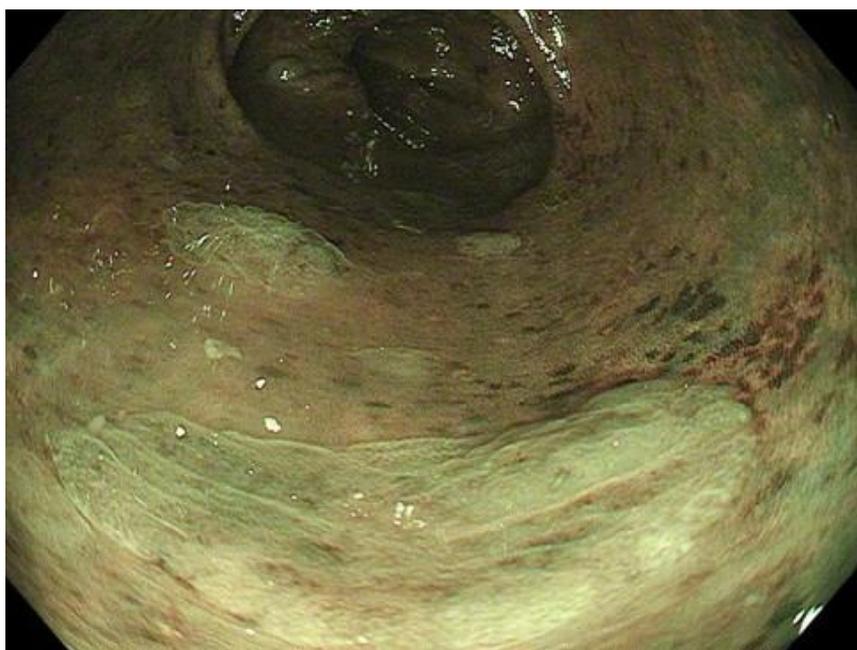


Рисунок 3.14 – Ворсинчатая опухоль сигмовидной кишки. Режим NBI+ZOOM

После эндоскопической визуализации параллельно осуществляли свечение биоптата в высокочастотном электромагнитном поле. Во время исследования в высокочастотном электромагнитном поле участок биоптата светился по краям. Внутреннего свечения не отмечалось (рисунок 3.15), что указывало на доброкачественный характер опухоли.

Результаты яркости свечения биоптата и гистограмма длин волн приведены на рисунках 3.16, 3.17 и в таблице 3.1.

Как следует из гистограммы яркости свечения биоптата кривая имеет одногорбый характер.

Из гистограммы длин волн свечения следует, что пики свечения находятся как в зоне менее длинных волн свечения, так и более длинных волн.

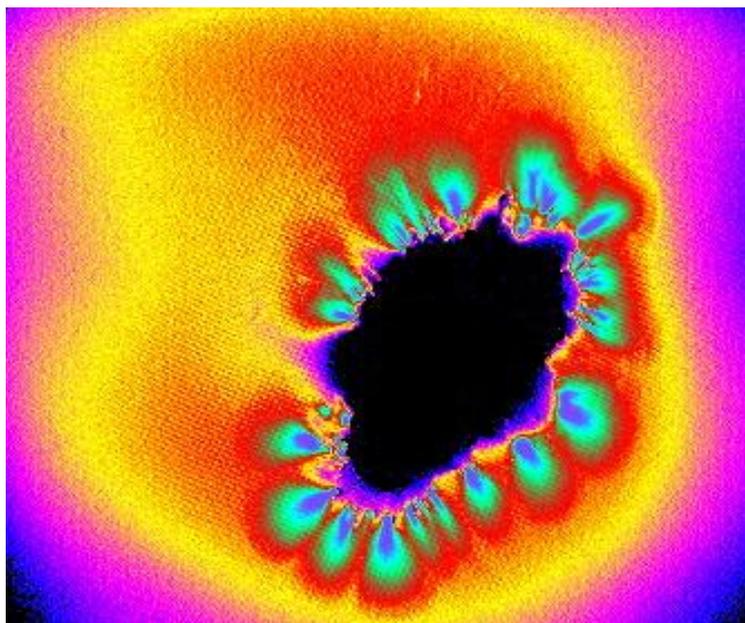


Рисунок 3.15 – Отсутствие внутреннего и наличие краевого свечения биоптата ворсинчатой опухоли в высокочастотном электромагнитном поле

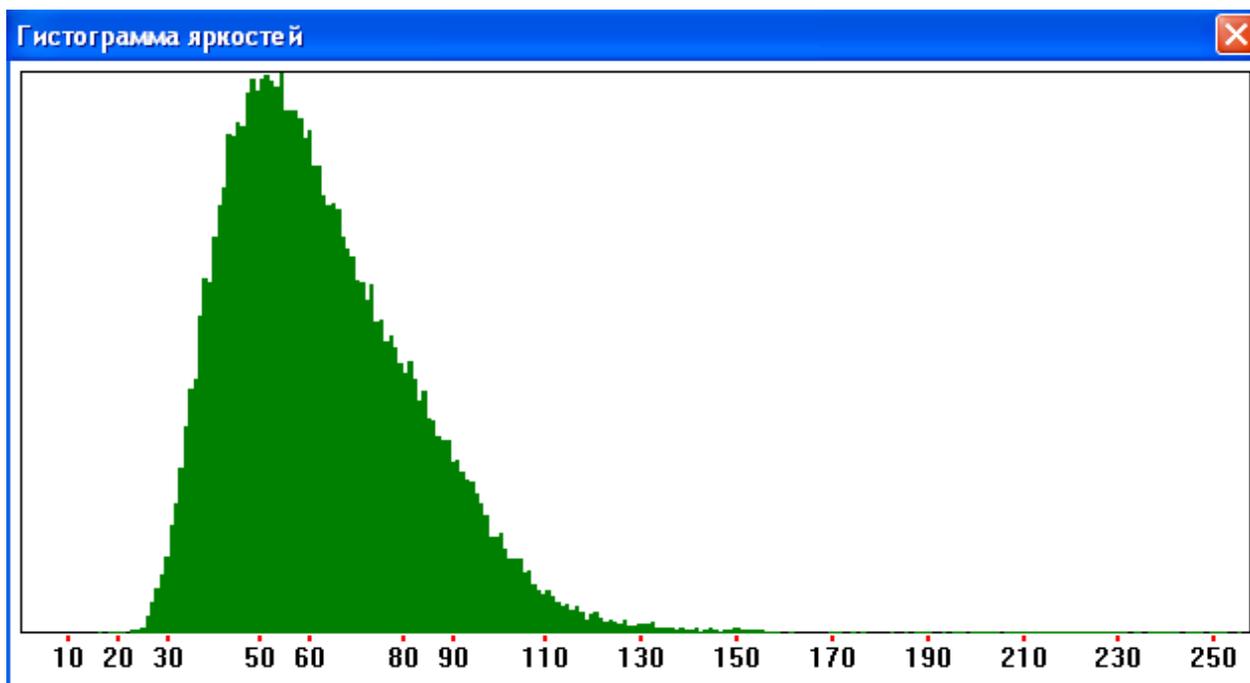


Рисунок 3.16 – Гистограмма яркости свечения ворсинчатой опухоли в высокочастотном электромагнитном поле

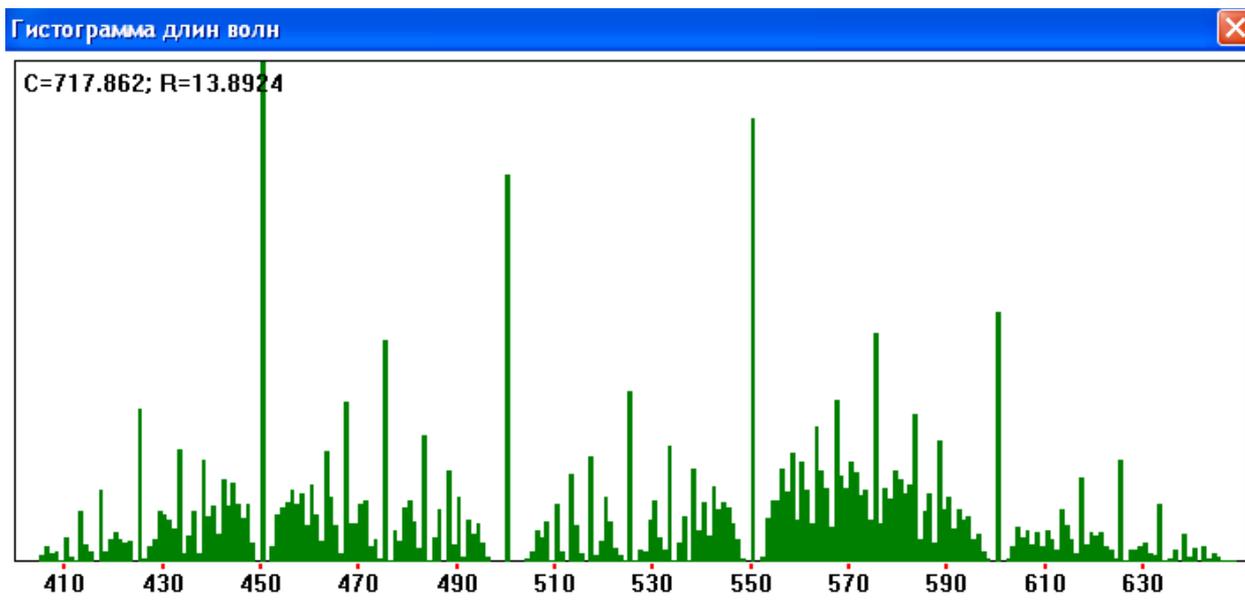


Рисунок 3.17 – Гистограмма длин волн свечения ворсинчатой опухоли в высокочастотном электромагнитном поле

Проведена сравнительная оценка параметров свечения между здоровым участком слизистой кишки и участком, взятым из ворсинчатой опухоли. Данные представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Параметры свечения биоптатов толстой кишки (здоровый участок, ворсинчатая опухоль)

Результаты гистологического анализа	Статистические показатели	Здоровый участок кишки n = 40	Ворсинчатая опухоль n = 36	
Первоначальный диагноз по эндоскопии	-	Здоровый участок	Ворсинчатая опухоль	
Краевое свечение	-	есть	есть	
Внутреннее свечение	-	нет	нет	
Яркость свечения в битах	M±m SD	100,3±0,9 ±5,7	M±m SD	130,7±1,0 ±4,5 P ₁ <0,001
Минимальная граница диапазона длин волн свечения в нм при наибольшем пике	M±m SD	405,0±8,3 ±52,3	M±m SD	403,7±8,6 ±38,7 P ₁ >0,05

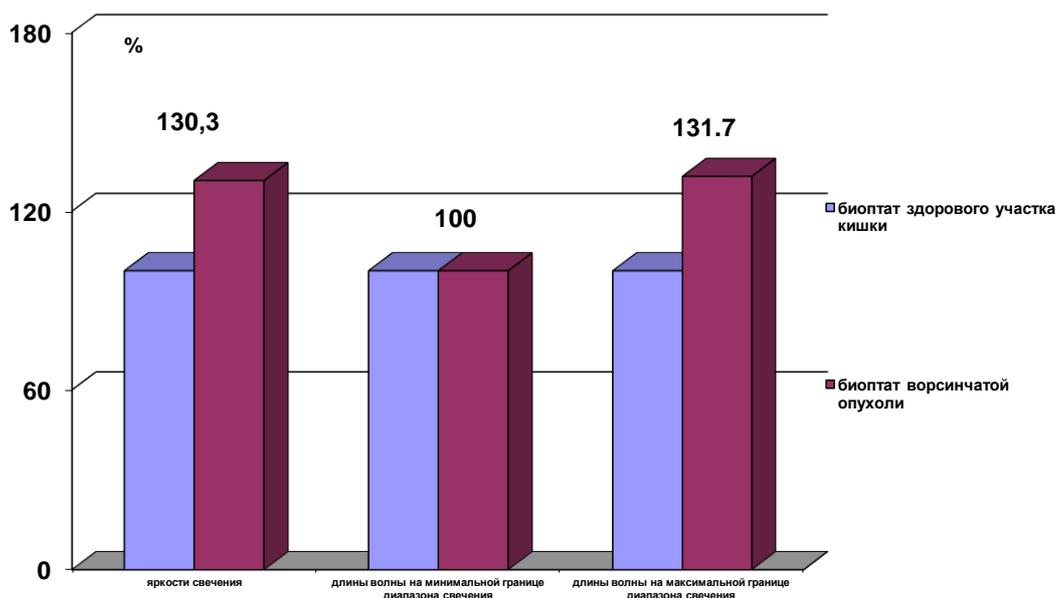
Результаты гистологического анализа	Статистические показатели	Здоровый участок кишки n = 40	Ворсинчатая опухоль n = 36	
Максимальная граница диапазона длин волн свечения в нм при наибольшем пике	M±m SD	490,0±7,9 ±49,8	M±m SD	645,2±10,8 ±48,6 P ₁ <0,001

Примечание: P₁ между рядами 1 и 2.

В качестве примера приводим пролиферирующий аденоматозный полип со структурами ворсинчатого строения. Яркость свечения биоптата ворсинчатой опухоли кишки в высокочастотном электромагнитном поле больше таковой биоптата здорового участка кишки на 30,3%.

Гистограмма длин волн свечения биоптата ворсинчатой опухоли указывает на появление второго пика свечения. Длина волны свечения на максимальной границе диапазона превышает таковую биоптата здорового участка кишки на 31,7%.

Увеличение яркости свечения биоптата ворсинчатой опухоли в высокочастотном поле и появление второго пика свечения на гистограмме длины волны свечения указывает на возможность малигнизации ворсинчатой опухоли. Процентное соотношение яркости свечения, длины волны на минимальной границе диапазона и длины волны на максимальной границе диапазона представлена на рисунке 3.18.



Синий столбик – биоптат здорового участка кишки. Красный столбик – биоптат ворсинчатой опухоли

Рисунок 3.18 – Процентное отношение 1 – яркости свечения, 2 – длины волны на минимальной границе диапазона свечения, 3 – длины волны на максимальной границе диапазона свечения

Фрагмент новообразования был взят на биопсию для гистологического анализа. Ворсинчатая опухоль представляет собой розовато-красное губчатое образование на широкой ножке, отграниченной от неизмененных окружающих тканей. Поверхность покрыта тонкими бахромчатыми ворсинками, состоящими из волокон соединительной ткани, покрытых слоем эпителиальных клеток. Строма ворсинчатой опухоли толстой кишки представлена соединительной тканью, пронизанной большим количеством тонкостенных кровеносных сосудов. Средний размер новообразования – 1,5- 4 см (рисунок 3.19).

Гистологическое исследование участка ворсинчатой опухоли после окраски гематоксилин-эозином выявило участки ворсинчатого строения на фоне аденоматозного полипа.

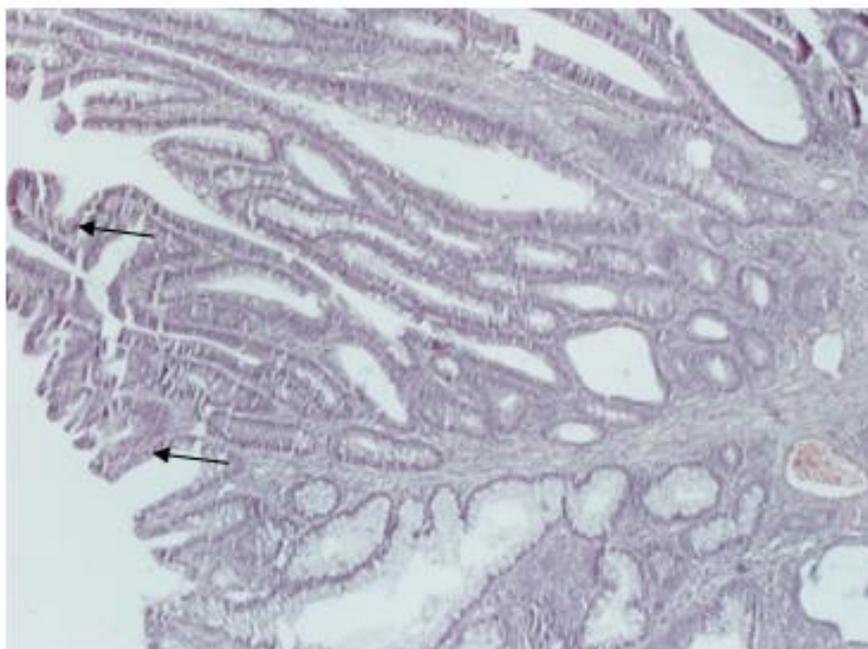


Рисунок 3.19 – Полип сигмовидной кишки со структурами ворсинчатого строения (указано стрелкой). Х40. Окраска ГЭ

Среди 32 наблюдаемых пациентов с полипами кишечника, 6 человек (18,7 %) жаловались на запоры; 9 человек (28%) на вздутие живота, метеоризм; у 26 (81%) наличие выявленных полипов было бессимптомным. Результаты колоноскопии: по форме полипы были ветвистые у 5 (15,6%); у 14 (43,7%) пациентов - грибовидные; у 3 (9%)- шаровидные.

По цвету: 11 (34,3%) полипов были красно-серыми, 14 (43,7%) - желтыми и 7 (21,8%) - темно-красными. У 12 (37,5 %) полипы были множественными, а у 20 (62,5 %) - одиночные.

Полипы располагались в различных участках кишечника: у 20% в прямой кишке, у 16,7% в сигмовидной кишке, у 20 % в нисходящей ободочной кишке, у 10,0% в поперечной ободочной кишке, у 13,3% в восходящей ободочной кишке и у 20% в слепой кишке. Одно из наблюдений приведено на рисунках 3.20 и 3.21.

Во время колоноскопии в средней трети сигмовидной кишки обнаружено полиповидное образование 1,5 сантиметров в диаметре на узком основании. Подвижность его ограничена. Весь полип взят на биопсию для гистологического анализа.



Рисунок 3.20 – Полип в ободочной кишке в белом свете

При осмотре в режиме NBI цвет гиперпластического полипа такой же, либо светлее окружающей слизистой. Сосуды: не изменены, или имеют кружевной характер. Рельеф слизистой: темные или белые точки одинакового размера, равномерный рисунок слизистой, что соответствует 1 типу классификации NICE.



Рисунок 3.21 – Полип в ободочной кишке в белом свете. Режим NBI+ZOOM

После удаления полипа проводили изучение его свечения в высокочастотном электромагнитном поле

В высокочастотном электромагнитном поле имело место краевое свечение биоптата (рисунок 3.22). Гистограмма яркости свечения и гистограмма длин волн приведены на рисунках 3.23 и 3.24.

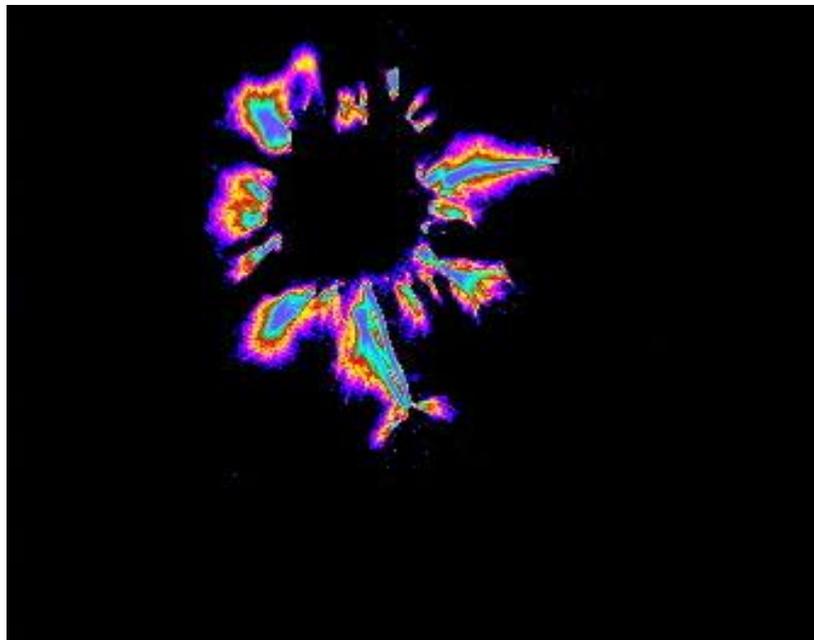


Рисунок 3.22 – Краевое свечение биоптата полипа в высокочастотном электромагнитном поле

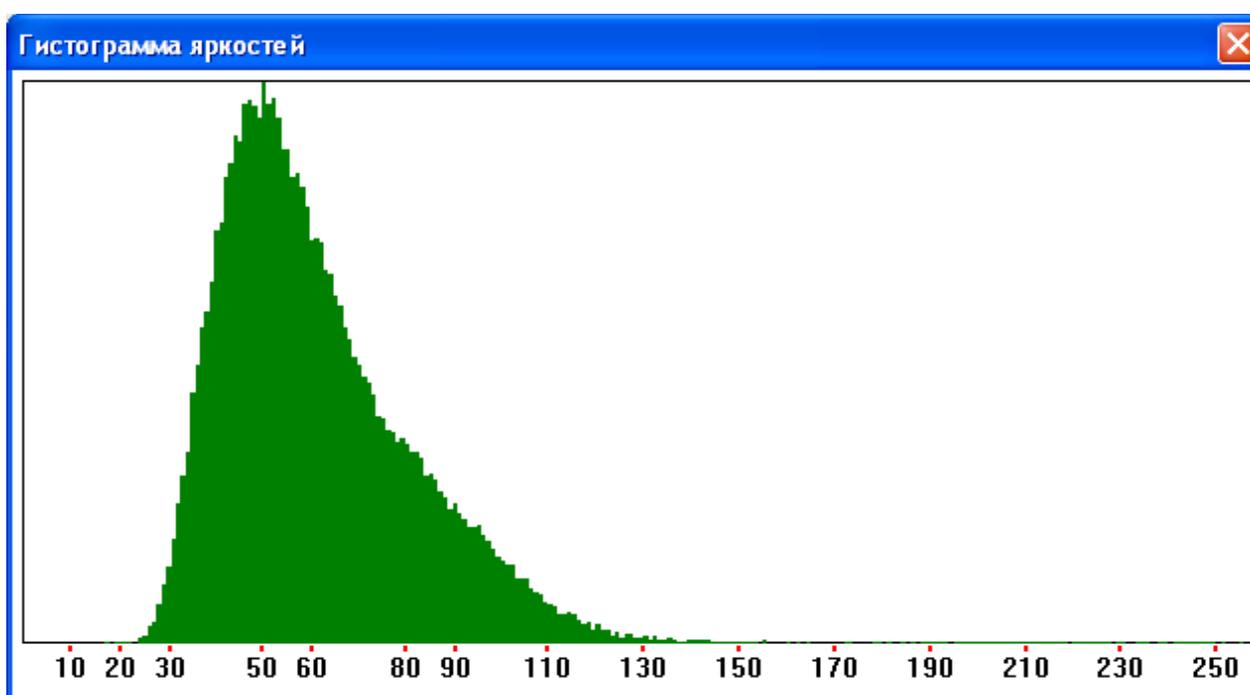


Рисунок 3.23 – Гистограмма яркости свечения биоптата полипа в высокочастотном электромагнитном поле

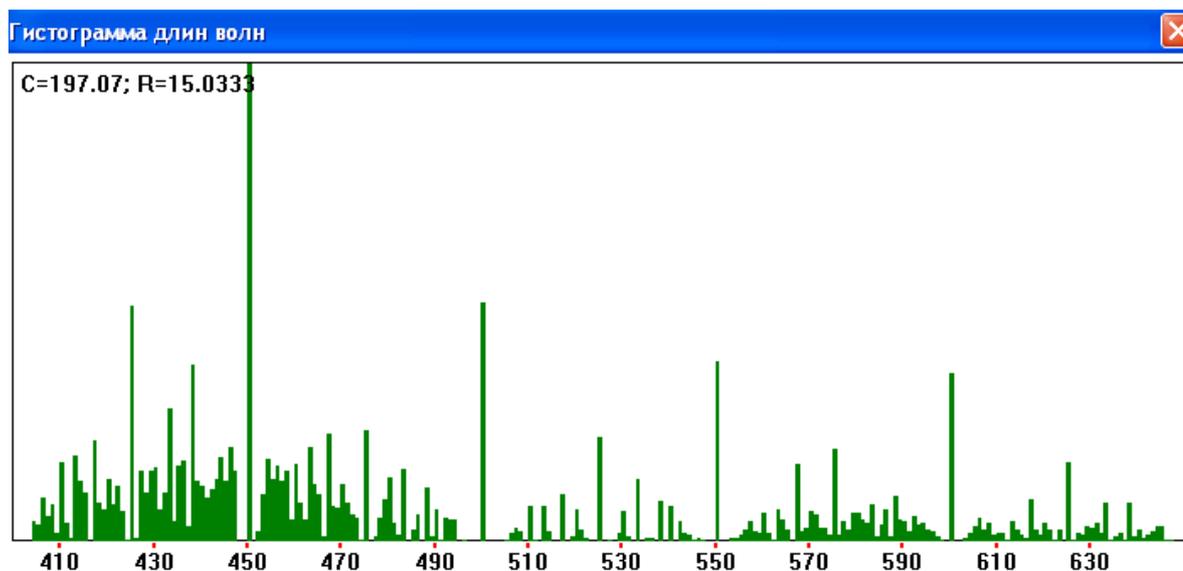


Рисунок 3.24 – Гистограмма длин волн свечения биоптата полипа в высокочастотном электромагнитном поле

Так как исследованный полип был гиперпластическим, т.е. носил доброкачественный характер, существенных различий в особенностях свечения с ворсинчатой аденомой выявлено не было.

Результаты гистологического анализа биоптата удаленного полипа показали, что он носил гиперпластический характер. Из всех изученных полипов гистологический анализ исследованных биоптатов показал, что 5 полипов (15,6%) были гиперпластическими и 27 (84,4%) - железистые. Результаты гистологического анализа дали отрицательный результат на наличие злокачественных клеток (рисунки 3.25, 3.26).

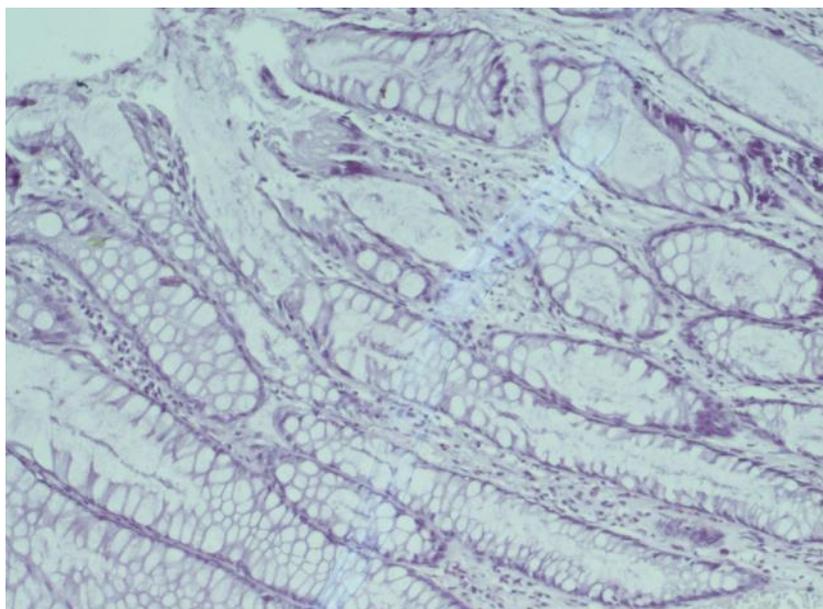


Рисунок 3.25 – Гиперпластический полип сигмовидной кишки. x100.

Окраска гематоксилин эозином

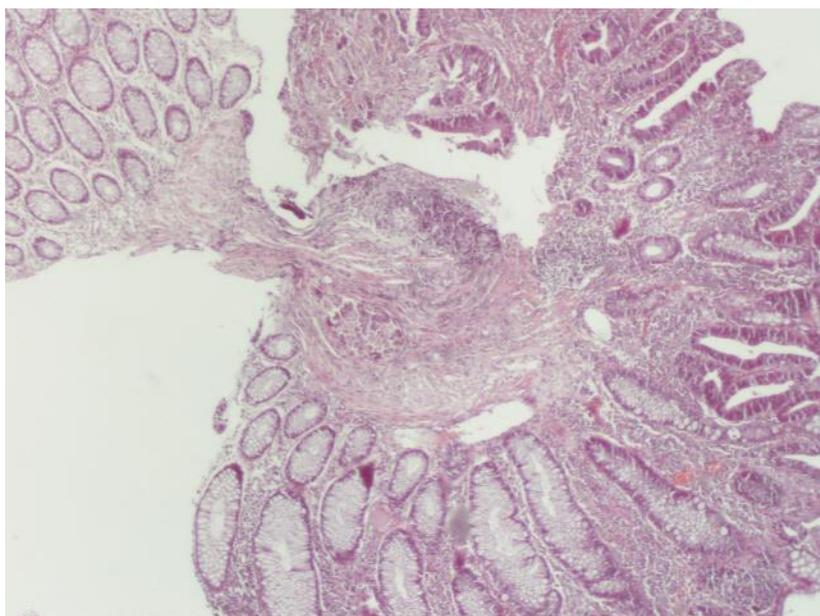


Рисунок 3.26 – Аденоматозный полип сигмовидной кишки с очагами высокой дисплазии. X 40. Окраска гематоксилин эозином

3.3 Сравнительная оценка диагностических методов исследования малигнизированных полипов толстой кишки

Среди 18 больных с малигнизированными полипами толстой кишки, 3 пациента (16,6%) жаловались на запоры; 4 (22,2%) на вздутие живота, метеоризм;

2 (11%) зуд в заднем проходе; у 11 (61%) кровянистые выделения в кале, у 5 (27,7%) наличие выявленных полипов было бессимптомным.

Результаты колоноскопии: у 10 пациентов (55,5%) малигнизированных полипов были грибовидные и у 8 (44,5%) - шаровидные. По цвету у 5 (27,8 %) полипов были красно-серыми, у 4 (22,2%) - желтыми и 9 (50%) - темно-красными. У 6 33,3% полипы были множественными, а у 12 (66,7%) - одиночные. Малигнизированные полипы располагались у 4 (22,2) % в прямой кишке, у 3 (16,6%) в сигмовидной кишке, у 4 (22,2 %) в нисходящей ободочной кишке, у 1 (5,5%) в поперечной ободочной кишке, у 6 (33,3% в восходящей ободочной кишке. Одно из наблюдений приведено на рисунке 3.27.

Во время колоноскопии в средней трети сигмовидной кишки обнаружено полиповидное образование более 4 сантиметров в диаметре на широком основании. Предварительный диагноз аденоматозный полип с возможной малигнизацией. Фрагмент взят на биопсию для гистологического анализа.



Рисунок 3.27 – Малигнизированный полип в дневном свете

При осмотре в режиме NBI: цвет новообразования коричневый по отношению к окружающей слизистой. Сосуды: имеются области со значительно искривленными сосудами или они отсутствовали. Рельеф слизистой был

бесструктурный или отсутствовал поверхностный рисунок. Данная картина соответствовала 3 типу классификации NICE и указывала на озлокачествление новообразования (рисунок 3.28, 3.29).



Рисунок 3.28 – Малигнизированный полип. Режим NBI+ZOOM



Рисунок 3.29 – Малигнизированный полип. Режим NBI+ZOOM

После проведенного эндоскопического исследования применили метод исследования биоптата в высокочастотном электромагнитном поле. Наряду с краевым свечением, характерным для здоровой слизистой толстой кишки, впервые отмечено внутреннее свечение (рисунок 3.30), что указывало на появление злокачественного компонента. Гистограмма яркости свечения и длины волн представлены на рисунках 3.31 и 3.32.

По эндоскопической картине малигнизация полипов была выявлена в 85,6% случаев с последующим гистологическим подтверждением малигнизации присланных биоптатов кишки. В исследовании впервые обнаружено, что при помещении биоптата малигнизированного полипа кишки в высокочастотное электрическое поле возникает краевое свечение (эффект Кирлиана).

Проведена сравнительная оценка показателей свечения в электромагнитном поле здорового участка кишки, доброкачественного полипа и малигнизированного полипа. По яркости оно превышает свечение биоптата здоровой кишки на 39,8% (таблица 3.2). Кривая яркости свечения имела одногорбую форму.

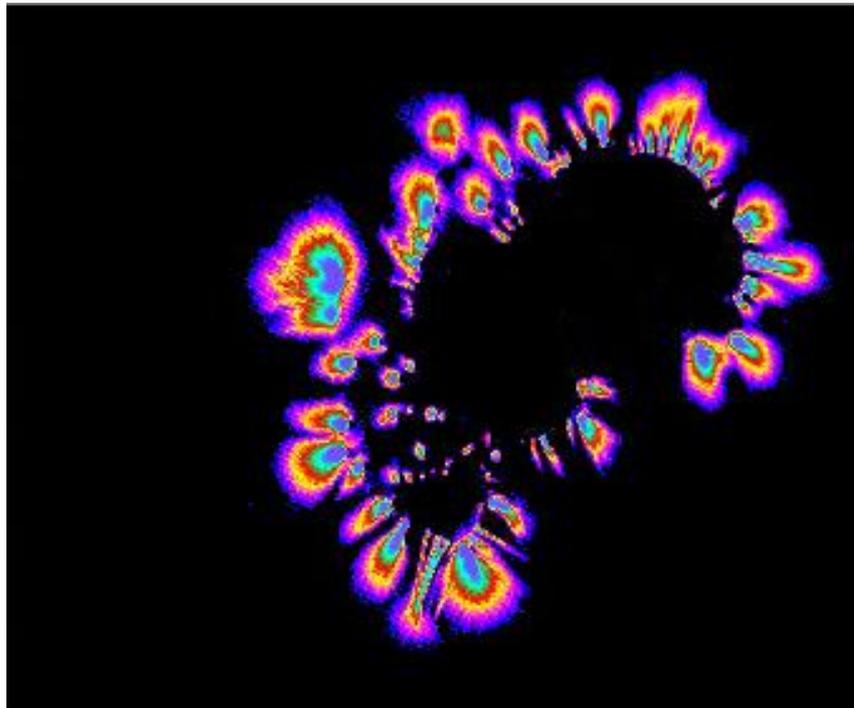


Рисунок 3.30 – Внутреннее и краевое свечение малигнизированного полипа в высокочастотном электромагнитном поле

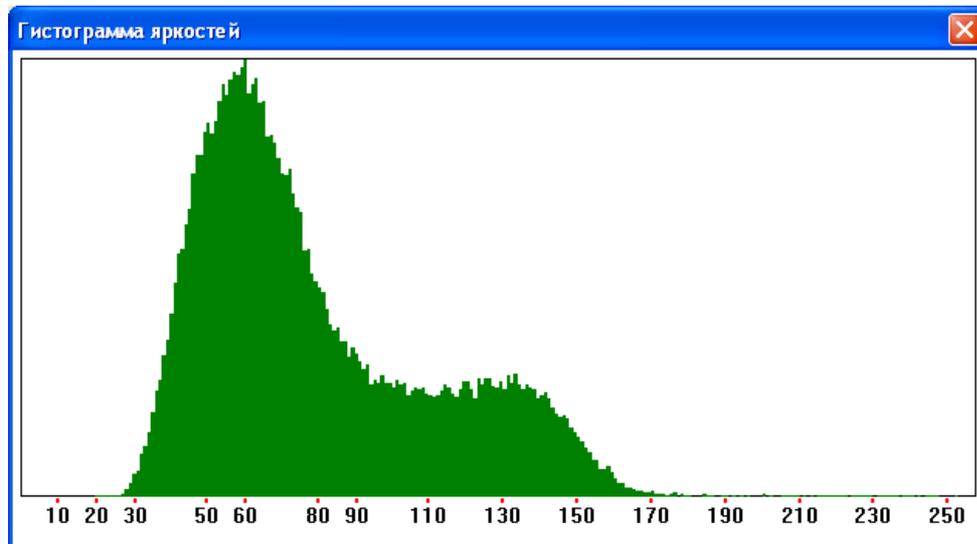


Рисунок 3.31 – Гистограмма яркости свечения биоптата малигнизированного полипа в высокочастотном электромагнитном поле

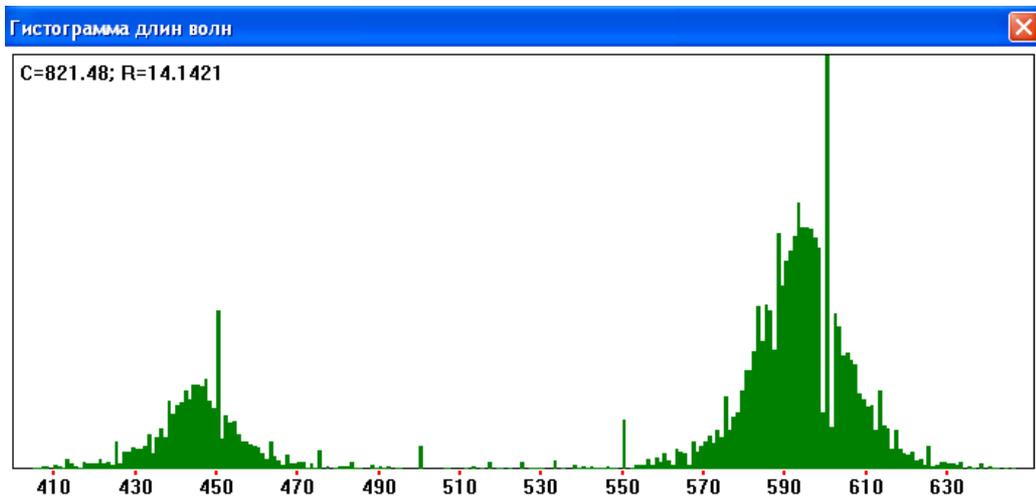


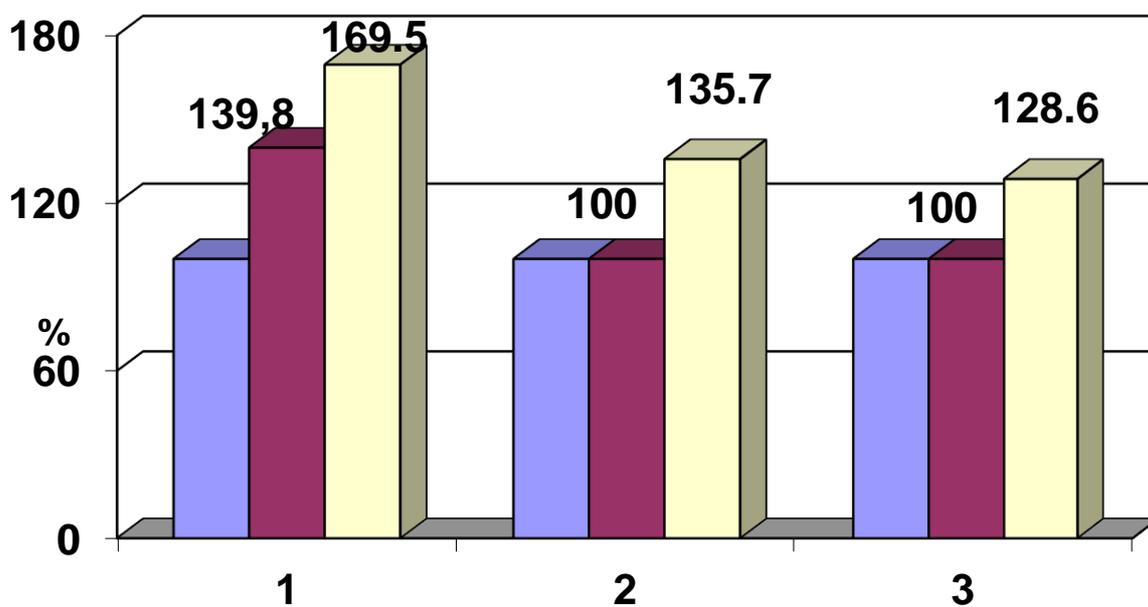
Рисунок 3.32 – Гистограмма длин волн свечения биоптата малигнизированного полипа в высокочастотном электромагнитном поле

На гистограммах длин волн свечения минимальная граница диапазона при наибольшем пике свечения биоптата полипа достоверно не отличалась от таковой здорового участка кишки. Не было достоверных различий длин волн на максимальной границе диапазона свечения.

В биоптате малигнизированного полипа наряду с краевым свечением появилось внутреннее свечение. Кривая яркости свечения имела двугорбую форму. Яркость свечения биоптата малигнизированного полипа превышала таковую здорового участка кишки на 69,5%, а биоптата гиперпластического

полипа на 21,3%. На гистограмме длины волн свечения при малигнизации, максимальный пик свечения смещался в сторону более длинных волн.

Минимальная граница диапазона длин волн свечения при наибольшем пике в биоптате малигнизированного полипа была больше таковой при здоровом участке кишки, при полипе на 35,7%. Максимальная граница диапазона длин волн свечения при наибольшем пике в биоптате малигнизированного полипа была больше таковой при здоровом участке кишки, при полипе на 28,6%. Сравнительные данные яркости свечения, длины волны а также параметры свечения различных участков кишки представлены на рисунке 3.33 и в таблице 3.2.



Синий столбик – биоптат здорового участка кишки. Красный столбик – биоптат доброкачественного полипа. Желтый столбик – биоптат малигнизированного полипа

Рисунок 3.33 – Процентное отношение 1 – яркости свечения, 2 – длины волны на минимальной границе диапазона свечения, 3 – длины волны на максимальной границе диапазона свечения

Таблица 3.2 – Сравнительные параметры свечения биоптатов толстой кишки

Результаты гистологического анализа	Статистические показатели	Здоровый участок кишки n = 40	Доброкачественный полип n = 32	Малигнизированный полип. n = 18
Первоначальный диагноз по эндоскопии	-	Здоровый участок	Полип	Полип n=8 Малигнизированный полип. n=10
Краевое свечение	-	есть	есть	есть
Внутреннее свечение	-	нет	нет	есть
Яркость свечения в битах	M±m SD	100,3±0,9 ±5,7	140,2±0,7 ±3,9 P ₁ <0,001	170,0±0,6 ±2,5 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001
Минимальная граница диапазона длин волн свечения в нм при наибольшем пике	M±m SD	405,0±8,3 ±52,3	405,4±10,9 ±60,0 P ₁ >0,05	550,5±8,1 ±34,0 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001

Результаты гистологического анализа	Статистические показатели	Здоровый участок кишки n = 40	Доброкачественный полип n = 32	Малигнизированный полип. n = 18
Максимальная граница диапазона длин волн свечения в нм при наибольшем пике	M±m SD	490,0±7,9 ±49,8	490,4±11,4 ±62,7 P ₁ >0,05	630,0±9,2 ±38,6 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001
Диагноз по результатам свечения	Здоровый участок кишки	Полип		Малигнизированный полип: Tis, T1

Примечание: P₁ между рядами 1 и 2; P₂ между 1 и 3; P₃ между 2 и 3.

Все полученные биоптаты полипов, подозрительных на малигнизацию, были отправлены на гистологическое исследование. После окраски препарата гематоксилин эозином были подтверждены очаги аденокарциномы (рисунок 3.34).

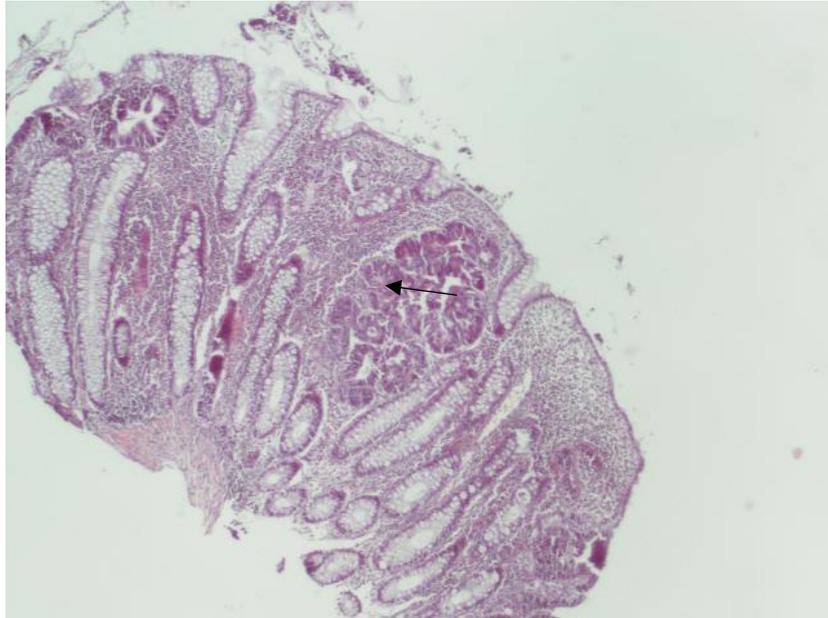


Рисунок 3.34 – Аденоматозный полип сигмовидной кишки с очагом малигнизации по типу высокодифференцированной аденокарциномы, хХ40.

Окраска гематоксилин эозином

3.4. Сравнительная оценка диагностических методов исследования злокачественных новообразований толстой кишки

Среди 79 пациентов, которым в последующем был установлен диагноз злокачественная опухоль толстой кишки: у 19 (24%) заболевание протекало бессимптомно (выявлено при диспансеризации), у 41(51,8%) предъявляли жалобы на периодические запоры, 8 пациентов (10,1%) беспокоили тенезмы и поносы и 11 (14%) на периодическое вздутие живота. Во время дообследования больным выполнена колоноскопия в белом свете и режиме NBI+ZOOM (рисунок 3.35, 3.36). Во время диагностической колоноскопии в белом свете в нижней трети сигмовидной кишки выявлено бугристое образование, занимающие 2/3 полуокружности кишки, суживающее ее просвет, при контакте отмечается кровоточивость.

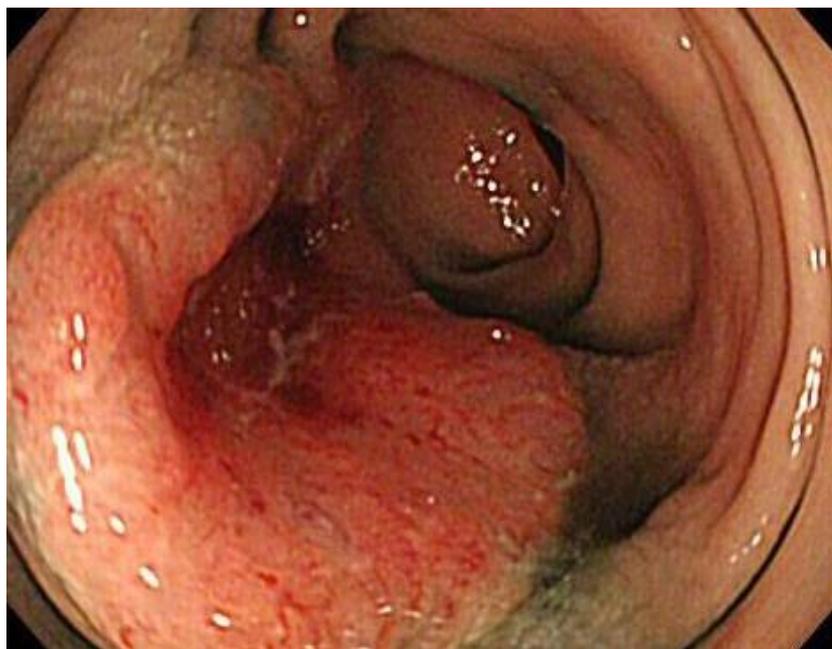


Рисунок 3.35 – Эндоскопическая картина злокачественной опухоли толстой кишки в дневном свете



Рисунок 3.36 – Эндоскопическая картина злокачественной опухоли толстой кишки. Режим NBI+ZOOM

При осмотре в режиме NBI: цвет новообразования темно коричневый по отношению к окружающей слизистой. Во время оценки сосудистого рисунка имеются области со значительно искривленными сосудами или они

отсутствовали. Рельеф слизистой был бесструктурный или отсутствовал поверхностный рисунок. Данная картина соответствовала 3 типу классификации NICE и указывала на злокачественный характер новообразования.

Параллельно определяли свечение биоптата толстой кишки в высокочастотном электромагнитном поле. Было установлено, что в высокочастотном электромагнитном поле наряду с краевым отмечалось внутреннее свечение биоптата (рисунок 3.37), что указывало на злокачественный характер опухоли.

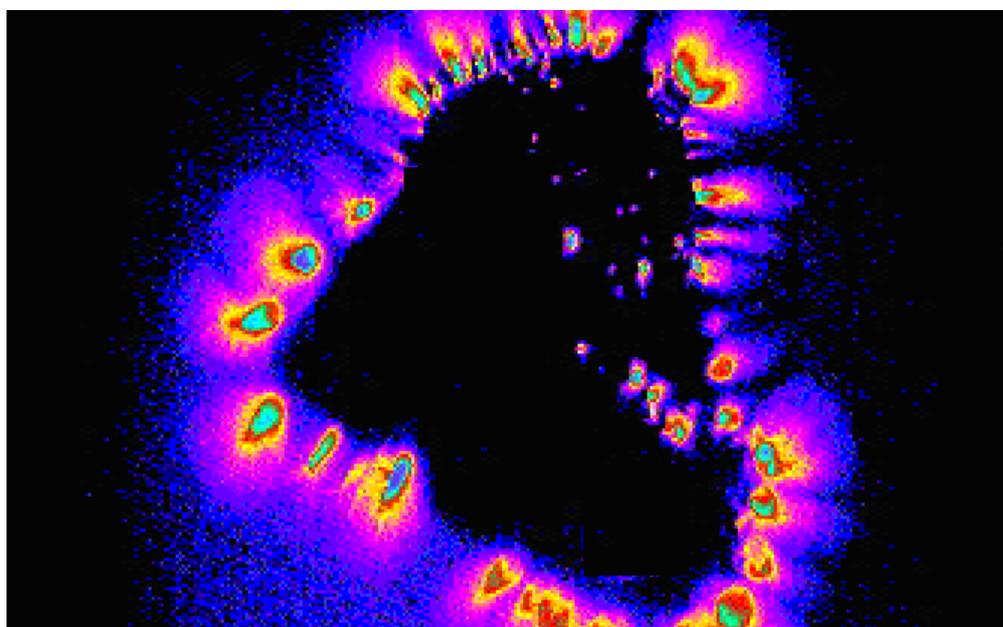


Рисунок 3.37 – Внутреннее и краевое свечение биоптата умеренно дифференцированной злокачественной опухоли сигмовидной кишки в высокочастотном электромагнитном поле

Гистограмма яркости свечения биоптата представлена на рисунке 3.4.4. Обращает внимание двугорбый характер кривой. На гистограмме длины волны свечения биоптата злокачественной опухоли толстой кишки отмечается два пика длины волн. Более высокий пик, имеющий больший диапазон находится в области более длинных волн свечения (рисунок 3.38).

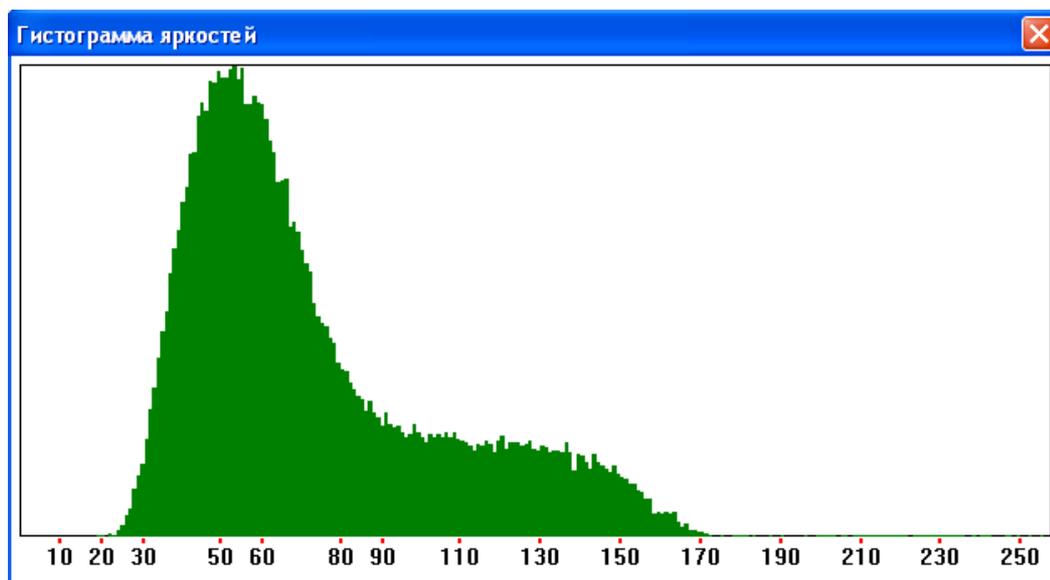


Рисунок 3.38 – Гистограмма яркости свечения биоптата умеренно дифференцированной злокачественной опухоли сигмовидной кишки

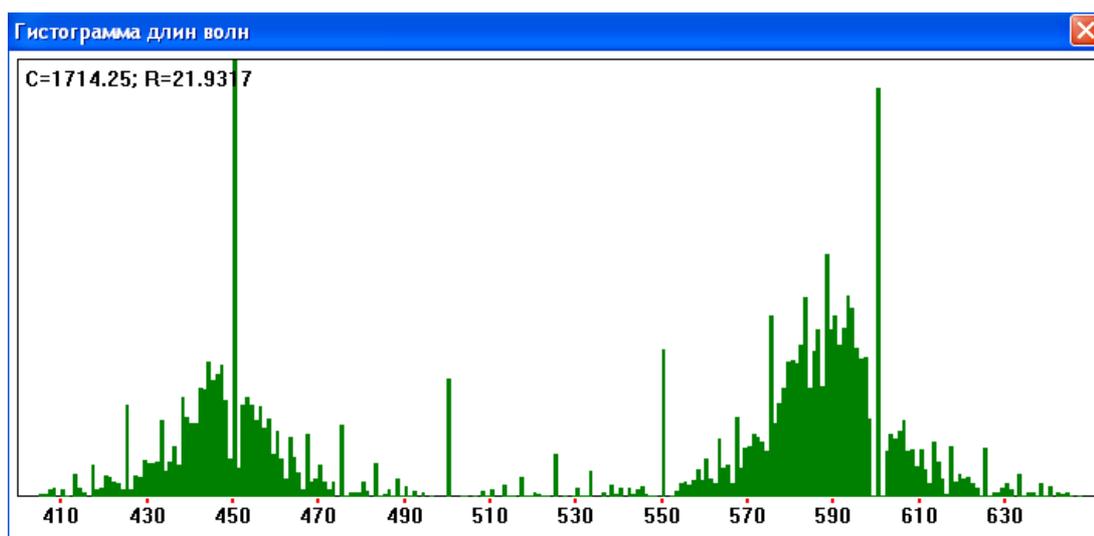


Рисунок 3.39 – Гистограмма длины волны свечения биоптата умеренно дифференцированной злокачественной опухоли сигмовидной кишки

Для подтверждения злокачественного характера новообразования сигмовидной кишки биоптаты отправили на гистологическое исследование. Результаты гистологического анализа биоптата из новообразования сигмовидной кишки подтвердили наличие умеренно дифференцированной аденокарциномы сигмовидной кишки со структурами слизеобразующего рака (рисунок 3.40).

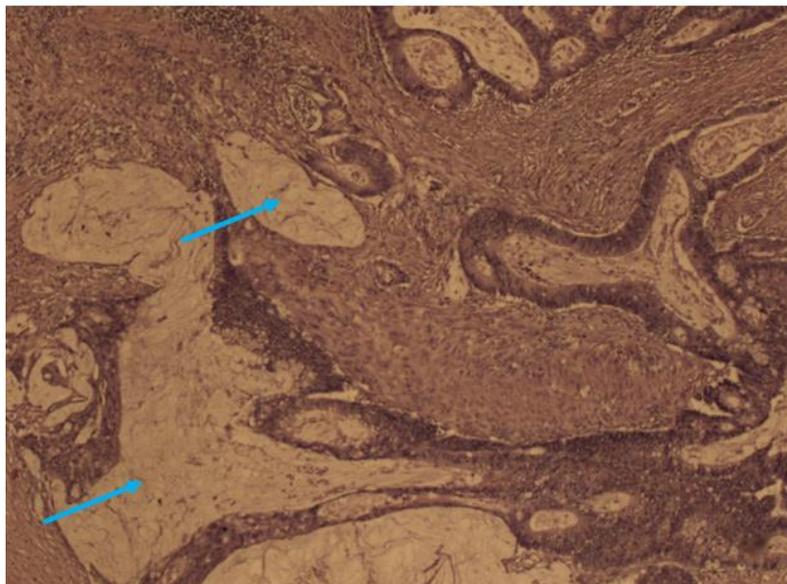


Рисунок 3.40 – Умереннодифференцированная аденокарцинома со структурами слизиобразующего рака (стрелка). Окраска гематоксилин эозином х40

Отличительные признаки свечения биоптатов злокачественной опухоли толстой кишки в высокочастотном электромагнитном поле практически соответствовали показателям свечения биоптатам малигнизированных полипов. Проведенные исследования свечения биоптатов, взятых из правой половины ободочной кишки, левой половины ободочной поперечной ободочной кишки и прямой кишки не выявили значимых различий. Исследование параметров свечения биоптатов опухоли в зависимости от ее дифференцировки, также не выявили статистически значимых различий.

ГЛАВА 4.**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ
ТОЛСТОЙ КИШКИ СО СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКОЙ МЕТОДОВ
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ**

Из 205 пациентов, которые прошли полное клиническое обследование, различные методы хирургического вмешательства проведены 165 пациентам (80,4%). В зависимости от размеров новообразований были выполнены разные объемы оперативных вмешательств. У 32 пациентов с диагнозом: гиперпластический полип ободочной или прямой кишки, хирургическое вмешательство выполнено в объеме эндоскопической диатермокоагуляции выполнено 24 пациентам (75%), 8 пациентам выполнена петлевая эксцизия или эксцизия холодной петлей. При петлевой электроэксцизии полипа на ножке с целью профилактики кровотечения из ножки использовали клипирование ножки полипа или наложение лигатуры. 36 пациентам с наличием ворсинчатой опухоли было проведены следующие варианты хирургического вмешательства: эндоскопическая резекция в слизисто-подслизистом слое 23 человека (63,8%), у 3х пациентов (8,3%) пришлось прибегнуть к поэтапному (пофрагментарному) удалению опухоли. Методика фрагментации, заключалась в постепенном, поэтапном, последовательном захвате диатермической петлей и отсечении отдельных фрагментов ворсинчатой опухоли до полного удаления, а также применялась для удаления доброкачественных образований на широком и узком основаниях диаметром более 2,0 см. У 10 пациентов в связи со значительными размерами опухоли произведена малоинвазивная резекция ободочной кишки - у 8 пациентов, и лапаротомия с резекцией кишки у 2х пациентов. При выявленных малигнизированных полипах в ободочной и прямой кишке, у 18 пациентах была выполнена эндоскопическая резекция в слизисто-подслизистом слое. Все данные представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Вид новообразований толстой кишки и объем оперативного вмешательства

Вид образования толстой кишки	Объем оперативного вмешательства
Гиперпластический полип n=32	Эндоскопическая диатермокоагуляция n=24 (75%) Петлевая эксцизия или эксцизия холодной петлей n=8 (25%)
Ворсинчатая опухоль n=36	Эндоскопическая резекция в слизисто-подслизистом слое n=23 Поэтапное (пофрагментарное) удаление опухоли n=3 Малоинвазивная резекция ободочной кишки n=8 Лапаротомия, резекция ободочной, прямой кишки n=2
Малигнизированный полип (n=18)	Эндоскопическая резекция в слизисто-подслизистом слое

У 79 пациентов (38,5%) с установленным диагнозом: злокачественной опухоли ободочной или прямой кишки, дальнейшее хирургическое лечение проведено в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ от 2020 года после проведения врачебного консилиума. Данные представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Локализация опухолевого процесса и объем оперативного вмешательства

Локализация опухоли	Объем оперативного вмешательства
Восходящий отдел ободочной кишки, слепая кишка, печеночный изгиб (n=21)	Правосторонняя гемиколэктомия
Селезеночный изгиб, нисходящий отдел ободочной кишки (n=14)	Левосторонняя гемиколэктомия
Сигмовидная кишка (n=34)	Резекция сигмовидной кишки
Прямая кишка (n=10)	Передняя резекция прямой кишки

Для оценки диагностической значимости методов ранней диагностики новообразований, мы вычисляли следующие показатели: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность методики (ДС), и общая точность метода (ОТ). Сравнительная характеристика диагностической значимости методов обследования при выявлении гиперпластических полипов представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Сравнительная характеристика диагностической значимости методов обследования при выявлении гиперпластических полипов

Диагностические методы обследования	Число исследованных объектов	Чувствительность методики	Специфичность методики	Общая точность методики
Колоноскопия NBI+ZOOM	32	98 %	99,4%	98,7%
Свечение в высокочастотном электромагнитном поле	32	98,1,%	99%	98,5%
Гистологическое исследование	32	99%	98,5%	98,75%

Наибольшую чувствительность методики показало гистологическое исследование биоптатов. При этом две другие методики продемонстрировали высокие диагностические возможности. Специфичность методики была выше при изучении биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле. А общая точность методик была практически идентична.

Сравнительная характеристика диагностической значимости методов обследования при выявлении ворсинчатой опухоли представлена в таблице 4.4. Наибольшую чувствительность продемонстрировала методика гистологического исследования, однако высокую специфичность и чувствительность продемонстрировала методика свечения биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле. На гистологические возможности влияют размеры биоптата из слизистой кишки. Общая точность всех методик была практически на одном уровне.

Таблица 4.4 – Сравнительная характеристика диагностической значимости методов обследования при выявлении ворсинчатой опухоли

Диагностические методы обследования	Число исследованных объектов	Чувствительность методики	Специфичность методики	Общая точность методики
Колоноскопия NBI+ZOOM	36	90,7 %	94 %	92 %
Свечение в высокочастотном электромагнитном поле	36	95 %	97,8%	96 5%
Гистологическое исследование	36	97,2%	98%	97,6%

Сравнительная характеристика диагностической значимости методов обследования при выявлении малигнизированных полипов представлена в таблице 4.5. Из двух инструментальных методов исследования чуть большую чувствительность продемонстрировала методика колоноскопии в режиме NBI и ZOOM.

Таблица 4.5 – Сравнительная характеристика диагностической значимости методов исследования при выявлении малигнизированных полипов.

Диагностические методы обследования	Число исследованных объектов	Чувствительность методики	Специфичность методики	Общая точность методики
Колоноскопия NBI+ZOOM	18	98,3 %	98 %	98,05 %
Свечение в высокочастотном электромагнитном поле	18	98 %	98,1 %	98,05 %
Гистологическое исследование	18	98,7 %	98,9%	98,9%

При этом чувствительность методики свечения биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле практически находилась на том же уровне. На гистологические возможности влияют размеры биоптата из слизистой кишки. Специфичность всех методов диагностики находилась на одном уровне. Общая точность среди всех методик, включая гистологическое исследование биоптатов была на высоком уровне.

Сравнительная характеристика диагностической значимости методов исследования при выявлении злокачественной опухоли представлена в таблице 4.6. Практически все диагностические методы были высокочувствительны, высокоспецифичны. Общая точность всех методик была практически идентична.

Таблица 4.6 – Сравнительная характеристика диагностической значимости методов обследования при выявлении злокачественной опухоли

Диагностические методы обследования	Число исследованных объектов	Чувствительность методики	Специфичность методики	Общая точность методики
Колоноскопия NBI+ ZOOM	32	99%	100%	99%
Свечение в высокочастотном электромагнитном поле	32	99%	99%	99,1%
Гистологическое исследование	32	100%	100%	100%

Анализируя полученные результаты диагностических методик мы установили, что колоноскопия с использованием режима NBI + ZOOM и исследование биоптатов слизистой толстой кишки в высокочастотном электромагнитном поле, как методов экспресс диагностики показали высокую чувствительность, специфичность и общую точность, по сравнению с использованием колоноскопии в белом свете, что было подтверждено гистологическим исследованием биоптатов. Сочетание этих методов может быть

использовано для решения вопроса о тактике хирургического лечения при новообразованиях толстой кишки. А в случае применения методики экспресс-диагностики гистологической верификации взятых биоптатов, может способствовать определению объема хирургического вмешательства. Наши результаты оказались сопоставимы с результатами проведенных ранее исследований в России (Вусик М.В., 2015, Потехина Е.В., 2017, Шулешова А.Г., 2016) и зарубежных исследованиях (David G Hewett et al., 2012, Sarah K. McGill et al., 2013).

ГЛАВА 5.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У СОБАК В ВЫСОКОЧАСТОТНОМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОМ ПОЛЕ

Для сравнительной оценки свечения доброкачественных и злокачественных новообразований слизистой толстой кишки у человека и собаки, было проведено исследование биопсийного материала, взятого из здоровой слизистой толстой кишки, из доброкачественного полипа и злокачественного полипа. В высокочастотном электромагнитном поле отмечалось краевое свечение стенки толстой кишки при эндоскопии (рисунок 5.1).

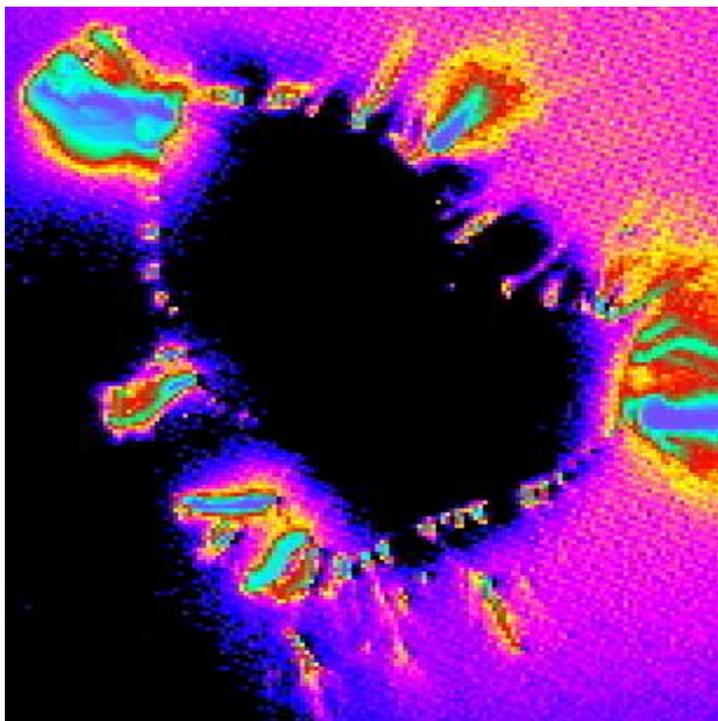


Рисунок 5.1 – Свечение здорового участка толстой кишки собаки при эндоскопии в высокочастотном электромагнитном поле

Гистограмма яркости и длин волн свечения здорового участка толстой кишки собаки при эндоскопии представлены на рисунках 5.2, 5.3.

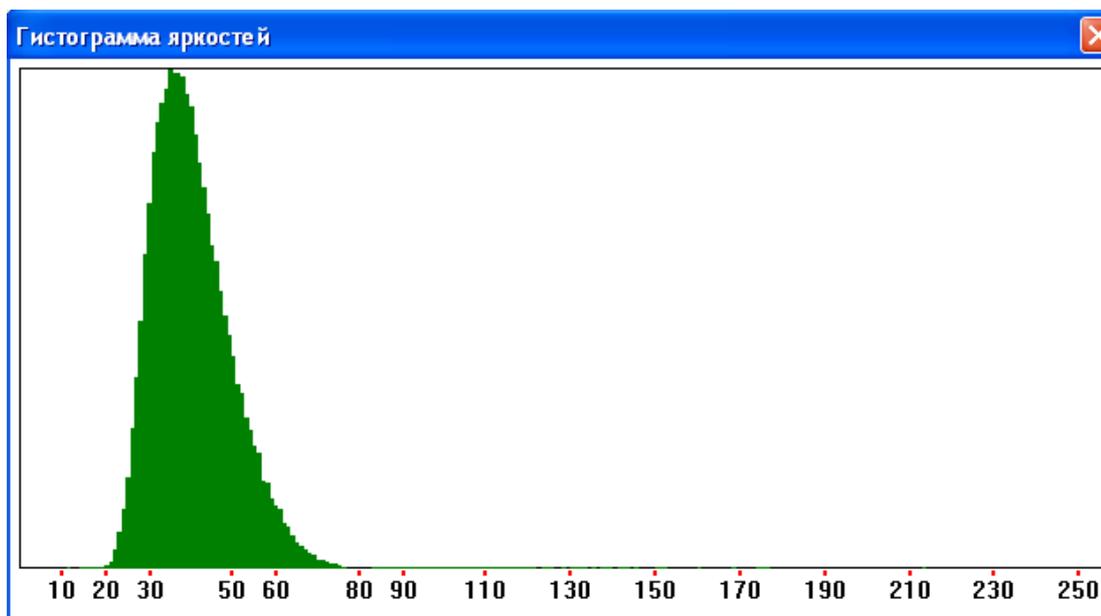


Рисунок 5.2 – Гистограмма яркости свечения здорового участка толстой кишки собаки при эндоскопии в высокочастотном электромагнитном поле

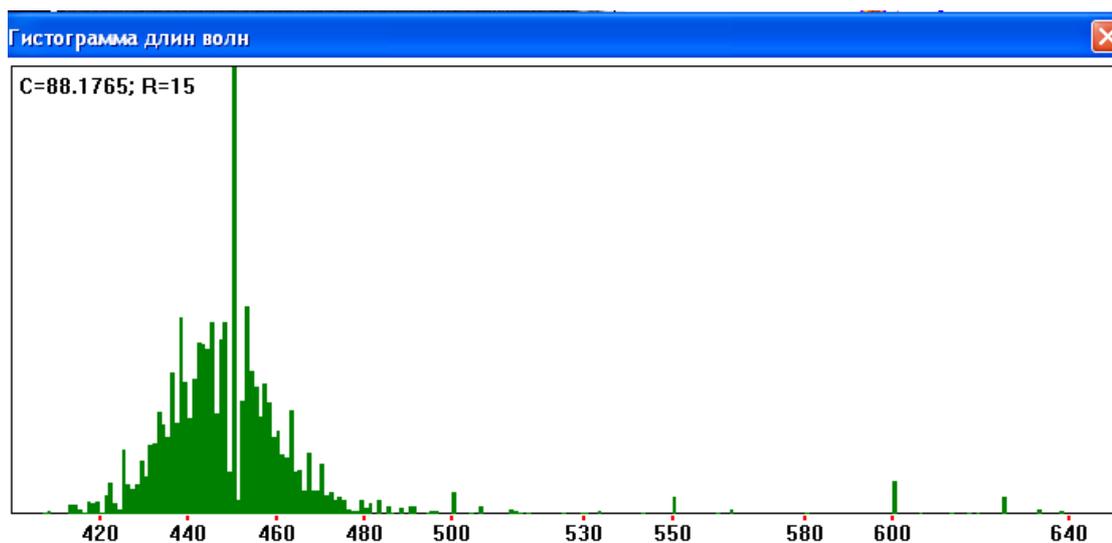


Рисунок 5.3 – Гистограмма длин волн свечения здорового участка толстой кишки собаки при эндоскопии в высокочастотном электромагнитном поле

При эндоскопическом исследовании свечение полипа в высокочастотном электромагнитном поле в полости толстой кишки собаки было краевым (рисунок 5.4), но гистограмма яркости свечения была больше, чем здорового участка на 37,5% (рисунок 5.5) при той же длине волны (рисунок 5.6).

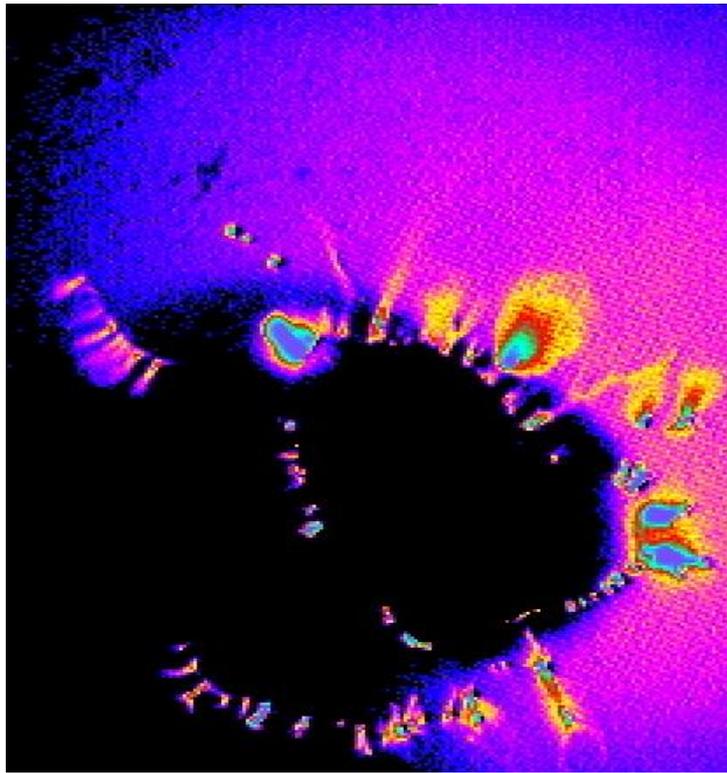


Рисунок 5.4 – Свечение полипа в полости толстой кишки собаки при эндоскопии в высокочастотном электромагнитном поле

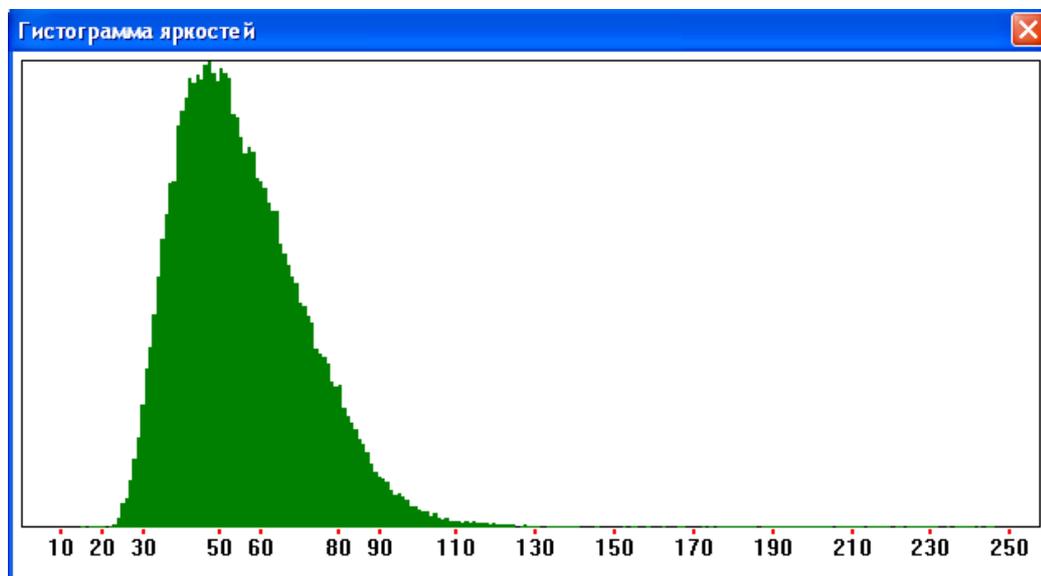


Рисунок 5.5 – Гистограмма яркости свечения полипа в полости толстой кишки собаки при эндоскопии в высокочастотном электромагнитном поле

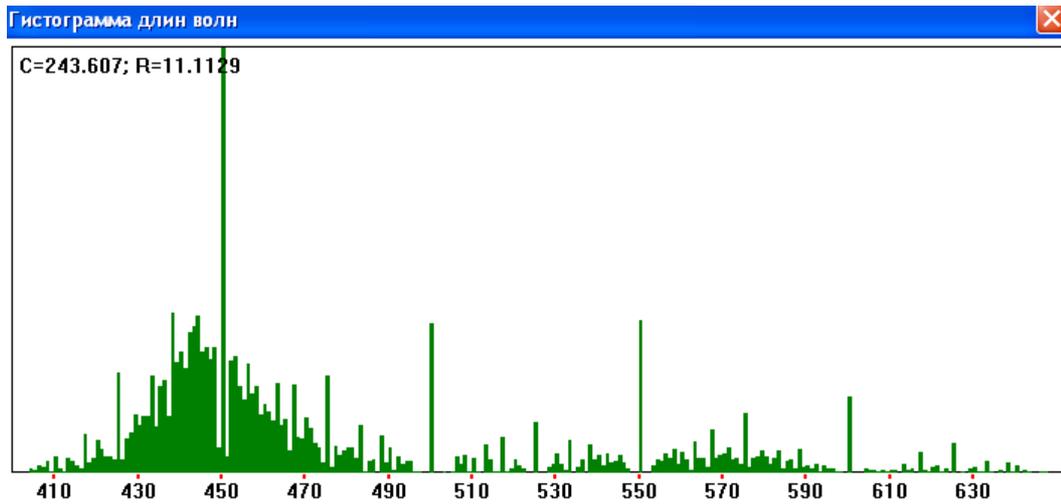


Рисунок 5.6 – Гистограмма длин волн свечения полипа в полости толстой кишки собаки при эндоскопии в высокочастотном электромагнитном поле

При эндоскопическом осмотре малигнизированного полипа толстой кишки у собаки установлено, что наряду с краевым свечением, малигнизированный полип имеет внутреннее свечение (рисунок 5.7).

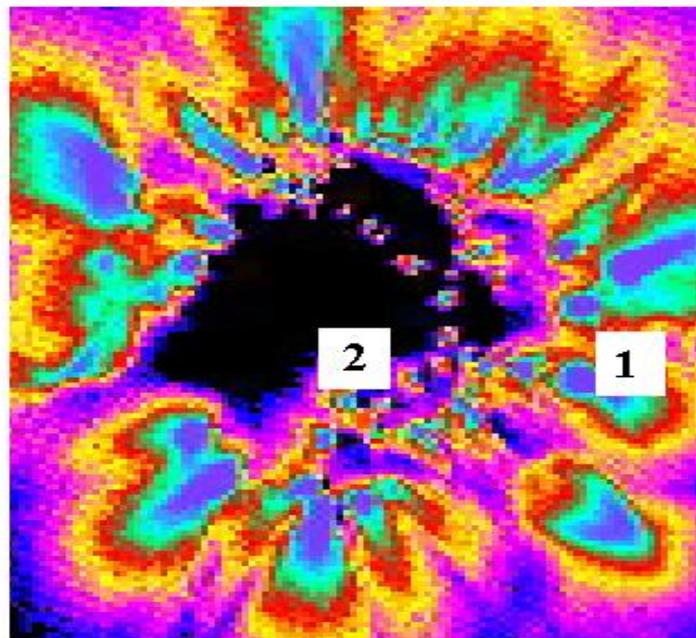


Рисунок 5.7 – Свечение малигнизированного полипа в полости толстой кишки собаки при эндоскопии в высокочастотном электромагнитном поле.

1 – краевое свечение. 2 – внутреннее свечение

Гистограмма яркости и длин волн свечения малигнизированного полипа толстой кишки собаки при эндоскопическом исследовании представлены на рисунках 5.8, 5.9.

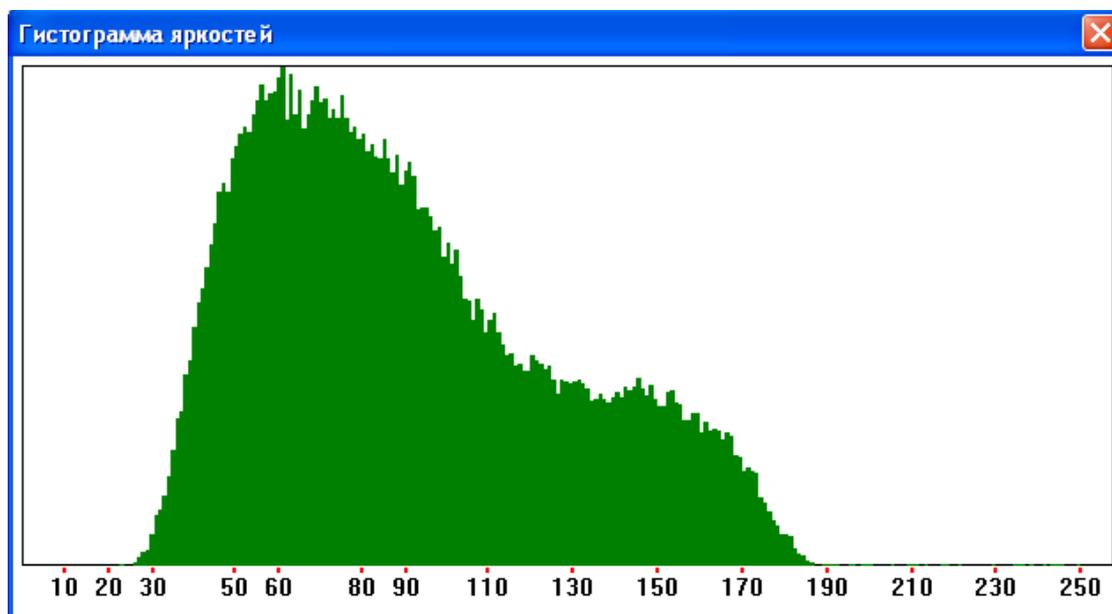


Рисунок 5.8 – Гистограмма яркости свечения малигнизированного полипа в полости толстой кишки собаки при эндоскопии в высокочастотном электромагнитном поле

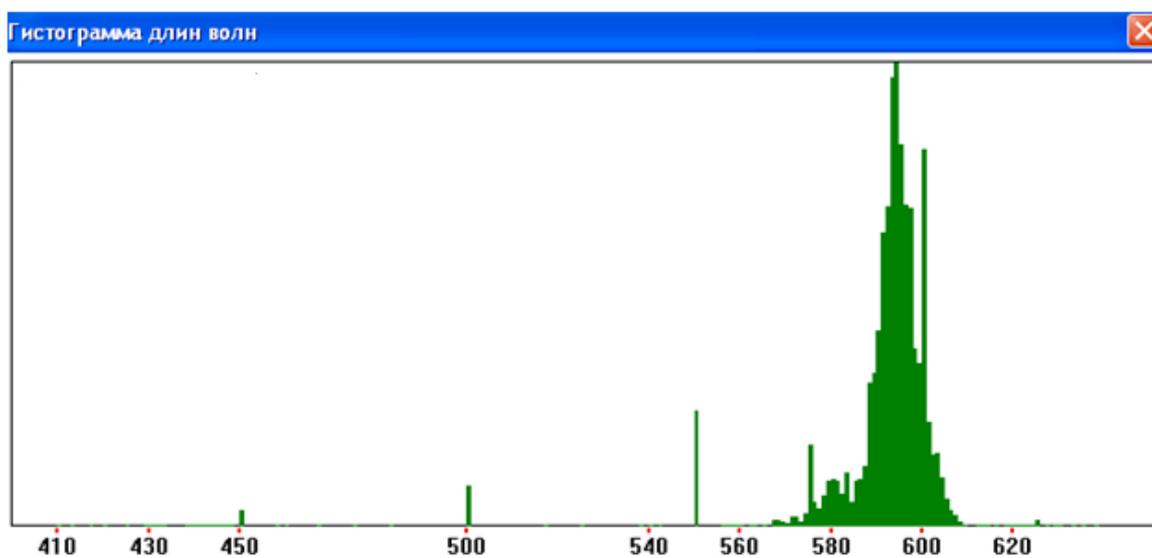


Рисунок 5.9 – Гистограмма длин волн свечения малигнизированного полипа в полости толстой кишки собаки при эндоскопии в высокочастотном электромагнитном поле

Мы провели сравнительную оценку параметров свечения, включавших краевое свечение, внутреннее свечение, яркость свечения здорового участка, доброкачественного полипа и злокачественного полипа у собаки (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Сравнительная оценка параметров свечения в высокочастотном электромагнитном поле здорового участка, доброкачественного полипа и злокачественного полипа толстой кишки собаки при эндоскопии

Первоначальный диагноз по эндо- скопии	Здоровый уча- сток n=9	Полип n=4	Малигнизированный полип n=2
Краевое свечение	есть	есть	есть
Внутреннее свечение	нет	нет	есть
Яркость свечения в битах	87,5 85,0 90,0	120,0 120,0 130,0 P <0,01	185,0 180,0 190,0 P <0,05
Минимальная граница диапазона длин волн свечения в нм	405,0 404,0 405,0	405,0 405,0 405,0 P >0,05	570,0 550,0 580,0 P <0,05
Максимальная граница диапазона длин волн свечения в нм	491,5 490,0 495,0	500,0 500,0 500,0 P >0,05	610,0 600,0 615,0 P <0,05

При эндоскопическом исследовании в высокочастотном электромагнитном поле медиана яркости свечения малигнизированного полипа превышала таковую здорового участка толстой кишки собаки кишки на 111,4 %, минимальная граница диапазона длин волн – на 40,7 %, а максимальная граница – на 24,1%.

Медиана яркости свечения биоптата малигнизированного полипа в высокочастотном электромагнитном поле превышала таковую здорового участка биоптата толстой кишки собаки на 122 %, минимальная граница диапазона длин волн – на 37,7 %, а максимальная граница – на 27,2 %.

Таким образом, свечение малигнизированного полипа толстой кишки собаки в высокочастотном электромагнитном поле отличается от свечения доброкачественного полипа и здорового участка кишки наличием внутреннего свечения, по яркости свечения и по длине волн свечения. Это соответствовало различию свечения биоптатов, взятых во время оперативного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из основных методов лечения новообразований толстой кишки является хирургический. В современной хирургии наряду с традиционными методами используются малоинвазивные, в том числе эндоскопические. В то же время объем операции определяется рядом факторов: локализацией процесса, размерами новообразования, его морфологической структурой. Появляются новые дополнительные методики для выявления очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки. Однако отмечено недостаточное внедрение этих методик в клиническую практику. Отсутствует единый диагностический алгоритм обследования пациентов с очаговыми изменениями слизистой оболочки толстой кишки с применением сочетанных методик. Не сформулированы сроки проведения скрининговых методов в нашей стране. Все это определило необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Целью нашей работы явилась разработка метода дифференциальной диагностики новообразований толстой кишки по визуализации в высокочастотном электромагнитном поле для улучшения результатов хирургического лечения. Данное исследование проводилось в комбинации с эндоскопическим исследованием толстой кишки в режиме NBI + ZOOM и морфологическое исследование биоптатов слизистой толстой кишки.

За период 2016-2021 гг. проведено комплексное обследование 205 пациентов с очаговыми изменениями слизистой оболочки толстой кишки. В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 45 до 80 лет. У 40 пациентов, входивших в группу с новообразованиями толстой кишки производили биопсию здоровых участков слизистой (контрольная группа), а у 165 изучали слизистую с патологическими процессами. Из них мужчин было 67 (45,5%), женщин 80 (54,5%). В зависимости от результатов патологического анализа были выделены следующие группы пациентов: 1 группа (условно здоровые пациенты) - со слизистой толстой кишки без опухоли; 2 группа (с

предраковыми заболеваниями толстой кишки): ворсинчатая опухоль, полип; 3 группа: ранний рак (малигнизированный полип); 4 группа: рак толстой кишки.

У пациентов проводилось общеклиническое и инструментальное обследование, включающее ультразвуковое исследование брюшной полости, компьютерную томографию или магниторезонансную томографию брюшной полости и малого таза, рентгенографию грудной клетки, эндоскопическое обследование колоноскопом (Стойка Olympus 180 EVIS EXERA II VIDEO SYSTEM CENTER (Япония) с применением узкоспектральной визуализации (NBI)+ZOOM, определение онкомаркеров РЭА, СА19-9, лабораторные анализы, включая общий и биохимический анализ крови, гистологический анализ послеоперационных биоптатов (время доставки до 40 минут), а также визуализация участков биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле.

Поскольку основной целью нашей работы явилось создание метода дифференциальной диагностики опухолевидных образований толстой кишки по визуализации свечения в высокочастотном электромагнитном поле для улучшения результатов хирургического лечения - диагностическая колоноскопия имела важное значение. Наличие макроскопических признаков очаговой малигнизации исследуемых полипов являлось определяющим в выборе образований для дальнейшего их изучения. Визуальная эндоскопическая диагностика в нашем исследовании являлась одним из скрининговых методов, которая позволила оценить анатомический тип полипа, его цвет, размеры, характер поверхности, консистенцию, контактную кровоточивость. Мы использовали эндоскопическую стойку Olympus 180 EVIS EXERA II VIDEO SYSTEM CENTER (Япония) с применением узкоспектральной визуализации NBI.

На первом этапе проводилась колоноскопия в белом свете. Затем все выявленные образования обязательно оценивались в режимах NBI + ZOOM, что позволило на основании архитектоники ямочного и сосудистого рисунка получить косвенные признаки морфологической структуры эпителиальных образований слизистой оболочки толстой кишки. Для максимального повышения

контрастности в технологии NBI использовались только такие значения длины волны, которые поглощали гемоглобин.

Изображения капилляров менее размыты, чем при проведении эндоскопии с использованием белого света, что снижает риск не заметить поражение.

Нам встретились следующие варианты: полип на ножке, которая может быть короткой (не более 1 см) или длинной (более 1 см), конической или цилиндрической формы; полип на узком основании с четко выраженной шейкой, диаметр которой меньше самой широкой части полипа; полип на широком основании или «сидячий» полип (от 2-3 до 7-10 см). Ширина основания больше высоты не более, чем в 2 раза. Аденомы были представлены в виде плоской аденомы — опухоли небольших размеров (до 4-6 мм в диаметре), высотой не более 1-2 мм; и плоской продольно растущей аденомы (LST-аденома), которая привела к поражению большей части слизистой оболочки толстой кишки. При этом ее продольные размеры всегда намного превышали поперечные.

Визуальная оценка полипа также включала описание его цвета (от белесоватого и сероватого оттенков до розового и ярко-красного), характера поверхности (гладкая, шероховатая, зернистая, дольчатая, бугристая), консистенции (мягкая или мягко-эластическая, плотноватая, плотно-эластическая и плотная). При осмотре учитывалось также наличие или отсутствие изъязвлений и контактная кровоточивость, которая оценивалась нами как невыраженная, слабо выраженная и выраженная. Локализация и количество полипов обязательно описывались в протоколе исследования. Использование во время нашего исследования, разработанной Sarah K. McGill et al. (2013) NICE классификации, позволило улучшить результаты дифференциальной диагностики между новообразованиями на ранних стадиях.

Для заключительного морфологического исследования необходимо проведение биопсии новообразования. После получения результатов гистологического исследования было принято решение о дальнейшей лечебной тактике. Для забора материала на гистологическое исследование применялись биопсийные щипцы типа FB-25K1; FB-28R1; FB-28U1, фирмы «Olympus»,

которые имели отверстие в центре бранш с диаметром 1 мм. Благодаря этому при минимальной травматизации тканей толстой кишки, были получены крупные биоптаты для гистологического анализа.

Фиксация препаратов, полученных при эндоскопии, проходила в 10% нейтральном забуференном формалине с момента забора материала до начала проводки (не менее 8 часов) при комнатной температуре. Гистологическая проводка осуществлялась в автомате для гистологической обработки тканей «ЛОГОС». Длительность программы 4 часа 50 мин. Дегидратация проводилась в абсолютизированном изопропанолем (4 порции) с последующим пропитыванием парафином и заливкой в парафин. Процессинг до получения готового парафинового блока занимал до 20 часов.

Программа проводки: Формалин 10% - 37 мин; Промывка в воде (20 минут). Дегидратант- 1-я порция- 30 мин; 2-я порция- 48 мин; 3-я порция- 52 мин; 4-я порция -1.30 мин. Парафин- 52.30 мин.

Окрашивание готовых гистологических препаратов гематоксилином – эозином осуществлялось в автомате для окрашивания Leica AvtoStainer XL. Длительность программы составила 39 минут; в процессе окрашивания выполнялась депарафинизация в 3х порциях ксилола, регидратация в изопропанолем (3 порции), окрашивание гематоксилином эозином, дифференцировка окраски, обезвоживание, заключение под покровное стекло.

Третий метод диагностики включал визуализацию биоптатов в высокомагнитном электрическом поле. Это делали с целью апробации создания экспресс-метода диагностики новообразований толстой кишки, особенно при подозрении на злокачественный рост, для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства.

Визуализацию участков биоптатов в высокочастотном поле осуществляли сразу после взятия биоптата в течение 60 секунд сканером KELSUY, созданным многопрофильным предприятием «ЭЛСИС» (г.Санкт-Петербург»).

Свечение сканировалось, увеличивалось встроенным в сканер микроскопом, регистрировалось фототелекамерой (24 кадров/сек; разрешающая способность

2048x1536) и через устройство оцифровки видеосигнала поступало в слот компьютера. Компьютерная программа воспроизводила изображение на экране монитора в виде снимков и гистограммы длин волн. Анализировали гистограммы яркостей краевого свечения участков биоптатов, гистограммы длин волн краевого свечения (границы диапазона).

Разрабатываемый прибор пока разрешен к использованию на животных. Поэтому вторая, экспериментальная часть исследования выполнена на эндоскопическом приборе непосредственно с использованием биоптатов толстой кишки, взятых у собак. В ветеринарной клинике города Краснодара на 8 собаках 12-15 летнего возраста, весом $14,7 \pm 4,2$, наркотизированных тиопенталом натрия (60 мг/кг) с опухолями толстой кишки, эндоскопически проводили свечение опухолей в высокочастотном электромагнитном поле с последующим взятием материала на гистологический анализ.

У собак визуализацию опухолей в высокочастотном электромагнитном поле осуществляли сканером KELS Y-M-2011. У пациентов во время эндоскопии проводилось дополнительное исследование биоптатов ворсинчатой опухоли, доброкачественных полипов, малигнизированных полипов, злокачественных опухолей, а также здоровых участков толстой кишки с использованием высокочастотного электромагнитного поля.

Изучали такие параметры, как яркость и интенсивность свечения в высокочастотном электромагнитном поле. Также изучали гистограммы свечения и определяли длину волн свечения. Компьютерная программа воспроизводила изображение на экране монитора в виде снимков и видеоролика, строила гистограммы яркостей свечения и гистограммы длин волн. Анализировали гистограммы яркостей краевого свечения участков биоптатов, гистограммы длин волн краевого свечения (границы диапазона).

Во время проведения диагностической колоноскопии, наряду с изучением патологических изменений слизистой, нами была произведена биопсия 40 здоровых участков кишки для оценки характера слизистой в прямом свете и в режиме NBI, а также в высокочастотном электромагнитном поле, когда вокруг

биоптатов возникало краевое свечение – эффект Кирлиан. Одной из задач при определении свечения тканей стенки кишки, было определение различий в яркости свечения правых отделов ободочной кишки, левых отделов ободочной кишки, а также непосредственно слизистой прямой кишки.

В результате сравнения светящихся биоптатов было установлено, что принципиальных различий в краевом свечении участков различных отделов толстой и прямой кишки выявлено не было. Нами проводилась сравнительная оценка яркости свечения и длины волн правых отделов, левых отделов ободочной кишки и слизистой прямой кишки. Определяли яркость свечения и длину волн биоптатов слепой кишки, сигмовидной кишки и прямой кишки.

Проведенная сравнительная оценка краевого свечения, внутреннего свечения и яркости свечения биоптатов неизменной слизистой ободочной кишки, взятых для исследования из различных анатомических отделов кишки (правая половина - слепая кишка, левая половина - сигмовидная кишка), а также из слизистой прямой кишки не выявили значимых различий.

Одним из диагностических методов явилась колоноскопия с применением двух режимов визуализации, которая проводилась параллельно с изучением биоптатов в электромагнитном поле. Оценивали цвет, сосуды и рисунок поверхности с использованием классификации NICE. У нормальной стенки кишки цвет стенки в белом свете светло-красный или светло-розовый, а четкий сосудистый (капиллярный) рисунок виден при переключении колоноскопа в режим NBI, он становится светло-коричневым. Темные точки, которые стали видны в этом режиме это были крипты или ямки. Взятый участок слизистой был направлен на гистологическое исследование с окрашиванием гематоксилин и эозин.

Далее проведена сравнительная оценка диагностических методов исследования предопухолевых новообразований толстой кишки.

Из 205 обследованных пациентов с предопухолевыми новообразованиями было выявлено 68 человек. Из них ворсинчатая опухоль диагностирована у 36 человек (17,5%), полипы выявлены у 32 человек (15,6%). У 20 наблюдаемых

пациентов с ворсинчатой опухолью кишечника (55,5%) течение заболевания протекало бессимптомно; 16 пациентов (44,4%) жаловались на запоры; 10 пациентов (27,7%) предъявляли жалобы на частые позывы на дефекацию, 24 (66,6%) на слизистые выделения из прямой кишки.

По результатам эндоскопического исследования ворсинчатая опухоль толстой кишки у 32 (90%) наблюдаемых пациентов имела вид губчатого образования в форме компактного узла с широким основанием, а у 8(10%) - вид стелющейся формы без образования явного опухолевого узла, циркулярно охватывая стенку кишки. Среди обследованных, у 25 (70 %) опухоль находилась в прямой кишке и у 11 (30 %) в сигмовидной кишке.

В качестве приведем данные колоноскопии сигмовидной кишки у наблюдаемого нами пациента. По данным колоноскопии сигмовидная кишка петлистая, длинная, подвижная. В нижней трети сигмовидной и кишки выявлен ворсинчатый полип диаметром 3,0 сантиметра. Полиповидное образование находилось на широком основании, имеющим неправильную форму и чёткие границы. Выросты были объединены в группы, отделённые друг от друга глубокими бороздами, что создаёт впечатление бородавчатой поверхности. Участки ворсинчатой опухоли были осмотрены в белом свете и в режиме NBI. Для нее была характерна облаковидная поверхность, нечеткая граница, неправильная форма, черные точки внутри крипт, цвет: более коричневая, чем окружающая слизистая, сосуды: толстые коричневые, окруженные белыми структурами, рельеф слизистой: овальный, тубулярные, ветвистые структуры, что соответствовало 2 типу NICE-классификации.

После эндоскопической визуализации параллельно осуществляли свечение биоптата в высокочастотном электромагнитном поле. Во время исследования в высокочастотном электромагнитном поле участок биоптата светился по краям. Внутреннего свечения не отмечалось, что указывало на доброкачественный характер опухоли. Как следовало из гистограммы яркости свечения биоптата кривая имела одnogорбый характер.

Из гистограммы длин волн свечения следует, что пики свечения находятся как в зоне менее длинных волн свечения, так и более длинных волн. Среди 32 наблюдаемых пациентов с полипами кишечника, 6 человек (18,7 %) жаловались на запоры; 9 человек (28 %) на вздутие живота, метеоризм; у 26 (81 %) наличие выявленных полипов было бессимптомным. Результаты колоноскопии: по форме полипы были ветвистые у 5 (15,6 %); у 14 (43,7%) пациентов - грибовидные; у 3 (9 %)- шаровидные. По цвету: 11 (34,3%) полипов были красно-серыми, 14 (43,7%) - желтыми и 7 (21,8%) - темно-красными. У 12 (37,5 %) полипы были множественными, а у 20 (62,5 %) - одиночные.

Полипы располагались в различных участках кишечника: у 20 % в прямой кишке, у 16,7% в сигмовидной кишке, у 20 % в нисходящей ободочной кишке, у 10,0% в поперечной ободочной кишке, у 13,3% в восходящей ободочной кишке и у 20 % в слепой кишке. Одно из наблюдений приведено на рисунках 14 и 15. Во время колоноскопии в средней трети сигмовидной кишки обнаружено полиповидное образование 1,5 сантиметров в диаметре на узком основании. При осмотре в режиме NBI цвет гиперпластического полипа такой же, либо светлее окружающей слизистой. Сосуды: не изменены, или имели кружевной характер. Рельеф слизистой: темные или белые точки одинакового размера, равномерный рисунок слизистой, что соответствовало 1 типу классификации NICE. После удаления полипа проводили изучение его свечения в высокочастотном электромагнитном поле. В высокочастотном электромагнитном поле имело место краевое свечение биоптата. Результаты гистологического анализа биоптата удаленного полипа показали, что он носил гиперпластический характер. Из всех изученных полипов гистологический анализ исследованных биоптатов показал, что 5 полипов (15,6 %) были гиперпластическими и 27 (84,4%) - железистые. Результаты гистологического анализа дали отрицательный результат на наличие злокачественных клеток.

Следующим этапом исследования явилась сравнительная оценка диагностических методов исследования малигнизированных полипов толстой кишки. Среди 18 больных с малигнизированными полипами толстой кишки, 3

пациента (16,6%) жаловались на запоры; 4 (22,2%) на вздутие живота, метеоризм; 2 (11%) зуд в заднем проходе; у 11 (61%) кровянистые выделения в кале, у 5 (27,7%) наличие выявленных полипов было бессимптомным. Результаты колоноскопии: у 10 пациентов (55,5%) малигнизированных полипов были грибовидные и у 8 (44,5%) - шаровидные. По цвету у 5 (27,8 %) полипов были красно-серыми, у 4 (22,2%) - желтыми и 9 (50 %) - темно-красными. У 6 33,3% полипы были множественными, а у 12 (66,7%) - одиночные. Малигнизированные полипы располагались у 4 (22,2) % в прямой кишке, у 3 (16,6%) в сигмовидной кишке, у 4 (22,2 %) в нисходящей ободочной кишке, у 1 (5,5%) в поперечной ободочной кишке, у 6 (33,3% в восходящей ободочной кишке. При осмотре в режиме NBI: цвет новообразования коричневый по отношению к окружающей слизистой. Сосуды: имеются области со значительно искривленными сосудами или они отсутствовали. Рельеф слизистой был бесструктурный или отсутствовал поверхностный рисунок. Данная картина соответствовала 3 типу классификации NICE и указывала на озлокачествление новообразования.

После проведенного эндоскопического исследования применили метод исследования биоптата в высокочастотном электромагнитном поле. Наряду с краевым свечением, характерным для здоровой слизистой толстой кишки, впервые отмечено внутреннее свечение, что указывало на появление злокачественного компонента. По эндоскопической картине малигнизация полипов была выявлена в 85,6% случаев с последующим гистологическим подтверждением малигнизации присланных биоптатов кишки. В исследовании впервые обнаружено, что при помещении биоптата малигнизированного полипа кишки в высокочастотное электрическое поле возникает краевое свечение (эффект Кирлиана). Проведена сравнительная оценка показателей свечения в электромагнитном поле здорового участка кишки, доброкачественного полипа и малигнизированного полипа. По яркости оно превышало свечение биоптата здоровой кишки на 39,8%. Кривая яркости свечения имела одногорбую форму. На гистограммах длин волн свечения минимальная граница диапазона при наибольшем пике свечения биоптата полипа достоверно не отличалась от таковой

здорового участка кишки. Не было достоверных различий длин волн на максимальной границе диапазона свечения. В биоптате малигнизированного полипа наряду с краевым свечением появилось внутреннее свечение. Кривая яркости свечения имела двугорбую форму. Яркость свечения биоптата малигнизированного полипа превышала таковую здорового участка кишки на 69,5%, а биоптата гиперпластического полипа на 21,3%. На гистограмме длины волн свечения при малигнизации, максимальный пик свечения смещался в сторону более длинных волн. Минимальная граница диапазона длин волн свечения при наибольшем пике в биоптате малигнизированного полипа была больше таковой при здоровом участке кишки, при полипе на 35,7%. Максимальная граница диапазона длин волн свечения при наибольшем пике в биоптате малигнизированного полипа была больше таковой при здоровом участке кишки, при полипе на 28,6%. Все полученные биоптаты полипов, подозрительных на малигнизацию, были отправлены на гистологическое исследование. После окраски препарата гематоксилин эозином были подтверждены очаги аденокарциномы.

Следующим этапом исследования была сравнительная оценка диагностических методов исследования злокачественных новообразований толстой кишки. Среди 79 пациентов, которым в последующем был установлен диагноз злокачественная опухоль толстой кишки: у 19 (24%) заболевание протекало бессимптомно (выявлено при диспансеризации), у 41 (51,8 %) предъявляли жалобы на периодические запоры, 8 пациентов (10,1 %) беспокоили тенезмы и поносы и 11 (14 %) на периодическое вздутие живота. Во время диагностической колоноскопии в белом свете в нижней трети сигмовидной кишки выявлено бугристое образование, занимающие 2/3 полуокружности кишки, суживающее ее просвет, при контакте отмечалась кровоточивость. При осмотре в режиме NBI: цвет новообразования темно коричневый по отношению к окружающей слизистой. Во время оценки сосудистого рисунка имелись области со значительно искривленными сосудами или они отсутствовали. Рельеф слизистой был бесструктурный или отсутствовал поверхностный рисунок. Данная

картина соответствовала 3 типу классификации NICE и указывала на злокачественный характер новообразования.

Параллельно определяли свечение биоптата толстой кишки в высокочастотном электромагнитном поле. Было установлено, что в высокочастотном электромагнитном поле наряду с краевым отмечалось внутреннее свечение биоптата, что указывало на злокачественный характер опухоли. При изучении гистограммы яркости свечения биоптата был выявлен двугорбый характер кривой. На гистограмме длины волны свечения биоптата злокачественной опухоли толстой кишки отмечалось два пика длины волн. Более высокий пик, имеющий больший диапазон находился в области более длинных волн свечения. Результаты гистологического анализа биоптатов подтвердили наличие умеренно дифференцированной аденокарциномы сигмовидной кишки со структурами слизеобразующего рака.

Из 205 пациентов, которые прошли полное клиническое обследование, различные методы хирургического вмешательства проведены 165 пациентам (80,4%). В зависимости от размеров новообразований были выполнены разные объемы оперативных вмешательств. У 32 пациентов с диагнозом: гиперпластический полип ободочной или прямой кишки, хирургическое вмешательство выполнено в объеме эндоскопической диатермокоагуляции выполнено 24 пациентам (75%), 8 пациентам выполнена петлевая эксцизия или эксцизия холодной петлей. При петлевой электроэксцизии полипа на ножке с целью профилактики кровотечения из ножки использовали клипирование ножки полипа или наложение лигатуры. 36 пациентам с наличием ворсинчатой опухоли было проведены следующие варианты хирургического вмешательства: эндоскопическая резекция в слизисто-подслизистом слое 23 человека (63,8%), у 3х пациентов (8,3%) пришлось прибегнуть к поэтапному (пофрагментарному) удалению опухоли. Методика фрагментации, заключалась в постепенном, поэтапном, последовательном захвате диатермической петлей и отсечении отдельных фрагментов ворсинчатой опухоли до полного удаления, а также применялась для удаления доброкачественных образований на широком и узком

основаниях диаметром более 2,0 см. У 10 пациентов в связи со значительными размерами опухоли произведена малоинвазивная резекция ободочной кишки - у 8 пациентов, и лапаротомия с резекцией кишки у 2х пациентов. При выявленных малигнизированных полипах в ободочной и прямой кишке, у 18 пациентах была выполнена эндоскопическая резекция в слизисто-подслизистом слое.

Следующим этапом нашего исследования была задача оценить диагностическую значимость методов ранней диагностики новообразований. Мы вычисляли следующие показатели: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность методики (ДС) и общая точность метода (ОТ).

При выявлении гиперпластических полипов колоноскопия в режиме NBI + ZOOM продемонстрировала чувствительность методики 98%, специфичность методики 99,4% и общую точность методики 98,7%. Свечение биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле продемонстрировало чувствительность методики 98,1%, специфичность методики 99%, общая точность методики 98,5%. Гистологическое исследование биоптатов продемонстрировало чувствительность методики 99%, специфичность методики 98,6%, общую точность методики 98,75%. Наибольшую чувствительность методики показало гистологическое исследование биоптатов. При этом две другие методики продемонстрировали высокие диагностические возможности. Специфичность методики была выше при изучении биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле. А общая точность методик была практически идентична.

При выявлении ворсинчатой опухоли колоноскопия в режиме NBI + ZOOM продемонстрировала чувствительность методики 90,7%, специфичность методики 94% и общую точность методики 92%. Свечение биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле продемонстрировало чувствительность методики 95%, специфичность методики 97,8%, общая точность методики 96,5%. Гистологическое исследование биоптатов продемонстрировало чувствительность методики 97,2%, специфичность методики 98%, общую точность методики 97,6%.

Сравнительная характеристика диагностической значимости методов обследования при выявлении ворсинчатой опухоли продемонстрировала

наибольшую чувствительность методика гистологического исследования, однако высокую специфичность и чувствительность продемонстрировала методика свечения биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле. На гистологические возможности влияют размеры биоптата из слизистой кишки. Общая точность всех методик была практически на одном уровне.

При выявлении малигнизированных полипов колоноскопия в режиме NBI + ZOOM продемонстрировала чувствительность методики 98,3%, специфичность методики 98% и общую точность методики 98,05%. Свечение биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле продемонстрировало чувствительность методики 98%, специфичность методики 98,1%, общая точность методики 98,05%. Гистологическое исследование биоптатов продемонстрировало чувствительность методики 98,7%, специфичность методики 98,9%, общую точность методики 98,9%. Из двух инструментальных методов исследования чуть большую чувствительность продемонстрировала методика колоноскопии в режиме NBI и ZOOM. При этом чувствительность методики свечения биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле практически находилась на том же уровне. На гистологические возможности влияют размеры биоптата из слизистой кишки. Специфичность всех методов диагностики находилась на одном уровне. Общая точность среди всех методик, включая гистологическое исследование биоптатов была на высоком уровне.

При выявлении злокачественной опухоли колоноскопия в режиме NBI + ZOOM продемонстрировала чувствительность методики 99%, специфичность методики 100% и общую точность методики 99%. Свечение биоптатов в высокочастотном электромагнитном поле продемонстрировало чувствительность методики 99%, специфичность методики 99%, общая точность методики 99,1%. Гистологическое исследование биоптатов продемонстрировало чувствительность методики 100%, специфичность методики 100%, общую точность методики 100%.

В настоящем исследовании приведены преимущества эндоскопических методов диагностики опухолевидных образований толстой кишки в режиме NBI +

ZOOM. Для постановки правильного диагноза в короткие сроки и определение тактики лечения, в работе предлагается использовать в качестве дополнительного метода - метод визуализации свечения доброкачественных и злокачественных опухолей (на ранних стадиях) в высокочастотном электромагнитном поле.

По своему характеру данное исследование носит экспериментально-клинический характер. Оно проводилось в двух направлениях: на извлеченных биоптатах толстой кишки для гистологического анализа и специальным прибором – эндоскопом с устройством, создающим высокочастотное электромагнитное поле у собак с опухолевидными образованиями толстой кишки.

В отношении исследования биоптатов человека преимуществом данного метода является быстрота постановки диагноза. Это приводит к уменьшению сроков ожидания результатов гистологического анализа и определения объема оперативного вмешательства. Известно, что на выполнение гистологического анализа с пометкой «Cito» уходит 30 минут, в то время как для постановки диагноза при использовании колоноскопии в режиме NBI+ZOOM в сочетании с визуализацией биопсийного материала в высокочастотном электромагнитном поле несколько десятков секунд.

В исследовании установлено, что в высокочастотном электромагнитном поле здоровые участки биоптатов слизистой толстой кишки имеют только краевое свечение. Достоверных различий параметров краевого свечения биоптата здорового участка слепой, ободочной, сигмовидной и прямой кишки в высокочастотном электромагнитном поле нет. Практически все диагностические методы были высокочувствительны, высокоспецифичны. Общая точность всех методик была практически идентична.

Анализируя полученные результаты диагностических методик мы установили, что колоноскопия с использованием режима NBI + ZOOM и исследование биоптатов слизистой толстой кишки в высокочастотном электромагнитном поле, как методов экспресс диагностики показали высокую чувствительность, специфичность и общую точность, по сравнению с использованием колоноскопии в белом свете, что было подтверждено

гистологическим исследованием биоптатов. Сочетание этих методов может быть использовано для решения вопроса о тактике хирургического лечения при новообразованиях толстой кишки. А в случае применения методики экспресс-диагностики гистологической верификации взятых биоптатов, может способствовать определению объема хирургического вмешательства. Наши результаты оказались сопоставимы с результатами проведенных ранее исследований в России (Вусик М.В., 2015, Потехина Е.В., 2017, Шулешова А.Г., 2016) и зарубежных исследованиях (David G Hewett et al. 2012, Sarah K. McGill et al., 2013).

Для сравнительной оценки свечения доброкачественных и злокачественных новообразований слизистой толстой кишки у человека и собаки, было проведено исследование биопсийного материала, взятого из здоровой слизистой толстой кишки, из доброкачественного полипа и злокачественного полипа. В высокочастотном электромагнитном поле отмечалось краевое свечение стенки толстой кишки при эндоскопии. При эндоскопическом исследовании свечение полипа в высокочастотном электромагнитном поле в полости толстой кишки собаки было краевым, но гистограмма яркости свечения была больше, чем здорового участка на 37,5% при той же длине волны. При эндоскопическом осмотре малигнизированного полипа толстой кишки у собаки установлено, что наряду с краевым свечением, малигнизированный полип имеет внутреннее свечение. Мы провели сравнительную оценку параметров свечения, включавших краевое свечение, внутреннее свечение, яркость свечения здорового участка, доброкачественного полипа и злокачественного полипа у собаки. При эндоскопическом исследовании в высокочастотном электромагнитном поле медиана яркости свечения малигнизированного полипа превышала таковую здорового участка толстой кишки собаки на 111,4 %, минимальная граница диапазона длин волн – на 40,7 %, а максимальная граница – на 24,1%.

Медиана яркости свечения биоптата малигнизированного полипа в высокочастотном электромагнитном поле превышала таковую здорового участка

биоптата толстой кишки собаки на 122 %, минимальная граница диапазона длин волн – на 37,7 %, а максимальная граница – на 27,2 %.

Таким образом, свечение малигнизированного полипа толстой кишки собаки в высокочастотном электромагнитном поле отличается от свечения доброкачественного полипа и здорового участка кишки наличием внутреннего свечения, по яркости свечения и по длине волн свечения. Это соответствовало различию свечения биоптатов, взятых во время оперативного лечения.

ВЫВОДЫ

1. При выявлении доброкачественных новообразований (гиперпластических полипов толстой кишки) использование метода колоноскопии в режиме NBI+ ZOOM продемонстрировало чувствительность методики 98%, специфичность методики 99,4%, общую точность методики 98,7%. Использование метода свечения в электромагнитном поле продемонстрировало чувствительность методики 98,1%, специфичность методики 99%, общую точность методики 98,5%. Гистологическое исследование продемонстрировало чувствительность методики 99%, специфичность методики 98,5%, общую точность методики 98,75%.

2. При выявлении доброкачественных новообразований (ворсинчатой аденомы толстой кишки) использование метода колоноскопии в режиме NBI+ ZOOM продемонстрировало чувствительность методики 90,7%, специфичность методики 94%, общую точность методики 92%. Использование метода свечения в электромагнитном поле продемонстрировало чувствительность методики 95%, специфичность методики 97,8%, общую точность методики 96,5%. Гистологическое исследование продемонстрировало чувствительность методики 97,2%, специфичность методики 98%, общую точность методики 97,6%.

3. При выявлении малигнизированных полипов толстой кишки использование метода колоноскопии в режиме NBI+ ZOOM продемонстрировало чувствительность методики 98,3%, специфичность методики 98%, общую точность методики 98,05%. Использование метода свечения в электромагнитном поле продемонстрировало чувствительность методики 98%, специфичность методики 98,1%, общую точность методики 98,05%. Гистологическое исследование продемонстрировало чувствительность методики 98,7%, специфичность методики 98,9%, общую точность методики 98,9%.

4. При выявлении злокачественных новообразований толстой кишки использование метода колоноскопии в режиме NBI+ZOOM продемонстрировало

чувствительность методики 99%, специфичность методики 100%, общую точность методики 99%. Использование метода свечения в электромагнитном поле продемонстрировало чувствительность методики 99%, специфичность методики 99%, общую точность методики 99,1%. Гистологическое исследование продемонстрировало чувствительность методики 100%, специфичность методики 100%, общую точность методики 100%.

5. Появление в биоптатах малигнизированных полипов и злокачественных новообразований толстой кишки внутреннего свечения является маркером злокачественного процесса.

6. Сочетание двух инструментальных методов диагностики: колоноскопия в режиме NBI + ZOOM и исследование биоптатов слизистой толстой кишки в высокочастотном электромагнитном поле по нашей методике может быть предложено как скрининг-метод выявления злокачественных новообразований на фоне доброкачественных образований толстой кишки на ранних стадиях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать данные по свечению биоптатов толстой кишки, взятых во время операции на гистологический анализ для ускорения дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными новообразованиями толстой кишки с целью решения вопроса об объеме хирургического вмешательства.
2. Провести сертификацию скрининг-метода диагностики новообразований толстой кишки в высокочастотном электромагнитном поле при эндоскопическом исследовании толстой кишки.
3. Использовать полученные результаты выявления опухолей в высокочастотном электрическом поле для дальнейших исследований.
4. Включить результаты исследования в лекционный курс для онкологов, хирургов и врачей-эндоскопистов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DLC – бесцветная хромоэндоскопия

NBI, CBI – оптическая хромоэндоскопия

I-scan, FICE, SPIES – цифровая хромоэндоскопия

NADH – никотинамидадениндинуклеотид

NICE – Международная колоректальная эндоскопическая классификация с использованием NBI.

FAD – флавины

LST – плоская продольно растущая аденома

ZOOM – увеличительная эндоскопия

5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота

Пп IX – протопорфирин IX

ДЧ – диагностическая чувствительность

ДС – диагностическая специфичность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественное новообразование

ИЛФС – индуцированная лазером локальная флюоресцентная биоспектроскопия

ИСФЭ – индуцированная светом флюоресцентная панорамная эндоскопия

КОД – Клинический онкологический диспансер

КТ – компьютерная томография

ФКС – фиброколоноскопия

ОТ – общая точность метода

ПГИ – паталогогистологическое исследование

ПЖЖ – поджелудочная железа

РЭА – раково-эмбриональный антиген

УЗИ ОБП – Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

ЭПЭ – эндоскопическая полипэктомия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулаев, М. А., Никольская Е.В., Цикоридзе М.Ю. Современное состояние проблемы малоинвазивных методов локального лечения метастазов колоректального рака в печени (обзор литературы) Онкол. колопроктология. – 2016; 1: 43-47.
2. Алиев Ф.Ш., Десятов Е.Н., Крутских А.Г. и др. Эпидемиология колоректального рака: мировые и региональные тенденции. Медицинская наука и образование Урала 2016;17(4): 125 – 128.
3. Альмяшев Г.Г. Мельцаев, М.Т. Кулаев, Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия рака толстой кишки. //Поволжский онкологический вестник 2015 №4 С. 4 – 10.
4. Атрощенко А. О., Поздняков С.В., Данилов М.А. Реконструктивно-пластические операции в комплексном лечении и реабилитации больных раком прямой кишки (клиническое наблюдение) // Злокачеств. опухоли. – 2016. – № 1. – С. 20-27.
5. Барановский А.Ю., Беляев А.М., Кондрашина Э.А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):36-46
6. Вусик М.В., Черемисина О.В., Каракешишева М.Б., Авдеенко Т.В., Афанасьев С.Г. Диагностические возможности увеличительной и узкоспектральной эндоскопии в выявлении и лечении полипов толстой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2015. Материалы семинара «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» Приложение № 2 С. 21-22.
7. Гаджиев А.Р., Керимов А.Х., Акперов К.С., Зейналова Н.Р., Мамедов Р.И. Оценка информативности получаемого материала при прицельной биопсии и эндоскопическом удалении Колоректальных полипов. Онкологическая колопроктология, 2012; 3: 38-42.

8. Горский В.А., Агапов М.А. Возможность повышения надежности кишечного шва во время операций на толстой кишке. Московский хирургический журнал. 2014. № 2 (36). С. 73-78.
9. Горский В.А., Агапов М.А., Климов А.Е., Андреев С.С. Проблема состоятельности кишечного шва. Практическая медицина. 2014. № 5 (81). С. 33-37.
10. Десятков Е.Н., Алиев Ф.Ш., Зуев В.Ю., Кирьянова А. С., Кузнецов В.Ю., Щепкин К.В. Колоректальный скрининг. Первые результаты. Онкологическая колопроктология. 2017; т.7 (4): 31-37.
11. Забунян Г.А. Визуализация базальноклеточного рака кожи в высокочастотном электрическом поле / Н.В. Порханова, А.Д. Гашенко, Г.А. Забунян, П.Г. Овсиенко, Ю.Ю. Стефанова, В.Г. Абушкевич // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - № 5 (140). - С. 152 - 155.
12. Забунян Г.А. Визуализация рака губы и кожи / Г.А. Забунян, П.Г.Овсиенко, Н.В. Порханова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.
13. Забунян Г.А. Визуализация рака губы и базальноклеточного рака кожи в высокочастотном электрическом поле /Г.А. Забунян, П.Г.Овсиенко // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета (Научный журнал КубГАУ) [Электронный ресурс]. – Краснодар: КубГАУ, 2015. – №10 (114).
14. Ивашкин В.Т., Гастроэнтерология. Национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. –
15. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2014. 250 с.
16. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) М., 2019 – 250 с.

17. Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы //РЖГГК. - 2013. - Т.23. №3. - С. 65-71

18. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. Современные возможности колопроктологии: трансанальная эндоскопическая хирургия ///РЖГГК. - 2015. - Т.21. - №4. - С. 86 - 91.

19. Кит О.И., Никипелова Е.А., Шапошников А.В., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Франциянц Е.М., Владимирова Л.Ю., Шатова Ю.С., Шевченко А.Н., Позднякова В.В. Воспаление и рак толстой кишки молекулярноиммунологические механизмы. Вопросы онкологии. 2018. Т. 64. № 1. С. 34-40

20. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А., Милакин А.Г., Дашков А.В., Егоров Г.Ю., Каймакчи Д.О. Конверсия лапароскопического доступа в хирургии колоректального рака. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. № 3. С. 32-41.

21. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А., Полуэктов С.И., Колесников В.Е., Каймакчи Д.О., Дашков А.В., Петров Д.С., Дурицкий М.Н., Статешный О.Н. Лапароскопические комбинированные оперативные вмешательства при метастатическом колоректальном раке. Злокачественные опухоли. 2019. Т. 9. № 3-S1. С. 108-109.

22. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А., Полуэктов С.И., Петров Д.С., Дашков А.В., Каймакчи Д.О., Донцов В.А. Первично-множественный колоректальный рак: клинико-морфологические особенности.Злокачественные опухоли. 2019. Т. 9. № 3-S1. С. 74-75.

23. Кит О.И., Михалкина Е.В., Скачкова Л.С., Фоменко Ю.А. Социально-экономические предикторы злокачественных новообразований.Журнал институциональных исследований. 2020. Т. 12. № 3. С. 122-141.

24. Клинические рекомендации. Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела МКБ 10: C18/C19, 2017.

25. Лебедева Л.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М., Коротов Д.С., Красильников А.В. Эпидемиология рака ободочной кишки: обзор литературы

//Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2016. Т. 16. № 1. С. 5 - 72

26. Лысиков Ю.А., Красавин А.В. Микроанатомическое исследование биоптатов в гастроэнтерологической диагностике. Медицинский алфавит. 2013 1(2): 52 – 55.

27. Мансуров Ю.В. Трансанальное эндохирургическое удаление ворсинчатых опухолей прямой кишки с использованием стабильного расширяющегося конусовидного операционного доступа. // Эндоскопическая хирургия 2010; 3:40-5.

28. Мяделец О.Д. Гистология, цитология и эмбриология человека. Цитология, эмбриология и общая гистология - Витебск: ВГМУ, 2014- 439 с.

29. Нечипай А.М., Зобнина М.В., Черкасова Л.М., Перфильев И.Б., В.А. Кривопусков В.А. Морфологические и эндоскопические критерии диагностики зубчатых аденом толстой кишки. // РЖГГК. - 2016. - Т.26. - № 1. - С. 107 - 115.

30. Никитина Л.Н., Шабалова И.П., Касоян К.Т., Джангирова Т.В. Жидкостная цитология как стандартная технология приготовления препаратов. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;9; 55 – 57.

31. Олейникова Н. А., Мальков П. Г., Данилова Н. В. Новое в классификации доброкачественных эпителиальных опухолей толстой кишки (ВОЗ, 2019, 5-е издание. Архив патологии. 2020;82(2):35-42.

32. Павленко С.Г., Физулин М.М. Применение сочетанных операций у больных колоректальным раком с сопутствующей патологией. Колопроктология. 2015. № 1 (51). С. 129-129.

33. Потехина Е.В., Шулешова А.Г., Данилов Д.В., Ульянов Д.Н. Сочетанное применение эндоскопических методик (NBI, ZOOM и конфокальной лазерной эндомикроскопии) в диагностике аденом толстой кишки // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016. - № 3-4. - С. 20.

34. Потехина Е.В., Шулешова А.Г., Данилов Д.В., Бондарева К.А. // Применение сочетанных эндоскопическисуих методик (NBI, ZOOM

иконфокальной лазерной эндомироскопии) в диагностике очаговых изменений толстой кишки // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2017. - № 1. - С. 101.

35. Пузанов Д.П., Половинкин В.В., Пузанова И.А. Скрининг колоректального рака. Обзор существующих методов и рекомендаций. Инновационная медицина Кубани. 2018. № 1 (9). С. 58-64.

36. Разживина А.А., Нечипай А.М., Волова А.В., Горяев С.М., Соколов А.А. Спектроскопические методы и увеличительная эндоскопия в дифференциальной диагностике патологии толстой кишки. //Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013;2(1):37-41.

37. Ривкин В.Л. Колонопроктология за рубежом. Обзор Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. 2018. № 2. С. 50-54.

38. Савельева В.С. Хирургические болезни: в 2 томах. Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2017 – 688с.

39. Черниковский И.Л., Алиев И.И., Саванович Н.В., Гаврилюков А.В. Сравнительная оценка лапароскопических и традиционных мультивисцеральных резекций при местнораспространенном колоректальном раке //Практическая онкология. - 2017. - Т.18. №1. - С. 19-26

40. Чиссов В.И., Онкология: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 576 с.

41. Шулешова А.Г., Потехина Е.В., Ульянов Д.Н., Завьялов М.О., Брехов Е.И., Калинин В.В., Данилов Д.В. Эндоскопические методы диагностики аденоматозных полипов толстой кишки с применением современных сочетанных методик (узкоспектральной, увеличительной эндоскопии и конфокальной лазерной эндомироскопии) //Медицинский алфавит. 2016. - Т. 3. - № 24 (287). - С. 25-29.

42. 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 // Лазерная медицина. 2016. - Т. 20. - № 4. - С. 42-46.

43. Щаева С.Н., Нарезкин Д.В., Соловьев В.И. Анализ гистологического строения типов роста и характера метастазирования, осложненного колоректального рака. Онкологическая колопроктология. 2016. Т. 6. № 1. С. 14-21.
44. Щербаков И.Т., Леонтьева Н.И., Щербакова Э.Г., Хренников Б.Н. Гистологическая и морфометрическая характеристика слизистой оболочки разных отделов толстой кишки при адаптационной норме. Морфологические ведомости. 2013; 4: 93-102
45. Aihara H, Tajiri H, Suzuki T. Application of Autofluorescence Endoscopy for Colorectal Cancer Screening: Rationale and an Update.//Gastroenterol Res Pract. 2012: 971- 983.
46. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut. 2017; 66:683–91.
47. Bacchus CM, Dunfield L, Gorber SC, et al. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. CMAJ 2016; 188:340-348.
48. Bénard F, Barkun AN, Martel M et al. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. World J Gastroenterol. 2018; 24(1):124-138.
49. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68:394 – 424.
50. Burggraaf J, Kamerling I.M, Gordon P.B, Schrier L, de Kam M.L, Kales A.J, Bendiksen R, Indrevoll B, Bjerke R.M, Moestue S.A, et al. Detection of colorectal polyps in humans using an intravenously administered fluorescent peptide targeted against c-Met. Nat Med. 2015; 21: 955-961
51. Cellier C, Perrod G, Colas C, et al. Back-to-Back Comparison of Colonoscopy With Virtual Chromoendoscopy Using a Third-Generation Narrow-Band Imaging System to Chromoendoscopy With Indigo Carmine in Patients With Lynch Syndrome. Am J Gastroenterol 2019; 114: 1665-70.

52. David G Hewett et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology*; 2012 Sep;143(3):599-607.
53. Day LW, Velayos F. Colorectal cancer screening and surveillance in the elderly: updates and controversies. *Gut Liver*. 2015; 9:143-151.
54. De'Angelis N., Vitali G.C., Brunetti F., Wassmer C.H. et al. Laparoscopic vs. open surgery for T4 colon cancer: A propensity score analysis // *Int J Colorectal Dis*. 2016 Nov; 31(11): 1785-1797. Epub 2016 Sep 14.
55. Di Stefano AFD, Radicioni MM, Vaccani A, et al. Methylene blue MMX® tablets for chromoendoscopy. Bioavailability, colon staining and safety in healthy volunteers undergoing a full colonoscopy. *Contemp Clin Trials* 2018;71: 96-102.
56. Santos CE, Lim JC, Lopes CV, et al. Computerized virtual chromoendoscopy versus indigo carmine chromoendoscopy combined with magnification for diagnosis of small colorectal lesions: a randomized and prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22:1364-71.
57. Dougherty T.J. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors / T.J. Dougherty, J.E. Kaufman, A. Goldfarb et al. // *Cancer Res.* — 1978. — Vol. 38. — P. 2628-2635.
58. Fang JY, Zheng S, Jiang B et al. Consensus on the Prevention, Screening, Early Diagnosis and Treatment of Colorectal Tumors in China: Chinese Society of Gastroenterology, October 14-15, 2011, Shanghai, China. *Gastrointest Tumors*.2014; 1:53-75.
59. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr; 49(6): 1374- 403.
60. Feuerstein J D, Rakowsky S, Sattler L, et al. Meta-analysis of dye-based chromoendoscopy compared with standard- and high-definition white-light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer. *Gastrointest Endosc*. 2019;90 (2):186–195.

61. Fujimoto D, Muguruma N, Okamoto K, et al. Linked color imaging enhances endoscopic detection of sessile serrated adenoma/polyps. *Endosc Int Open* 2018;6.
62. Fujii T, Kamiya M, Urano Y. In vivo imaging of intraperitoneally disseminated tumors in model mice by using activatable fluorescent small-molecular probes for activity of cathepsins. *Bioconjug Chem*. 2014;25:1838–1846.
63. Fukuda H, Miura Y, Osawa H, et al. Linked color imaging can enhance recognition of early gastric cancer by high color contrast to surrounding gastric intestinal metaplasia. *J Gastroenterol* 2018 Oct 5.
64. Gallinger ZR, Rumman A, Murthy SK. et al. Perspectives on endoscopic surveillance of dysplasia in inflammatory bowel disease: A survey of academic gastroenterologists. *Endosc Int Open*. 2017;5.
65. Gomez V, Racho RG, Heckman MG, Diehl NN, Wallace MB. High-Definition White-Light (HDWL) colonoscopy and higher adenoma detection rate and the potential for paradoxical over surveillance. *Dig Dis Sci*. 2014;59(11):2749–2756.
66. Gounaris E, Martin J, Ishihara Y, et al. Fluorescence endoscopy of cathepsin activity discriminates dysplasia from colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1339–1345.
67. Harlaar NJ, Koller M, de Jongh SJ. et al. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a single-centre feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:283-290.
68. Hartmans E, Tjalma J, Linssen M.D., Allende PBG, Koller M, Jorritsma-Smit A, Nery MeSdO, Elias SG, Karrenbeld A, de Vries EGE, Kleibeuker JH, van Dam GM, Robinson DJ, Ntziachristos V, Nagengast WB. Potential Red-Flag Identification of Colorectal Adenomas with Wide-Field Fluorescence Molecular Endoscopy. *Theranostics* 2018; 8(6):1458-1467.
69. Joshi BP, Dai Z, Gao Z. et al. Detection of Sessile Serrated Adenomas in Proximal Colon Using Wide-Field Fluorescence Endoscopy. *Gastroenterology*. 2016;152:1002-1013.

70. Kheir AO, Soetikno R, Kaltenbach T. Chromoendoscopy. In: Konda VJA, Waxman I. editors. *Endoscopic Imaging Techniques and Tools*. Switzerland: Springer International Publishing, 2016:29-49.
71. Kim SY, Myung SJ. Optical molecular imaging for diagnosing intestinal diseases. *Clin Endosc*. 2013;46:620–626.
72. Krugliak CN, Kinnucan JA, Rubin DT. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease using advanced technologies. In Cohen R.D. *Inflammatory Bowel Disease: Diagnosis and Therapeutics*. Springer: New York, NY, 2017, pp. 101-119
73. Lee HH, Lee BI. Image-Enhanced Endoscopy in Lower Gastrointestinal Diseases: Present and Future. *Clin Endosc* 2018;51:534-40.
74. Lillie RD. *Histopathologic Technic and Practical Histochemistry*, 3rd edition, McGraw-Hill Book Co., New York, 1965.
75. Liu Z, Miller SJ, Joshi BP, Wang TD. In vivo targeting of colonic dysplasia on fluorescence endoscopy with near-infrared octapeptide. *Gut*. 2013;62:395–403.
76. Matsuda T, Saito Y, Fu KI, Uraoka T, Kobayashi N, Nakajima T, Ikehara H, Mashimo Y, Shimoda T, Murakami Y. Does autofluorescence imaging videoendoscopy system improve the colonoscopic polyp detection rate? - a pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1926-1932.
77. Mayinger B, Neumann F, Kastner C, Degitz K. R, Hahn E. G., and Schwab D. “Early detection of premalignant conditions in the colon by fluorescence endoscopy using local sensitization with hexaminolevulinate,” *Endoscopy*. 2008; 40 (2): 106–109.
78. Mc Callum AL, Jenkins JT, Gillen D, Molloy RG. Evaluation of autofluorescence colonoscopy for the detection and diagnosis of colonic polyps. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:283-290
79. Meghan G. Lubner , Christine O. Menias, Rashad J. Johnson, Ayman H. Gaballah, Akram Shaaban, Khaled M. Elsayes *Villous Gastrointestinal Tumors: Multimodality Imaging with Histopathologic Correlation*. *RadioGraphics* 2018; 38:1370–1384.

80. Meseha M, Attia M. Colon Polyps. Treasure Island (FL): StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–2019 Dec 16.
81. Miller SJ, Lee CM, Joshi BP, Gaustad A, Seibel EJ, Wang TD. Targeted detection of murine colonic dysplasia in vivo with flexible multispectral scanning fiber endoscopy. *J Biomed Opt.* 2012;17:021103.
82. Mogoanta S S, Vasile I, Totolici B. Colorectal cancer - clinical and morphological aspects. // *Romanian journal of morphology and embryology.* 2014. V. 55. N. 1. P. 103-110.
83. Mohammed N, Kant P, Abid F, et al. High definition white light endoscopy (Hdwle) versus high definition with chromoendoscopy (Hdce) in the detection of dysplasia in long standing ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2015;81:AB148.
84. Mohan H.M., Evans M.D., Larkin J.O., Beynon J., and Winter D.C. Multivisceral Resections in Colorectal Cancer: A Systematic Review // *Ann Surg Oncol.* 2013 Sep; 20(9): 2929-36.
85. Nagasue Y., Akiyoshi T., Ueno M., Fukunaga Y. et al. Laparoscopic Versus Open Multivisceral Resection for Primary Colorectal Cancer: Comparison of Perioperative Outcomes // *J Gastrointest Surg.* 2013 Jul; 17(7): 1299-305.
86. Navin Paul P-192 Chromoendoscopy with High Definition White Light Endoscopy for Colorectal Cancer Surveillance in IBD: Experience from a Community Medical Center. *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 23, Issue suppl_1, 1 February 2017, Page S64.
87. Neumann H, Fujishiro M, Wilcox CM, Monkemuller K. Present and future perspectives of virtual chromoendoscopy with i-scan and optical enhancement technology. *Dig Endosc.* 2014;26.
88. Oh G, Yoo SW, Jung Y, et al. Intravital imaging of mouse colonic adenoma using MMP-based molecular probes with multi-channel fluorescence endoscopy. *Biomed Opt Express.* 2014;5:1677–1689.
89. Okada M, Sakamoto H, Takezawa T, et al. Laterally spreading tumor of the rectum delineated with linked color imaging technology. *Clin Endosc* 2016;49:207-208.

90. Osawa, H., Yamamoto H. Present and future status of flexible spectral imaging color enhancement and blue laser imaging technology. *Dig Endosc* 2014; 26(Suppl. 1): 105–115.
91. Perez R.O., Habr-Gama A., Lynn P.B., et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0-2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: another world of caution. // *Dis Colon Rectum* 2013; 56(1):6-13.
92. Prashanth Rawla, Tagore Sunkara, and Adam Barsouk Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(2): 89–103.
93. Ramsoekh D, Haringsma J, Poley J. W. et al., “A back-to-back comparison of white light video endoscopy with autofluorescence endoscopy for adenoma detection in high-risk subjects,” *Gut*, 2010; 59 (6): 785–793.
94. Rastogi A, Early DS, Gupta N, Bansal A, Singh V, Ansstas M, Jonnalagadda SS, Hovis CE, Gaddam S, Wani SB, et al. Randomized, controlled trial of standard-definition white-light, high-definition white-light, and narrow-band imaging colonoscopy for the detection of colon polyps and prediction of polyp histology. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(3):593–602.
95. Rabinsky EF, Joshi BP, Pant A. et al. Overexpressed Claudin-1 can be visualized endoscopically in colonic adenomas in vivo. *Cell Mol Gastroenterol. Hepatol.* 2016;2:222-237.
96. Repici A, Hassan C, Radaelli F, Occhipinti P, De Angelis C, Romeo F, Paggi S, Saettone S, Cisarò F, Spaander M, et al. Accuracy of narrow-band imaging in predicting colonoscopy surveillance intervals and histology of distal diminutive polyps: results from a multicenter, prospective trial. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(1):106–114.
97. Repici A, Ciscato C, Wallace M, et al. Evaluation of genotoxicity related to oral methylene blue chromoendoscopy. *Endoscopy* 2018;50:1027-32.
98. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1016- 1030.

99. Sang MunBae, Dong-JunBae, Eun-JuDo, GyungseokOh, Su WoongYoo, Gil-JeLee, SooChae, YoungkukYunSungjeeKim, Ki HeanKim, EuiheonChung, Jun KiKim, Sung WookHwang, Sang HyoungPark, Dong-HoonYang, Byong DukYe, Jeong-SikByeon Suk-KyunYang, Seung-JaeMyung. Dysplasia In Vivo Using a Multi-Spectral Endoscopy System. *Translational Oncology*. 2019;12 (2):226-235.
100. Sarah K McGill et al. Narrow band imaging to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Gut* 2013 Dec; 62(12):1704-13.
101. Seigel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *A Cancer J Clin* 2013; 63:11-30.
102. Shiro Oka, Shinji Tanaka, Yasushi Sano, Yusuke Saitoh, Ryo Shimoda and Hisao Tajiri. Advanced diagnostic endoscopy in the lower gastrointestinal tract: A review of JGES core sessions. *Digestive Endoscopy* 2018; 30: 192–197
103. Siegel R.L, Miller K.D , Jemal A. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin*, 2016; 66: 7-30.
104. Shinozaki S, Hayashi Y, Lefor AK, Yamamoto H. What is the best therapeutic strategy for colonoscopy of colorectal neoplasia? Future perspectives from the East. *Dig Endosc* 2016;28:289-295
105. Simillis C, Mistry K, Prabhudesai A. Intraoperative rectal washout in rectal cancer surgery: a survey of current practice in the UK. // *Int J Surg*. 2013;11(9):993-7.
106. Singh R, Jayanna M, Navadgi S, et al. Narrow-band imaging with dual focus magnification in differentiating colorectal neoplasia. *Dig Endosc*. 2013;25(Suppl 2):16–20.
107. Singh R, Chiam KH, Leiria F, Pu LZ, Choi KC, Militz M. Chromoendoscopy: role in modern endoscopic imaging. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020;5:39.
108. Steven Sensarn, Cristina L. Zavaleta, Ehud Segal, Stephan Rogalla, Wansik Lee, Sanjiv S. Gambhir, Matthew Bogoyo and Christopher H. Contag. A Clinical Wide-Field Fluorescence Endoscopic Device for Molecular Imaging Demonstrating Cathepsin Protease Activity in Colon Cancer *Mol. Imaging Biol*. 2016 Dec; 18(6): 820–829.

109. Thakkar JP, McCarthy BJ, Villano JL. Agespecific cancer incidence rates increase through the oldest age groups. *Am J Med Sci.* 2014;348:65-70.
110. Tjalma JJJ, Garcia-Allende PB, Hartmans E. et al. Molecular fluorescence endoscopy targeting vascular endothelial growth factor A for improved colorectal polyp detection. *J Nucl Med.* 2016;57:480-485.
111. Tontini GE, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Review article: newer optical and digital chromoendoscopy techniques vs. dye-based chromoendoscopy for diagnosis and surveillance in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1198–1208.
112. Uraoka T, Oka S, Ichihara S, et al. Endoscopic management of colorectal tumors less than 10 mm in size: Current status and future perspectives in Japan from a questionnaire survey. *Dig Endosc* 2018;30 Suppl 1:36-40.
113. Urquhart P, DaCosta R, Marcon N. Endoscopic mucosal imaging of gastrointestinal neoplasia in 2013. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15:330.
114. Verdoes M, Oresic Bender K, Segal E, et al. Improved quenched fluorescent probe for imaging of cysteine cathepsin activity. *J Am Chem Soc.* 2013;135:14726–14730.
115. Vignali A., Ghirardelli L., Di Palo S., Orsenigo E., Staudacher C. Laparoscopic treatment of advanced colonic cancer: a case-matched control with open surgery // *Colorectal Dis.* 2013 Aug; 15(8): 944-8.
116. Weele ter EJ, Terwisscha van Scheltinga AGT, Linssen MD. et al. Development, preclinical safety, formulation, and stability of clinical grade bevacizumab-800CW, a new near infrared fluorescent imaging agent for first in human use. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;104:226-234.
117. Woodall M, DeLetter M. Colorectal Cancer. A collaborative approach to improve education and screening in a rural population. *Clinical Journal of Oncology Nursing.* 2017;22(14):69-75.
118. Yamada M, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Kuchiba A, Taniguchi H, Sekine S, Kushima R, Ramberan H, Parra-Blanco A. et al. Investigating endoscopic

features of sessile serrated adenomas/polyps by using narrow-band imaging with optical magnification/ *Gastrointest Endosc.* 2015; 82: 108-117.

119. Yamamoto H, Shinozaki S, Hayashi Y, Miura Y, Khurelbaatar T, Osawa H, Lefor AK. Advanced Treatment and Imaging in Colonoscopy: The Pocket-Creation Method for Complete Resection and Linked Color Imaging for Better Detection of Early Neoplastic Lesions by Colonoscopy. *Clin Endosc.* 2019 Mar;52(2):107-113.

120. Yoshida, N., Hisabe, T., Inada, Y., Kugai, M., Yagi, N., Hirai, F.. The ability of a novel blue laser imaging system for the diagnosis of invasion depth of colorectal neoplasms. 2014; *J Gastroenterol* 49: 73–80.

121. Zavaleta CL, Garai E, Liu JT, et al. A Raman-based endoscopic strategy for multiplexed molecular imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Jun 18;110(25):E2288-97.

122. Zauber A.G, Winawer S.J, O'Brien M.J, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey B.F, Shi W, Bond J.H, Schapiro M, Panish J.F, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*, 2012; 366: 687 – 696.

123. Zhou, L.W.S. El-Deiry Multispectral fluorescence imaging *J Nucl Med*, 2009; 50: 1563-1566.

ПРИЛОЖЕНИЯ

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач ГБУЗ
«Клиническая больница
скорой медицинской помощи
города Краснодара» МЗ
Краснодарского края
Босак Н.В.
«15» *сентября* 2020 г.

АКТ

об использовании предложения

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: Скрининг- метод диагностики опухолевидных образований в кишечнике»

НАИМЕНОВАНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ в рамках которой разработано предложение: «Использование высокочастотного электрического поля в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований желудка и толстой кишки»

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: заведующий кафедрой хирургии №2 ФПК И ППС, доктор медицинских наук профессор Мануйлов Александр Михайлович.

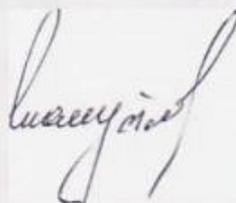
ИСПОЛНИТЕЛЬ: соискатель кафедры хирургии №2 ФПК И ППС Каушанская Светлана Юрьевна.

ДАТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ с 01. 12. 2018 года.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: полученные данные позволят улучшить диагностику опухолевидных образований кишечника и определить объем операций.

Заведующий кафедрой хирургии №2 ФПК И ППС
профессор

А.М. Мануйлов



С началом использования ознакомлена

С.Ю. Каушанская

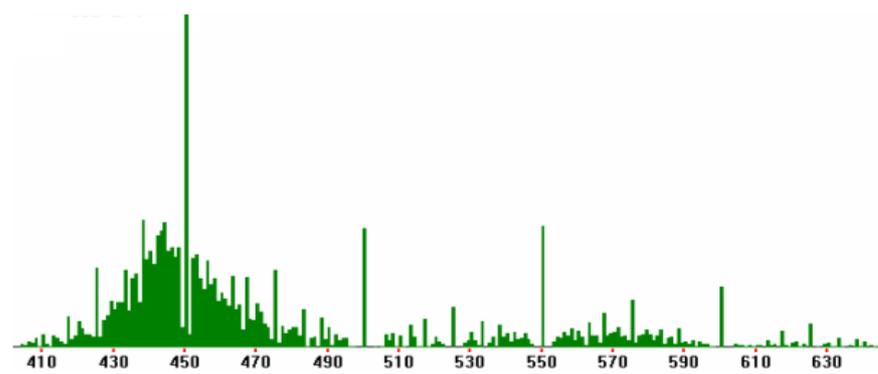
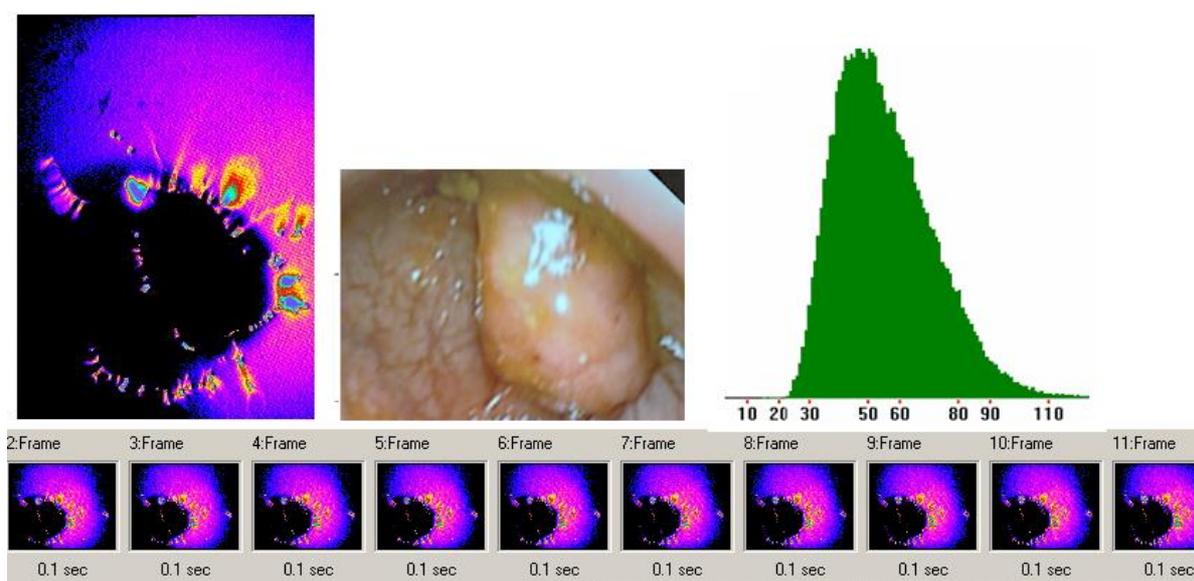
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Визуализация раковых клеток биоптатов толстой кишки в высокочастотном электрическом поле / А.М. Мануйлов, В.Б. Каушанский, С.Ю. Каушанская // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4 (16). – С. 206.
2. Визуализация биоптатов толстой кишки в высокочастотном электрическом поле / А.М. Мануйлов, С.Ю. Каушанская, В.Б. Каушанский, Н.Г. Бахмутский // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т.19, №4. – С. 60-63.
3. Возможности ранней диагностики инновационными методами исследования биоптатов слизистой толстой кишки в определении объема хирургической операции. А.М. Мануйлов, С.Ю. Каушанская, В.Б. Каушанский [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – №10(4). – С. 277-282.
4. Визуализация опухолей в высокочастотном электрическом поле / А.В. Максимюк, А.Г. Пенжоян, С.Ю. Каушанская и др // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2016. – Т.1. – С. 119-120.
5. Свечение клеток в высокочастотном электрическом поле. С.Ю. Каушанская, Г.А. Забунян, П.Г. Овсиенко и др. Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова. – Воронеж, 2017. – С. 1768-1769.
6. Использование высокочастотного электрического поля в диагностике опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта. С.Ю. Каушанская, А.В. Горьковой, А.М. Мануйлов. Избранные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Краснодар, 2018; - С 39.

Пример 1. Свечение полипа толстой кишки у собаки

Немецкая овчарка 9 лет. По кличке «Джулия», весом 15 килограммов.

Симптоматика: потеря аппетита, запоры. При колоноскопии на границе сигмовидной и прямой кишки диагностировано опухолевидное образование. Предположительно полип. Взят материал на гистоанализ. Через 10 дней был получен гистологический результат: аденоматозный полип. В кишечник собаки был введен зонд KELSUY-M-2011 и получено краевое свечение по краям полипа (рисунок). Внутреннего свечения не было.



Полип толстой кишки у собаки

Полип был удален хирургическим путем (рисунок).

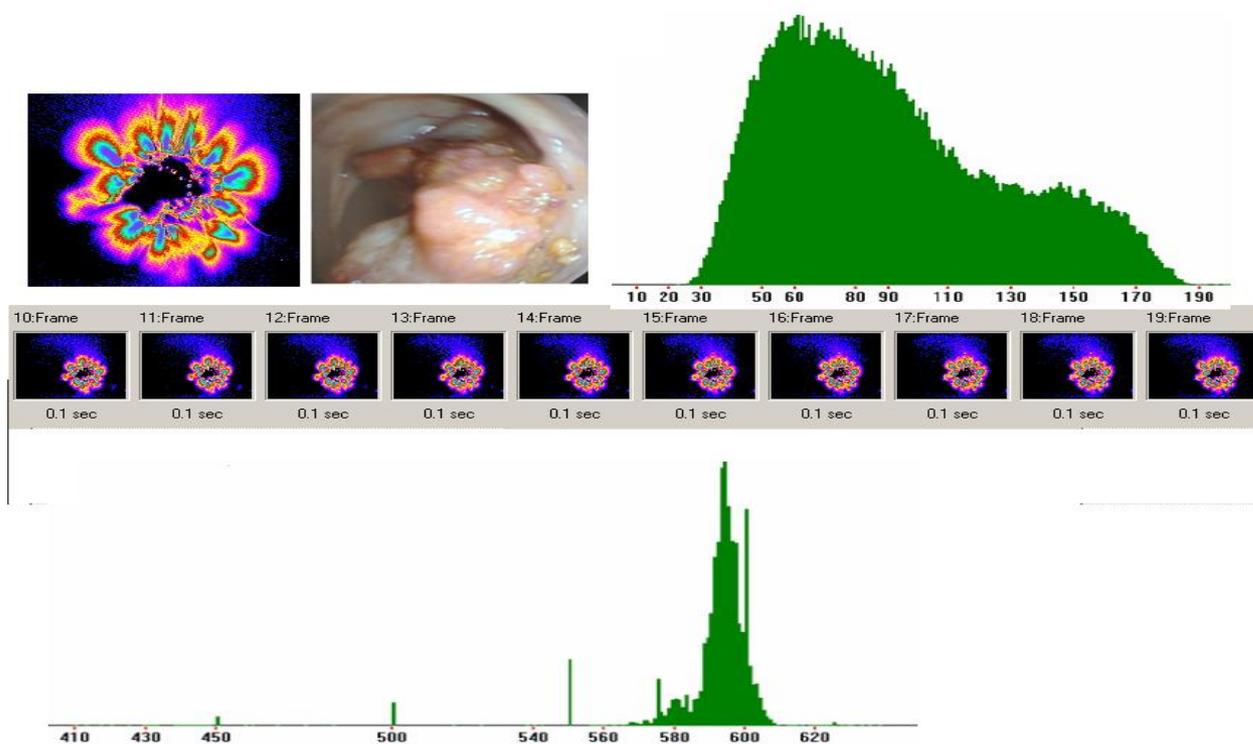


Этапы хирургической операции

Пример 2. Свечение рака толстой кишки у собаки

Немецкая овчарка 15 лет. По кличке «Рекс», весом 10 килограммов.

Симптоматика: потеря аппетита, веса, запоры, уменьшение подвижности. При колоноскопии на границе сигмовидной и прямой кишки диагностировано опухолевидное образование. Предположительно рак. Взят материал на гистоанализ. Через 9 дней был получен гистологический результат: малигнизированный полип. В кишечник собаки был введен зонд KELSY-M-2011 и наряду с краевым получено внутреннее свечение полипа (рисунок). Собаке произведена эвтаназия.



Рак толстой кишки у собаки