

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени
А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Архипова Ольга Владиславовна

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСПЛАЗИИ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ
У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ АНАМНЕЗОМ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Пономаренко Алексей Алексеевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Современное состояние проблемы эндоскопического наблюдения пациентов с ЯК	12
1.2 Поисковая (случайная) биопсия в диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки	13
1.3 Роль хромоэндоскопии в диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки	15
1.4 Виртуальная хромоэндоскопия (осмотр в узком спектре света) в диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки	16
1.5 Систематический обзор и метаанализ: эффективность хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в эндоскопической диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки	19
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1 Терминология	27
2.2 Характеристика пациентов и дизайн исследования	27
2.3 Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию	34
2.4 Методика проведения эндоскопического исследования пациентов	35
2.5 Патоморфологические исследования колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки	45
2.6 Иммуногистохимический анализ экспрессии белка p53 в биоптатах выявленных эпителиальных образований толстой кишки	45
2.7 Статистическая обработка данных	46
2.8 Клинико-демографическая характеристика пациентов	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ АНАМНЕЗОМ ЯК	50

3.1 Общие результаты проведения хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в диагностике эпителиальных образований толстой кишки.....	50
3.2 Сравнение результатов хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки и других эпителиальных образований толстой кишки на основании современных эндоскопических классификаций.....	55
3.2.1 Сравнение результатов хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии на основании оценки макроскопического типа роста выявленных эпителиальных образований толстой кишки по Парижской/Прагматической классификации	55
3.2.2 Сравнение результатов хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии на основании оценки ямочного и сосудистого рисунка выявленных эпителиальных образований толстой кишки по классификациям Kudo S. и Sano Y.	56
3.2.3 Сравнение результатов хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии на основании комбинированного использования Парижской/Прагматической классификации и классификаций Kudo S., Sano Y. в выявлении участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки	58
3.2.4 Значение выявленного эндоскопического признака (закрытые сосудистые петли в виде «капель») в диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки	61
3.3 Результаты эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки при проведении хромоэндоскопии с красителем / виртуальной хромоэндоскопии в сравнении с патоморфологическими исследованиями тканей, полученных при проведении прицельной биопсии.....	64
3.4 Сравнение результатов патоморфологических исследований тканей, полученных при проведении прицельной биопсии, и операционных препаратов	71

3.5 Сравнительный анализ эндоскопических методов уточняющей диагностики и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов	74
3.6 Анализ факторов, влияющих на вероятность эндоскопического выявления колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЯК	77
3.7 Роль гиперэкспрессии белка p53 в качестве биомаркера колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень разработанности

Пациенты с язвенным колитом (ЯК) имеют высокий риск развития колоректального рака (КРР) [1, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 75]. Считается, что риск увеличивается в зависимости от продолжительности заболевания [1, 4, 6, 8, 35]. Наиболее известный метаанализ, проведенный в 2001 году показал, что кумулятивный риск КРР для любого пациента с ЯК составляет 2% – после 10 лет от начала заболеваемости, 8% – после 20 лет и 18% – после 30 лет, соответственно [35]. В связи с чем, долгое время колоноскопия с уточняющими эндоскопическими методами для диагностики предраковых изменений слизистой оболочки у пациентов с ЯК назначалась после 10 лет от начала заболевания. Однако, данные ряда исследований свидетельствуют о том, что пациенты с ЯК подвержены риску развития рака толстой кишки в более ранние сроки, в связи с чем рекомендуется начинать скрининг после 6-8 лет от начала заболевания [4, 19, 39, 40, 84].

Колит-ассоциированная дисплазия слизистой оболочки (КАД СО) толстой кишки у пациентов с ЯК считается достоверным маркером или предшественником КРР [2, 3, 5, 9, 11, 19, 22, 23, 41]. Последовательность «воспаление-дисплазия-карцинома» считается основным путем канцерогенеза при ЯК [1, 2, 15, 54, 55]. Следует отметить, что мутации генов и молекулярные пути, обнаруженные при развитии колит-ассоциированного рака такие же, что и при спорадическом КРР. Однако, отличительной чертой является время возникновения мутации генов [33, 49, 50, 51, 54, 62, 72, 91]. Особенности канцерогенеза рака толстой кишки на фоне хронического воспаления, по-видимому, в дальнейшем станут дополнительными вспомогательными маркерами в диагностике КРР у пациентов с ЯК.

Подходы к диагностике участков КАД СО менялись вместе с совершенствованием эндоскопических технологий. Исторически сложилось, что эпителиальные образования толстой кишки у пациентов с ЯК плохо визуализировались с помощью фиброколоноскопов, поэтому были даны рекомендации выполнять случайную (поисковую) биопсию слизистой оболочки

толстой кишки [17, 43, 81, 93, 94]. Впоследствии в ретроспективных исследованиях было показано, что при использовании видеокколоноскопов стандартного разрешения большую часть эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК было возможно обнаружить эндоскопически [23, 43, 48, 78, 93, 94]. Внедрение хромоэндоскопии с использованием в качестве распыляемого красителя метиленового синего или индигокармина, привело к улучшению диагностики участков КАД СО у пациентов с ЯК [1, 2, 3, 52, 61, 66, 77, 78]. Многочисленные исследования показали, что использование хромоэндоскопии с распылением красителя по сравнению с колоноскопией в белом свете позволило выявлять большее количество участков КАД СО толстой кишки [52, 77, 78]. Это привело к публикации международного консенсуса, recommending хромоэндоскопию с распылением красителя вместо колоноскопии стандартного разрешения в белом свете для наблюдения пациентов с ЯК [66].

Впоследствии появление эндоскопов высокой четкости изображения привело к тому, что стала возможна визуализация ямочного рисунка слизистой оболочки толстой кишки, и необходимость применения хромоэндоскопии с красителем при ЯК была поставлена под сомнение [20, 21, 23].

Метод узкоспектральной визуализации (виртуальная хромоэндоскопия), улучшающий видимость эпителиальной поверхности, а также усиливающий контраст микрососудов слизистой оболочки, в настоящее время является альтернативой классическому методу хромоэндоскопии с применением красителя [2, 3, 20, 21, 32, 36, 37, 43]. Одно из недавних проспективных рандомизированных исследований показало сходную частоту обнаружения эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК при использовании колоноскопии высокой четкости с применением узкоспектрального режима (HD-NBI) и распылением красителя (HD-CE) [52]. Учитывая разнородные данные мировой литературы, исследования, направленные на сравнительную оценку уточняющих методов эндоскопической диагностики в обнаружении эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК, остаются актуальными.

Цель исследования

Улучшить диагностику участков колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЯК.

Для реализации цели исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить согласованность хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в диагностике участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК.
2. Оценить диагностическую ценность нового эндоскопического признака – закрытые сосудистые петли в виде «капель» – в выявлении участков КАД СО толстой кишки при использовании хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии.
3. Установить диагностическую ценность и согласованность хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в сравнении с результатами патоморфологических исследований тканей, полученных при проведении прицельной биопсии, в выявлении участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК.
4. Оценить диагностическую ценность и согласованность патоморфологического исследования тканей, полученных при проведении прицельной биопсии, и патоморфологического исследования операционных препаратов в выявлении участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК.
5. Установить диагностическую ценность и согласованность хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в сравнении с результатами патоморфологических исследований операционных препаратов в диагностике участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК.
6. Оценить факторы риска наличия участков КАД СО толстой кишки у пациентов с ЯК и определить значимость маркера p53 для их определения.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проведено проспективное парное сравнительное исследование, направленное на изучение и сравнение хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в диагностике участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с длительным анамнезом ЯК.

Впервые проведен анализ мировой литературы, посвященной сравнению результатов эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК при проведении двух уточняющих методов с использованием современных эндоскопических классификаций. На основании полученных данных проанализированы диагностическая ценность и согласованность двух эндоскопических методов в сравнении с результатами патоморфологического исследования тканей, полученных при проведении прицельной биопсии, и операционных препаратов.

В процессе исследования впервые выявлен и описан новый эндоскопический признак «закрытые сосудистые петли в виде капель», характерный для участков КАД СО толстой кишки. Дополнительно проанализированы факторы риска наличия участков КАД СО толстой кишки, изучено значение гиперэкспрессии белка p53 в биоптатах выявленных эпителиальных образований толстой кишки в качестве дополнительного маркера КАД СО толстой кишки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые проведена оценка диагностической ценности и согласованности хромоэндоскопии с применением красителя и виртуальной хромоэндоскопии в диагностике участков КАД СО и частоты обнаружения других типов эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК, описан новый эндоскопический признак, характерный для участков КАД СО толстой кишки, проанализирована значимость выполнения прицельной биопсии и факторов риска наличия участков КАД СО, проведена оценка ИГХ-анализа гиперэкспрессии белка p53 в качестве дополнительного маркера участков КАД СО слизистой оболочки

толстой кишки. Указанные разработки могут быть приняты для широкого применения в клинической практике.

Положения, выносимые на защиту

1. Хромоэндоскопия с красителем и виртуальная хромоэндоскопия обладают отличной согласованностью в идентификации участков КАД СО толстой кишки.
2. Хромоэндоскопия с красителем и виртуальная хромоэндоскопия сопоставимы по диагностической ценности в выявлении участков КАД СО толстой кишки у пациентов с ЯК при сопоставлении с результатами патоморфологических исследований тканей, полученных при выполнении прицельной биопсии.
3. Хромоэндоскопия с красителем и виртуальная хромоэндоскопия сопоставимы по диагностической ценности в выявлении участков КАД СО толстой кишки у пациентов с ЯК при сопоставлении с результатами патоморфологических исследований операционных препаратов.
4. Патоморфологические исследования тканей, полученных при проведении прицельной биопсии, и операционных препаратов имеют хорошую согласованность в определении участков КАД СО толстой кишки.
5. Новый эндоскопический признак «закрытые сосудистые петли в виде капель» имеет высокую диагностическую ценность в обнаружении участков КАД СО толстой кишки.
6. Первичный склерозирующий холангит является фактором, повышающим вероятность обнаружения участков КАД СО толстой кишки у пациентов с ЯК.
7. Вероятность гиперэкспрессии белка p53 выше в образцах тканей КАД СО толстой кишки, чем в спорадических аденомах и аденокарциномах толстой кишки.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности полученных результатов проведенного

исследования обеспечивается применением современных методов статистического анализа, достаточной численностью выборки и многоуровневой оценкой клинических исходов.

Основные материалы диссертации представлены в виде устных и постерных докладов на следующих мероприятиях:

1. 45-я сессия Московского клинического научного центра / Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии «Эндоскопическая диагностика и удаление эпителиальных образований желудочно-кишечного тракта» (г. Москва, 27 февраля 2019 г.).
2. Постерная сессия X Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии 2019» (г. Санкт-Петербург, 28–30 марта 2019 г.). Награда: «Приз зрительских симпатий».
3. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные эндоскопические технологии в колопроктологии» (г. Москва, 19–20 июня 2019 г.).
4. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Российский колопроктологический форум» (г. Самара, 10–12 октября 2019 г.).
5. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Левитановские чтения» (г. Москва, 22–23 ноября 2019 г.).
6. Постерная сессия 2-го Всемирного конгресса по эндоскопии желудочно-кишечного тракта «ENDO 2020» (г. Рио-де-Жанейро, Бразилия, 7–10 марта 2020 г.).
7. III Международный форум онкологии и радиологии «ENDOONCO 2020» (г. Москва, 21–25 сентября 2020 г.).

Апробация работы состоялась 16 июля 2026 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ ГНЦК имени А.Н. Рыжих Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) от 03.11.2017 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения, выводы, практические рекомендации, содержащиеся в работе, нашли применение в практической деятельности отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Личный вклад автора

В процессе работы над диссертацией автором лично проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи научной работы. Автором проведен отбор пациентов с длительным анамнезом ЯК для эндоскопического исследования, согласно критериям включения и не включения. Автор лично проводил эндоскопические исследования с применением двух уточняющих методов в сочетании с прицельной биопсией выявленных эпителиальных образований толстой кишки. На основании полученных данных автором проведена статистическая обработка результатов, подготовлены публикации по выполненной работе, сформулированы основные положения и выводы, предложен ряд практических рекомендаций.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы в ведущих отечественных журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 31 рисунком и 19 таблицами. Список литературы включает 110 источников, в том числе 15 отечественных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное состояние проблемы эндоскопического наблюдения пациентов с ЯК

Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) имеют высокий риск развития КРР, который составляет 1-2% от всех случаев КРР в общей популяции [56, 73]. Рак толстой кишки у пациентов с ЯК развивается в более молодом возрасте, имеет тенденцию к мультифокальности, преимущественно инфильтративному росту, а также представляет собой более агрессивные морфологические типы [1, 6, 7, 8, 38, 54]. Эти особенности в совокупности приводят к более худшему прогнозу и к смерти 1 из 6 пациентов с ВЗК [86, 109]. В связи с этим рекомендовано проведение эндоскопического наблюдения пациентов с ЯК, целью которого является выявление любых предраковых изменений слизистой оболочки или рака толстой кишки на более ранних стадиях с тем, чтобы повысить показатели выживаемости [2, 4, 16, 24, 30, 66, 110].

Канцерогенез рака толстой кишки у пациентов с ЯК отличается от привычного развития спорадического КРР. Для канцерогенеза колит-ассоциированного рака характерна особенная последовательность развития «воспаление-дисплазия-аденокарцинома» [1, 2, 15, 54, 55]. КАД является достоверным маркером развития КРР у пациентов с ЯК [2, 9, 48, 53, 66]. Молекулярный патогенез развития колит-ассоциированного рака также имеет свои особенности. Мутация гена-супрессора *TP53* является ключевой на ранних этапах канцерогенеза. В некоторых работах показано, что чрезмерная экспрессия белка p53 определяется у 33-67% пациентов с участками КАД СО и в 83-95% случаях инвазивного рака толстой кишки [49, 51, 62, 74].

В 1967 году доктор В. Morson из клиники Святого Марка (Великобритания) представил концепцию наблюдения пациентов с ЯК, сообщив о важности диагностирования КАД СО толстой кишки [82]. В рутинную практику клиники данная программа была внедрена в 1973 году, которая по настоящее время является

самой продолжительной программой в своем роде [30]. Через шесть лет Токийский университет внедрил аналогичную программу в Японии. С тех пор эндоскопическое наблюдение пациентов с ЯК считается золотым стандартом диагностики колит-ассоциированного рака толстой кишки [45]. Большинство европейских сообществ рекомендуют начинать контроль пациентов с ЯК с тотальным и левосторонним поражением толстой кишки через 6-10 лет после начала заболевания [1, 4, 27, 39, 40, 66]. У пациентов с сопутствующим первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) наблюдение необходимо начинать с момента постановки диагноза [13, 24, 26, 46, 63, 84, 100, 104]. Рекомендуемые интервалы наблюдения варьируются в разных сообществах, причем большинство из них, основаны на суммировании факторов риска развития КРР, специфичных для пациентов с ЯК: длительность анамнеза заболевания, протяженность поражения толстой кишки, наличие ПСХ, семейный анамнез КРР, молодой возраст начала заболевания, тяжелые обострения в анамнезе или непрерывное течение ЯК [4, 10, 50, 55, 59, 92].

1.2 Поисковая (случайная) биопсия в диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки

Подход к эндоскопическому наблюдению пациентов с ВЗК возник в эпоху эндоскопии на основе фиброволоконной оптики. Низкое качество волоконно-оптического изображения не могло показать тонкости измененной слизистой оболочки толстой кишки при ВЗК [43, 93, 94, 96]. Таким образом, большая часть предраковых изменений слизистой оболочки была диагностирована в гистологических образцах, взятых случайным образом, а участки КАД СО при ВЗК считалась эндоскопически невидимыми. Протокол поисковой биопсии, в соответствии с которым колоноскопия включала 4-х квадрантные случайные биопсии каждые 10 см слизистой оболочки толстой кишки с целью получения по меньшей мере 33 биопсийных образцов, фактически является результатом исследования, проведенного в 1990-х годах [69]. Авторы другого исследования

подсчитали, что в 32 образцах возможно патоморфологическое обнаружение участков КАД СО с 80% – ной точностью, при условии, что 5% слизистой оболочки толстой кишки имеет диспластические изменения [17]. В результате, в качестве стандартного эндоскопического наблюдения пациентов с ЯК был широко одобрен протокол поисковой биопсии слизистой оболочки толстой кишки.

В 2000-е годы использование метода случайных биопсий для эндоскопического наблюдения пациентов с ЯК стало неоправданным, в связи с появлением видеоэндоскопов [106]. Внедрение эндоскопических методов уточняющей диагностики для оценки слизистой оболочки толстой кишки, включая хромоэндоскопию и эндоскопы с высокой четкостью изображения, продемонстрировали возможность эндоскопического выявления участков КАД СО [23, 93, 96]. Проведенный в 2004 году ретроспективный анализ показал, что в среднем в 29 биоптатах (диапазон 15-36), полученных при проведении колоноскопии, только в 0,2% образцах была морфологически подтверждена КАД СО толстой кишки. В этом исследовании подчеркивается, что участки КАД СО были видны макроскопически в 94% случаях при проведении видеоколоноскопии [95]. В 2014 году van den Broek Н. с соавторами провели исследование по сравнению поисковой и прицельной биопсии в диагностике участков КАД СО толстой кишки. Результаты данного исследования показали, что прицельная биопсия была столь же эффективна, как и поисковая, причем доля выявленной КАД СО оказалась выше в группе прицельной биопсии [105]. Еще в одном японском рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании, включавшем 246 пациентов с ЯК с длительностью анамнеза более 7 лет, установлено, что прицельная биопсия (с проведением хромоэндоскопии в сочетании с красителем) не уступала поисковой биопсии. Эндоскопическая выявляемость участков КАД СО у пациентов составила 11,4% и 9,3% (в прицельной и поисковой группах, соответственно). Доля морфологически выявленной КАД СО в образцах была значительно выше в группе прицельной биопсии (6,9% – 24 из 350), чем поисковой (0,5% – 18 из 3725, $p < 0.001$), а также время проведения эндоскопического

исследования короче в группе прицельной биопсии (41,7 против 26,6 минут, $p < 0.001$) [107, 108].

Тем самым было доказано, что метод прицельной биопсии для выявления предраковых изменений слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЯК имеет ряд преимуществ (более экономичен, уменьшает время исследования), в связи с чем было рекомендовано выполнение эндоскопического исследования с уточняющими методами в сочетании с прицельной биопсией участков измененной слизистой оболочки, подозрительных на КАД СО толстой кишки.

1.3 Роль хромоэндоскопии в диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки

До недавнего времени хромоэндоскопия с использованием распыляемого красителя – индигокармина или метиленового синего и выполнением прицельной биопсии была ведущим методом в диагностике участков КАД СО толстой кишки у пациентов с ЯК, так как ее эффективность была доказана во многих исследованиях [42, 48, 77, 78, 81, 83, 89, 110].

Метаанализ V. Subramanian и соавторов, опубликованный в 2010 году, на основании результатов 6 исследований (1277 пациентов) показал, что разница в частоте выявления участков КАД СО толстой кишки между хромоэндоскопией и стандартной эндоскопией в белом свете составила 7% (95% ДИ 3,2-11,3). Частота обнаружения эпителиальных образований толстой кишки в соответствии с результатами патоморфологических исследований тканей, полученных при выполнении прицельной биопсии, составила 44% (95% ДИ, 28,6–59,1), а обнаружения плоских участков КАД СО – 27% (95% ДИ, 11,2-41,9), что также свидетельствует в пользу хромоэндоскопии [101]. Таким образом, по результатам данного исследования хромоэндоскопия превосходит эндоскопию в белом свете для обнаружения участков КАД СО толстой кишки у пациентов с ЯК. Авторы исследования также указывают на то, что поскольку этот анализ был проведен для оценки эффективности хромоэндоскопии и эндоскопии стандартного разрешения

в белом свете, неясно, приведут ли данные результаты к дальнейшему росту эндоскопической выявляемости участков КАД СО при использовании хромоэндоскопии с красителем. Для прояснения этого вопроса было необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований. Другой метаанализ сообщает о диагностической точности хромоэндоскопии по сравнению с патоморфологическим исследованием, где чувствительность и специфичность для данного метода в обнаружении эпителиальных образований толстой кишки составили 83,3% и 91,3% [18], соответственно. Превосходство хромоэндоскопии по сравнению с эндоскопией стандартного разрешения в белом свете для диагностики участков КАД СО было продемонстрировано в реальной жизни в проспективном мультицентровом когортном исследовании [28]. Также авторы других исследований показали, что хромоэндоскопия обладает высокой эффективностью в обнаружении участков КАД СО, независимо от техники выполнения и опыта врача-эндоскописта, а также доступна для проведения в любом медицинском центре [61, 95]. Окрашивание слизистой оболочки толстой кишки позволяет с высокой точностью диагностировать участки КАД СО, особенно в опытных руках. Но несмотря на то, что хромоэндоскопия улучшает выявление предраковых изменений слизистой оболочки толстой кишки при ЯК, этот метод имеет ряд недостатков: занимает много времени, увеличивая время самого исследования, требует хорошей подготовки толстой кишки и при выполнении метода с помощью специальных катетеров для распыления красителя полное и равномерное окрашивание слизистой оболочки красителем не гарантируется [25, 53, 68].

1.4 Виртуальная хромоэндоскопия (осмотр в узком спектре света) в диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки

С появлением узкоспектральной визуализации, которая основана на работе оптических фильтров, появилась возможность ее применения для диагностики эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК. Данная технология

не только улучшает визуализацию эпителиальной поверхности, но и увеличивает контрастность микрососудов слизистой оболочки [79, 80, 88]. Осмотр в узком спектре света может привести к более точной диагностике участков КАД СО [36, 80]. В последних исследованиях сообщается о применении этой технологии в эндоскопии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая оказалась эффективной не только в выявлении изменений слизистой оболочки, но и в эндоскопической дифференцировке выявленных эпителиальных образований толстой кишки с помощью детализации ямочного и сосудистого рисунка [36, 37, 79, 80, 105].

В 2006 году East J. с соавторами впервые описали использование узкого спектра света (режим NBI) для дифференцировки эпителиальных образований толстой кишки у пациента с длительным анамнезом ЯК и наличием в анамнезе участков КАД СО [36]. Год спустя, Dekker E. и соавторы опубликовали результаты рандомизированного перекрестного исследования, сравнивающего стандартную эндоскопию в белом свете (SD-WLE) и в узком спектре света (SD- NBI) для диагностики участков КАД СО толстой кишки [32]. Первый прототип режима NBI не улучшил диагностику участков КАД СО при сравнении со стандартной эндоскопией в белом свете (SD-WLE). Та же самая группа исследователей провела сравнительный анализ эндоскопии высокого разрешения в белом свете (HD-WLE) и в узком спектре света (HD-NBI), где узкоспектральный режим снова не смог продемонстрировать лучший результат. В 2011г. Pellise M. и соавторы сравнили режим NBI высокой четкости (HD-NBI) с хромоэндоскопией высокой четкости (HD-CE) и обнаружили сходные показатели в обнаружении участков КАД СО при применении этих двух эндоскопических методов [88]. Тем не менее, у режима NBI был более высокий, хотя и статистически незначимый процент пропущенных эпителиальных образований (т.е. высокая специфичность, но низкая чувствительность), что побудило авторов рекомендовать хромоэндоскопию с применением красителя в качестве метода выбора для диагностики участков КАД СО у пациентов с ЯК.

В более поздних сравнительных исследованиях, проведенных Bisschops R. с соавторами, было показано, что для диагностики эпителиальных образований

толстой кишки у пациентов с ЯК нет существенной разницы между использованием узкого спектра света и хромоэндоскопии с применением красителя [20]. Среднее число эпителиальных образований, выявленных во время колоноскопии, составило 0,47 для красителя и 0,32 для узкого спектра света ($p=0,992$). Частота обнаружения эпителиальных образований не отличалась между хромоэндоскопией с красителем (21,2%) и виртуальной хромоэндоскопией (21,5%) (ОШ 1,02, 95% ДИ, 0,44-2,35, $p=0,964$). Обнаружение эпителиальных образований толстой кишки составило 17,4% при применении красителя и 16,3% при использовании узкого спектра света (ОШ 1,09, 95% ДИ, 0,59-1,99, $p=0,793$). Общее время проведения процедуры при использовании режима NBI было в среднем на 7 мин короче, чем при окрашивании слизистой оболочки толстой кишки. Исходя из полученных результатов, был сделан вывод, что осмотр в узком спектре света не уступает использованию красителя в диагностике эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК. Учитывая простоту использования узкого спектра света, режим NBI может заменить классический метод хромоэндоскопии с применением красителя.

В последние годы проводится большое количество исследований, направленных на выявление наиболее оптимального и эффективного метода эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК. Для решения этого вопроса проводятся сравнительные работы различных эндоскопических методов уточняющей диагностики. Главным вопросом большинства исследований является вопрос о замене длительного окрашивания слизистой оболочки толстой кишки на осмотр в узком спектре света для диагностики участков КАД СО у пациентов с ЯК.

Таким образом, проведенный анализ литературы показал, что проблема эндоскопической диагностики КАД СО как предиктора КРР у пациентов с длительным анамнезом ЯК остается актуальной. Учитывая разногласия в результатах сравнительных исследований различных уточняющих методов эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК, вопрос использования узкоспектральной визуализации как

альтернативы хромоэндоскопии с применением красителя остается открытым и требует проведения дополнительных исследований.

1.5 Систематический обзор и метаанализ: эффективность хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в эндоскопической диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки

В настоящий момент накоплен определенный опыт использования виртуальной хромоэндоскопии в сравнении с хромоэндоскопией с красителем для диагностики участков КАД СО толстой кишки. В связи с чем, существует необходимость в обобщении данных с целью сравнения диагностической информативности этих двух эндоскопических методов.

Цель данного метаанализа – сравнение диагностической информативности хромоэндоскопии с применением красителя и виртуальной хромоэндоскопии в выявлении участков КАД СО толстой кишки.

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями The preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses check list (PRISMA) [70]. Поиск публикаций проводился в электронной базе медицинской литературы Medline и завершился 17 октября 2021 года. Поиск проводился по ключевым словам: (((chromoendoscopy) OR (virtual chromoendoscopy)) AND (ulcerative colitis)) AND (dysplasia)) AND (dysplasia detection). Ограничения по дате издания статей и языковые ограничения не применялись.

Критериями отбора публикаций для включения в обзор являются полнотекстовые статьи, в которых приводятся данные рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению виртуальной хромоэндоскопии и хромоэндоскопии с применением красителей.

Дополнительно проведен поиск публикаций по спискам литературы отобранных исследований на предмет не найденных источников при первоначальном поиске.

Интересующие показатели:

- 1) Количество пациентов с эндоскопически выявленной КАД СО толстой кишки.
- 2) Частота эндоскопической диагностики КАД СО среди общего количества выявленных эпителиальных образований толстой кишки.

Статистическую обработку данных при сравнении вышеуказанных показателей проводили в программе Review Manager 5.3. Для всех дихотомических данных вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ.

Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста, при $p < 0,1$ и $I^2 > 50\%$ гетерогенность считали статистически значимой.

Результаты поиска

Всего найдено 929 статей, используя вышеупомянутую технологию поиска. В результате анализа литературы было отобрано 4 исследования [20, 37, 44, 88] (Рисунок 1). Все 4 исследования были проспективными (3- рандомизированных, 1- перекрестное) и опубликованы с 2011 по 2020 год. Во всех исследованиях проводилось сравнение двух эндоскопических методов в выявлении КАД слизистой оболочки у пациентов с длительным анамнезом ЯК.

Таким образом, был проведен анализ 320 пациентов, из них 193 – в группе хромоэндоскопии с красителем и 127 – в группе виртуальной хромоэндоскопии, в одном из исследований 44 пациентам проводился последовательный осмотр слизистой оболочки толстой кишки двумя врачами-эндоскопистами (первый из которых проводил виртуальную хромоэндоскопию, второй использовал окрашивание слизистой оболочки красителем).



Рисунок 1 – PRISMA диаграмма поиска статей.

В трех исследованиях использовался узкий спектр света – режим NBI (narrow band imaging), в одном из исследований – узкий спектр света i-scan. Для окрашивания слизистой оболочки толстой кишки в двух исследованиях использовался контрастный краситель – индигокармин (0,03 и 0,1 %), в двух других использовался абсорбирующий краситель – метиленовый синий (0,1%).

Характеристики исследований, включенных в анализ, представлены в таблице 1. Качество рандомизированных исследований оценивалось в соответствии с Cochrane risk of bias check list [31].

Таблица 1 – Характеристика исследований, включенных в анализ

Автор	Год	Страна	Характеристика исследования	Использование аппаратов высокой четкости	Узкий спектр света	Используемый краситель	Общее количество пациентов	Группа хромоэндоскопии с красителем	Группа виртуальной хромоэндоскопии
Efthymiou et al.	2009-2010	Австралия	Перекрестное исследование	Да	NBI	Метиленовый синий 0,1%	44	44	44
Pellise et al.	2006-2007	Испания	Рандомизированное исследование	Да	NBI	Индигокармин 0,01%	60	27	33
Bisshops et al.	2016-2017	Бельгия, Канада	Рандомизированное исследование	Да	NBI	Метиленовый синий 0,03% Индигокармин 0,04%	131	66	65
González-Bernardo et al.	2018-2019	Испания	Рандомизированное исследование	Да	i-scan 1-2	Индигокармин 0,03%	129	67	62

Результаты оценки качества исследований отображены на рисунке 2. Высокий риск отклонения результатов более чем в 70% публикаций определяется по критериям: метода рандомизации, сокрытия распределения, ослеплению исполнителей и исследователей. Низкий риск предвзятости наблюдается только по двум критериям – по распределению пациентов и полноте описания результатов исследования. Качество включенного в метаанализ нерандомизированного перекрестного исследования оценивалось с помощью шкалы Newcastle-Ottawa (NOS) [71]. По результатам проведенной оценки рисков систематических смещений включенное в метаанализ нерандомизированное исследование имеет средний риск систематических ошибок – 6 баллов по NOS.

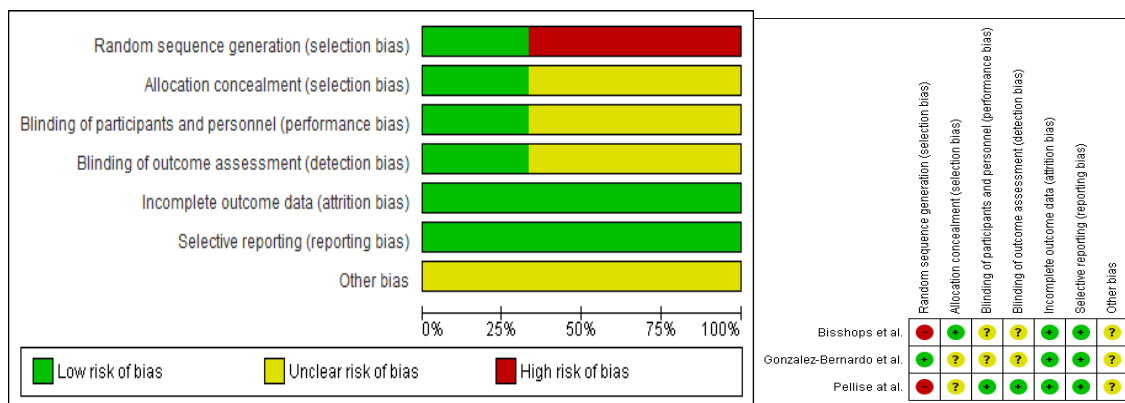


Рисунок 2 – Оценка риска смещения в рандомизированных исследованиях, сравнивающих классическую хромоэндоскопию и виртуальную хромоэндоскопию для выявления КАД СО толстой кишки у пациентов с ЯК, в соответствии с Cochrane risk of bias check list

Результаты проведенного метаанализа

При анализе данных в группах хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии не было выявлено статистически значимых различий в распределении пациентов по полу, по наличию у пациентов ПСХ и по приему препаратов 5-аминосалициловой кислоты. В контрольной группе (хромоэндоскопия с красителем) пациентов с тотальным колитом, как и пациентов, принимающих иммунодепрессанты, было больше, чем в группе виртуальной хромоэндоскопии (ОШ=0,55; 95% ДИ 0,35-0,86; $p=0,009$ и ОШ=0,51; 95% ДИ 0,31-0,84; $p=0,008$, соответственно) (Рисунок 3–7).

В исследованиях, вошедших в метаанализ, не описывается чувствительность, специфичность и общая точность сравниваемых эндоскопических методов, в связи с чем проанализировать данные показатели не представляется возможным.

Во всех исследованиях была описана эндоскопическая диагностика эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК. При использовании хромоэндоскопии с контрастным красителем было выявлено 460 эпителиальных образований, а в группе виртуальной хромоэндоскопии было выявлено 452 образования. Однако, из всех выявленных образований наибольший интерес представляет КАД, являющаяся предиктором развития КРР у пациентов с ЯК.

В исследуемых группах не было установлено статистических различий ни в количестве пациентов с эндоскопически выявленной КАД СО толстой кишки, ни в самом количестве выявленных участков КАД СО (ОШ = 0,83; 95% ДИ 0,50-1,37; $p=0,47$ и ОШ = 0,80; 95% ДИ 0,52-1,21; $p=0,29$) (Рисунок 8–9).

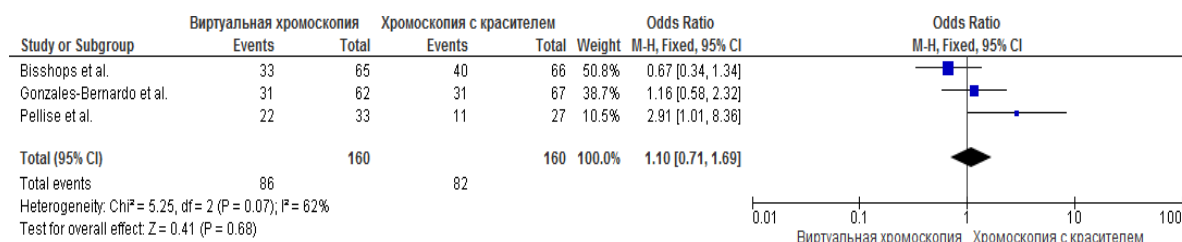


Рисунок 3 – Распределение пациентов по полу

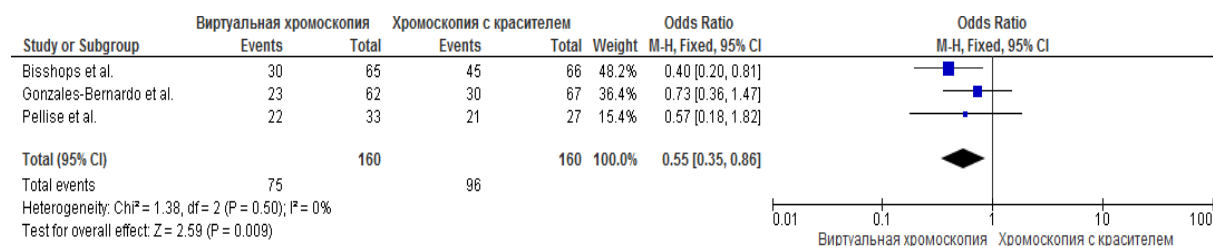


Рисунок 4 – Распределение пациентов с тотальным поражением толстой кишки

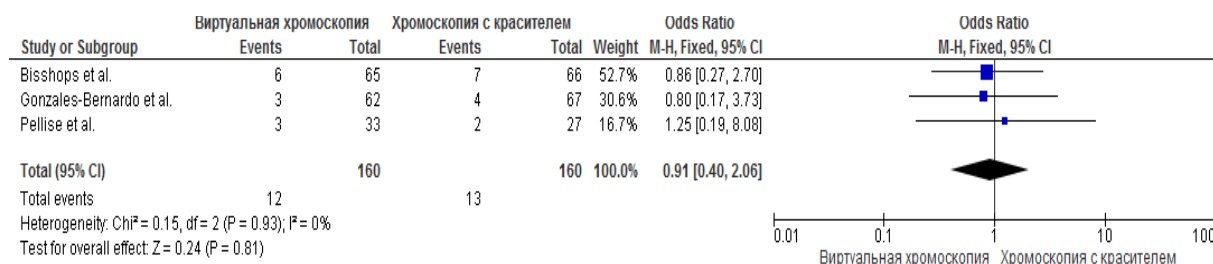


Рисунок 5 – Распределение пациентов с первичным склерозирующим холангитом

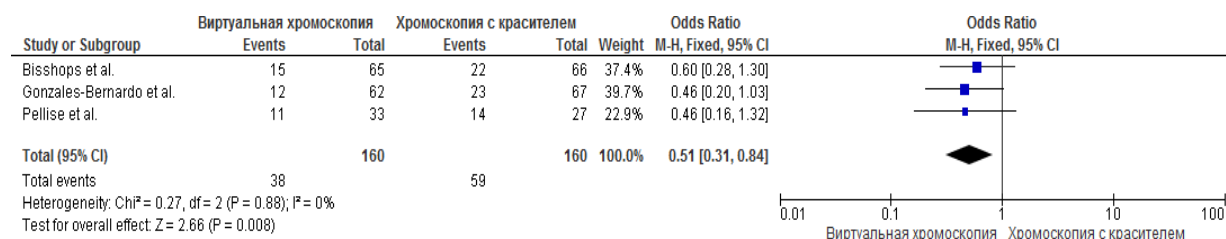
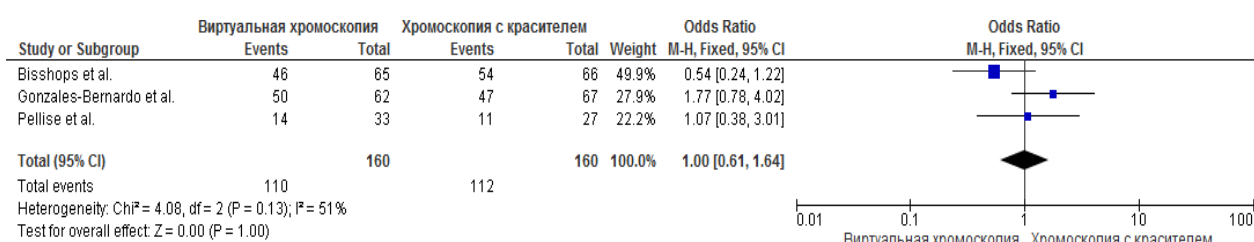
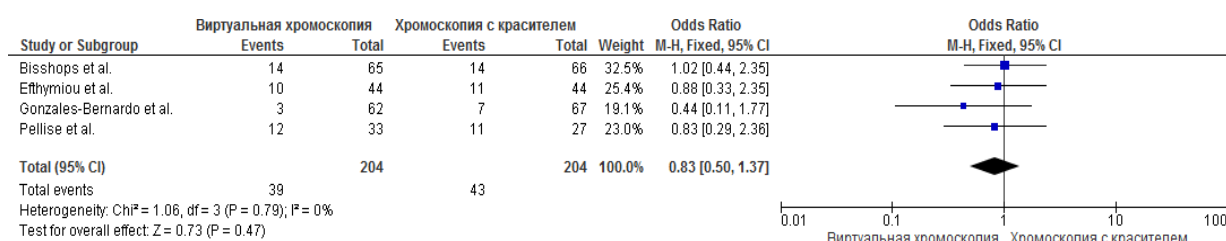
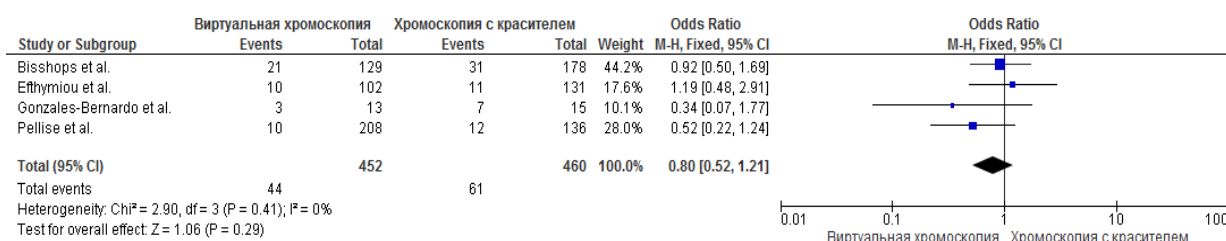


Рисунок 6 – Распределение пациентов, принимающих иммунодепрессанты

Рисунок 7 – Распределение пациентов, принимающих препараты
ацетилсалициловой кислотыРисунок 8 – Количество пациентов с эндоскопически выявленной КАД СО
толстой кишкиРисунок 9 – Частота эндоскопической диагностики КАД СО среди общего
количества выявленных эпителиальных образований толстой кишки

По результатам проведенного метаанализа, виртуальная хромоэндоскопия не уступает хромоэндоскопии с красителем в выявлении участков КАД СО толстой кишки у пациентов с длительным анамнезом ЯК. Однако, в литературе отсутствуют данные, позволяющие провести оценку диагностической ценности этих эндоскопических методов уточняющей диагностики, а также в полной мере оценить, насколько виртуальная хромоэндоскопия помогает в дифференцировке эпителиальных образований толстой кишки, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Терминология

Для исключения путаницы в терминологии в работе использованы следующие термины:

- «колит-ассоциированная дисплазия слизистой оболочки толстой кишки/ участки колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки» – предраковые изменения слизистой оболочки толстой кишки, характерные для пациентов с ЯК и развивающиеся на фоне хронического воспаления.
- «эпителиальные образования толстой кишки» – обобщенный термин для всех морфологических типов выявленных образований толстой кишки, включая гиперпластические изменения, воспалительные полипы, спорадические аденомы, участки КАД слизистой оболочки и рак толстой кишки.

Данная терминология соответствует последнему пересмотру классификации опухолей Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [85].

Несмотря на то, что в работе используется термин «эпителиальные образования толстой кишки», все последующие методы и анализ результатов направлены на выявление и определение признаков участков КАД СО толстой кишки в качестве клинически значимого критерия предраковых изменений слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЯК.

2.2 Характеристика пациентов и дизайн исследования

Гипотеза исследования: хромоэндоскопия с красителем и виртуальная хромоэндоскопия обладают одинаковой диагностической ценностью (специфичность, чувствительность, прогностические ценности и общая точность)

в выявлении участков КАД СО толстой кишки у пациентов с длительным анамнезом ЯК.

В период с ноября 2017 года по июнь 2019 года на базе отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, проведено проспективное исследование с последовательным применением двух уточняющих методов эндоскопической диагностики у одного пациента с длительным анамнезом ЯК. Исследование одобрено на заседании локального независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, протокол №81 от 07.12.2017г.

Дизайн исследования: одноцентровое проспективное парное сравнительное диагностическое исследование (Рисунок 10).

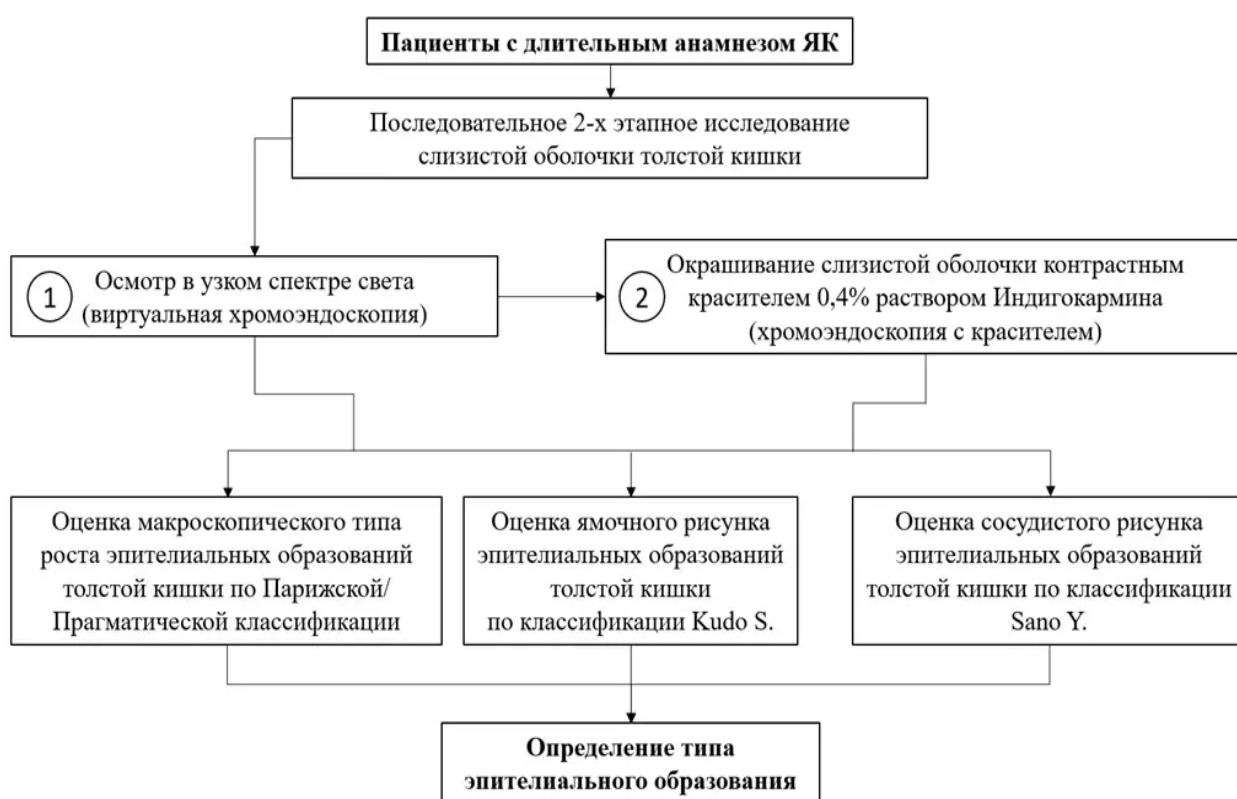


Рисунок 10 – Блок-схема исследования

Критерии включения

- возраст от 18 лет;
- длительность анамнеза ЯК более 6 лет;
- пациенты с ЯК в период эндоскопической ремиссии (0 баллов по классификации Schroeder K.) [98];
- информированное добровольное согласие пациента на исследование.

Критерии невключения

- поражение только прямой кишки (форма проктита, согласно Монреальской классификации) [99].

Обоснование критериев включения и невключения:

1. Согласно Российским клиническим рекомендациям, скрининг КРР у пациентов ЯК следует начинать после 6–8 лет от начала заболевания [4].

2. Видеоколоноскопия с уточняющими методами эндоскопической диагностики в сочетании с прицельной биопсией у пациентов с ЯК должна применяться в период ремиссии [4] для более точной эндоскопической и морфологической дифференцировки выявленных изменений слизистой оболочки толстой кишки.

3. Эндоскопическое динамическое наблюдение показано пациентам с левосторонним и тотальным поражением толстой кишки. Пациенты с поражением только прямой кишки не входят в группу высокого риска по развитию КРР и не являются целевой аудиторией для программы эндоскопического скрининга [74].

Следует отметить, что в данном исследовании не был реализован принцип ослепления, так как оба метода эндоскопического исследования проводились одним и тем же врачом-эндоскопистом. Это создает потенциальный риск систематической ошибки при интерпретировании результатов.

Основная точка исследования

Диагностическая ценность хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в выявлении участков КАД СО толстой кишки в соответствии с результатами патоморфологических исследований операционных препаратов

удаленных эпителиальных образований толстой кишки в качестве золотого стандарта.

В работе использовались видеоколоноскопы компании Olympus (Япония) и компании Fujifilm (Япония) с высокой четкостью изображения и возможностью узкоспектральной визуализации. Всем пациентам проводилась тотальная колоноскопия с илеоскопией (осмотр 10-15 см терминального отдела подвздошной кишки). Проводился последовательный осмотр каждого отдела толстой кишки в два этапа:

- слепая кишка,
- восходящая кишка,
- поперечно-ободочная кишка,
- нисходящая кишка,
- сигмовидная кишка,
- прямая кишка.

Выявленные эпителиальные образования толстой кишки оценивались с помощью трех основных эндоскопических классификаций:

- 1) Классификация ямочного рисунка (Рисунок 11) эпителиальных образований толстой кишки Kudo S. [64].

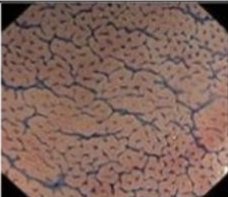
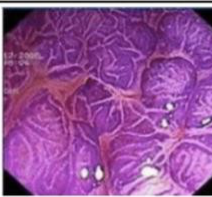
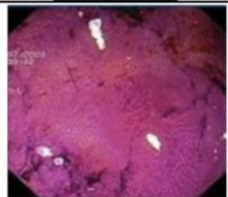
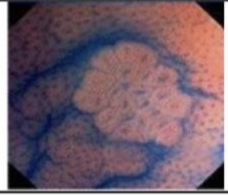
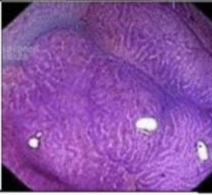
Клиническая классификация	Неопухолевые структуры	Неинвазивные неоплазии		Инвазивные неоплазии
Эндоскопические данные	I	III L	IV	Vi (+++)
				
	II	III s	Vi (+)	Vn
				
Морфология	Норма (I) Гиперплазия (II)	Аденома (III L, IV) Внутрислизистый рак (III s, Vi) Инвазия < 1000μ (Vi)		Инвазия > 1000μ
Тактика	Наблюдение	Полипэктомия (III L) Мукозэктомия, диссекция в подслизистом слое (IV, III s, Vi)		Хирургия

Рисунок 11 – Классификация ямочного рисунка эпителиальных образований толстой кишки Kudo S.

- тип I – круглые, правильно расположенные ямки одинакового размера (соответствуют нормальной слизистой оболочке толстой кишки);
- тип II – звездчатые, правильно расположенные ямки эпителия (соответствуют гиперплазии слизистой оболочки толстой кишки);
- тип III S – компактно расположенные маленькие округлые ямки (в 87,3% случаев встречается в аденомах, в 12,7% – в высокодифференцированных аденокарциномах);
- тип III L – большие вытянутые ямки (в 92,7% случаев – в аденомах, в 7,2% – в высокодифференцированных аденокарциномах);
- тип IV – ямки по типу ветвей или извилин (в 74,9% случаев – в аденомах, в 25,1% – в высокодифференцированных аденокарциномах);
- тип V – частичное или полное нарушение структуры ямок, поверхность нерегулярная, без эпителиальных складок или полностью аморфная и бесструктурная (в 6,7% случаев встречается в аденоматозных полипах, а в 93,3% – в высокодифференцированных аденокарциномах).

2) Классификация сосудистого рисунка (Рисунок 12) эпителиальных образований толстой кишки Sano Y. [97].

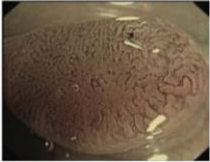
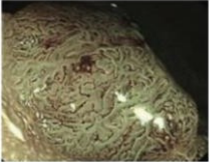
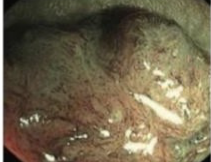
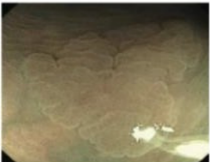
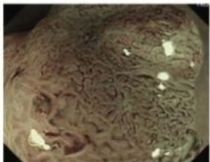
Сосудистый рисунок	I	II	IIIa	IIIb
Эндоскопический вид				
				
Признаки капилляров	Капиллярная сеть (—)	Капиллярная сеть (+)	Нерегулярные капиллярные сосуды (+)	
		Капиллярные сосуды окружают железы слизистой	Высокая плотность капилляров	Бессосудистый или искажённый капиллярный рисунок
Морфология	Нормальная слизистая / Гиперпластический полип	Аденома / Внутрислизистый рак Инвазия < 1000µ		Рак / Инвазия > 1000µ
Тактика	Наблюдение	Полипэктомия; EMR, ESD		Хирургия

Рисунок 12 – Классификация сосудистого рисунка эпителиальных образований толстой кишки Sano Y.

- I тип – нормальные, хорошо очерченные сосуды, окружающие ямки крипт;
- II тип – организованная капиллярная сеть, окружающая отверстия крипт;
- IIIa тип – интенсивный нерегулярный сосудистый рисунок, сосуды извиты, расходятся в разных направлениях, отсутствует их единообразие;
- IIIb тип – бесструктурный капиллярный рисунок.

3) Парижская и Прагматическая классификации макроскопического типа роста опухолевых поражений ЖКТ (Рисунок 13) [67, 87].

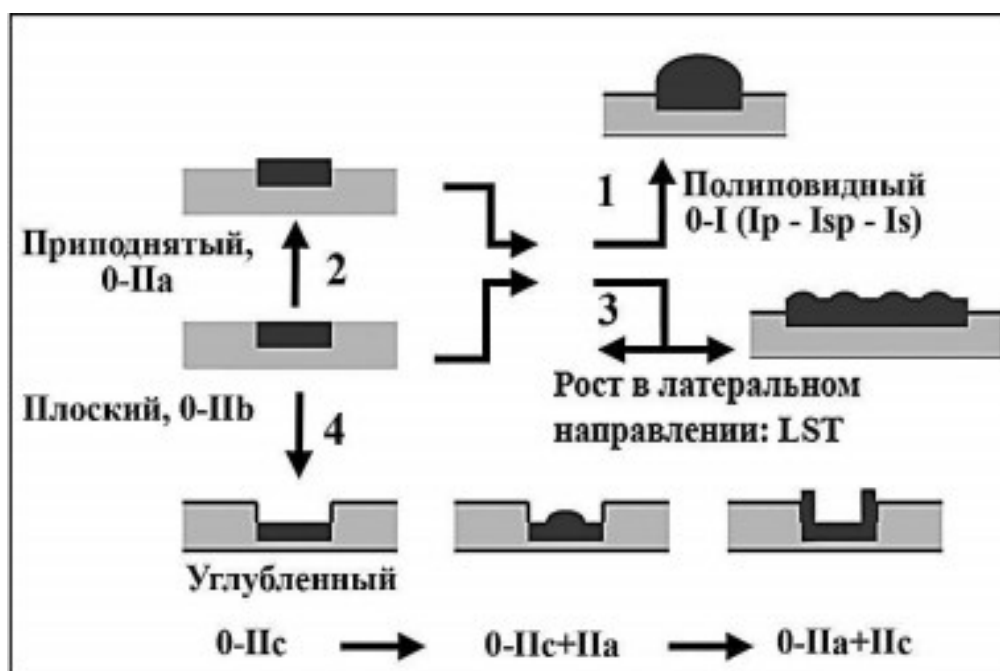


Рисунок 13 – Парижская и Прагматическая классификации макроскопического типа роста опухолевых поражений ЖКТ

- полиповидные образования, возвышающиеся более чем на 2,5мм над поверхностью слизистой оболочки: на широких основаниях (тип 0-Is) или на ножках (тип 0-Ip);
- неполиповидные образования, возвышающиеся над окружающей слизистой не более чем на 2,5мм над поверхностью слизистой оболочки: плоско- приподнятые (тип 0-IIa), плоские (тип 0-IIb), углубленные (тип 0-IIc) и плоские с углублением (тип 0-IIa+IIc);
- латерально распространяющиеся опухоли (англ. Lateral spreading tumor – LST) диаметром более 1,5 см: гранулярного (LST-G – granular) и негранулярного (LST-NG – nongranular) подтипов.

LST-G подтип эпителиальных образований может быть как гомогенным гранулярным LST-G-H (homogenous), так и нодулярный тип с наличием гранул различного размера, что говорит о смешанном подтипе данных образований LST-G-M (mixed type).

LST-NG подтип эпителиальных образований может быть как плоско-приподнятый, так с наличием псевдодепрессии LST-NG-PD (pseudodepresses).

2.3 Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию

Подготовка пациентов к колоноскопии заключалась в следующем:

- беседа врача-гастроэнтеролога о методике подготовки к колоноскопии;
- соблюдение белкового рациона питания за 2 дня до проведения исследования;
- прием внутрь препаратов на основе полиэтиленгликоля, очищающих толстую кишку;
- прием препаратов-пеногасителей с последней порцией препарата для подготовки.

Схема приема назначалась в зависимости от времени проведения исследования: при обследовании в первой половине дня, в основном, по одноэтапной (вечерний прием препарата) или двухэтапной схеме (вечерний и утренний прием), при исследовании во второй половине дня (после 14.00) – по одноэтапной утренней схеме.

Для оценки адекватности подготовки к эндоскопическим исследованиям и вмешательствам существует несколько шкал. Бостонская шкала оценки качества подготовки кишки (Boston Bowel Preparation Scale Score – BBPSS) является наиболее удобной в использовании и позволяет оценить степень подготовленности толстой кишки, условно разделяя ее на три отдела:

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

Подготовка каждого из трех отделов оценивается по 4-х бальной шкале, где:

- 0 баллов – соответствует наличию выраженного количества оформленного, не поддающегося отмыванию кишечного содержимого;
- 1 балл – часть слизистой оболочки оцениваемого сегмента толстой кишки видна, остальная часть сегмента не доступна осмотру и не поддается отмыванию;

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

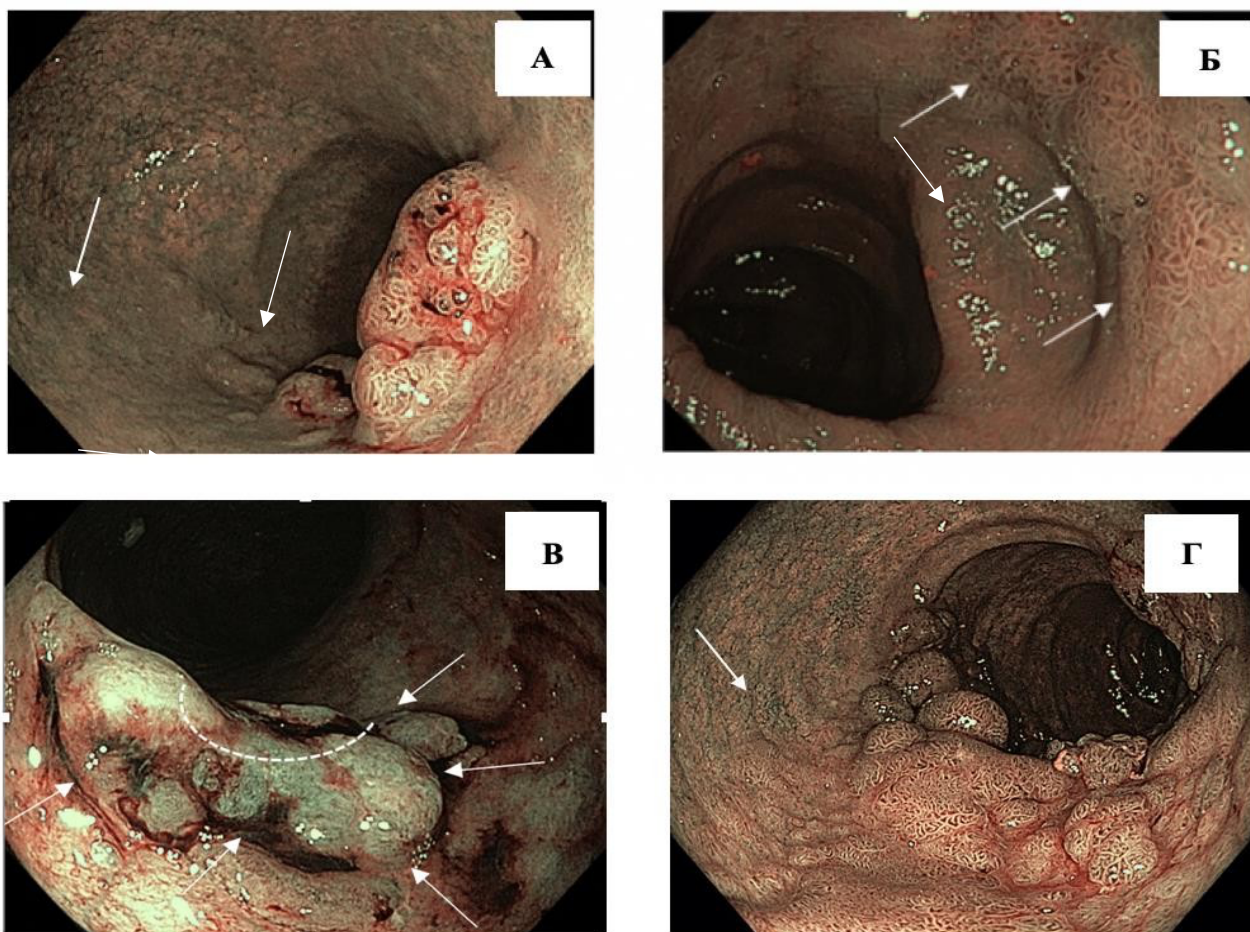
Максимально возможное количество баллов при оценке всех сегментов может достигать 9, что соответствует идеальному очищению кишечника. Минимальная балльная оценка, при которой возможен эндоскопический осмотр равна 6 [65].

2.4 Методика проведения эндоскопического исследования пациентов

Всем пациентам (n=150), включенным в исследование, согласно вышеописанным критериям, проводилась колоноскопия в сочетании с уточняющими методами эндоскопической диагностики. Пациенты находились в эндоскопической ремиссии, которая характеризуется отсутствием видимых макроскопических признаков воспаления и соответствует 0 баллов по классификации Schroeder K.

1 этап: Виртуальная хромоэндоскопия.

В данном режиме оценивались следующие эндоскопические признаки выявленных эпителиальных образований толстой кишки: размеры, макроскопический тип роста, ямочный рисунок в соответствии с классификацией Kudo S. и сосудистый рисунок в соответствии с классификацией Sano Y. (Рисунок 14).



А – спорадическая аденома LST– G – М (гранулярный смешанный) тип роста, IV тип по Kudo S. и II тип по Sano Y.; Б – КАД СО нисходящей кишки LST– NG (негранулярный) тип роста, IV тип по Kudo S. и II тип по Sano Y.; В – спорадическая аденома LST– NG – PD (негранулярный тип роста с псевдодепрессией) тип роста, Vi тип по Kudo S. и IIIa тип по Sano Y.; Г – спорадическая аденома LST– G – М (гранулярный смешанный) тип роста, IV тип по Kudo S. и II тип по Sano Y.

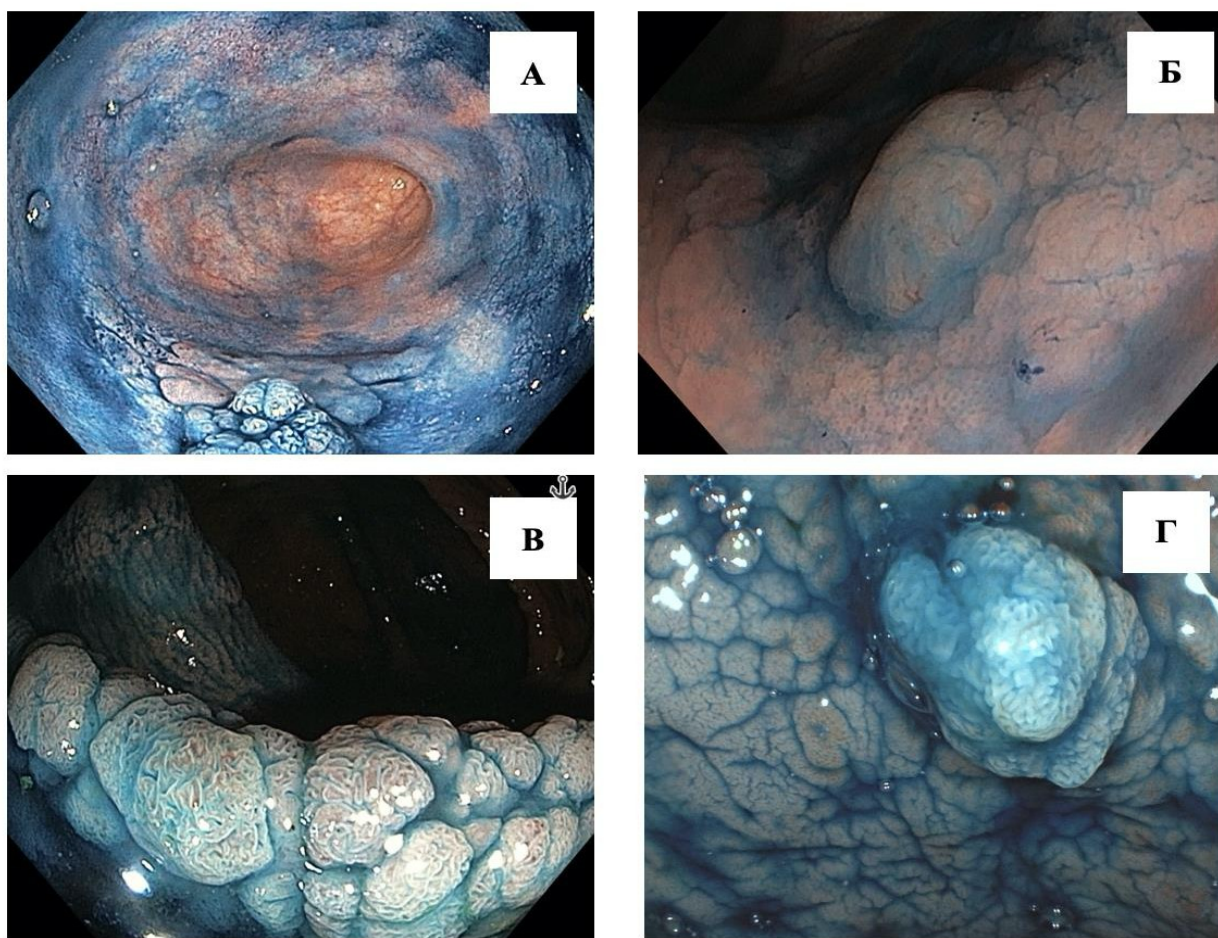
Рисунок 14 – Эндоскопические изображения эпителиальных образований толстой кишки в узкоспектральном режиме HD-NBI

2 этап: Хромозэндоскопия с использованием контрастного красителя.

Для проведения хромозэндоскопии использовался контрастный краситель индигокармин в виде 0,4% раствора. Данный краситель не абсорбируется и не реагирует с мембранами эпителиальных клеток, а скапливается в щелях между ними и усиливает рельефность слизистой оболочки. Введение индигокармина проводилось с помощью специального спрей-катетера, проводимого через инструментальный канал эндоскопа с десуффляцией воздуха из просвета кишки

после введения красителя для обеспечения эффекта соприкосновения стенок и более равномерного распределения красителя по всей поверхности кишки.

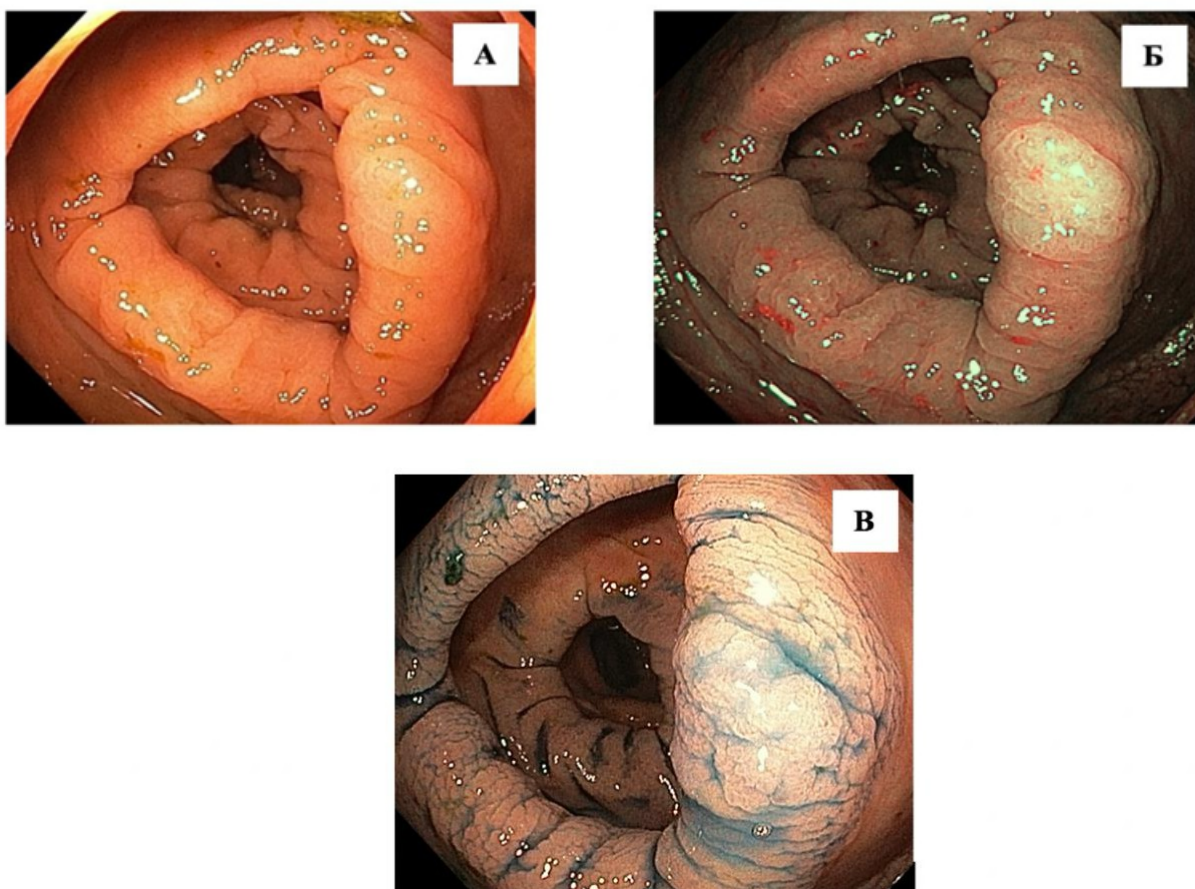
При выполнении хромоэндоскопии с индигокармином оценивались следующие эндоскопические признаки выявленных эпителиальных образований толстой кишки: размеры, макроскопический тип роста, ямочный рисунок в соответствии с классификацией Kudo S. и сосудистый рисунок в соответствии с классификацией Sano Y. (Рисунок 15).



А – спорадическая аденома 0-1s + LTG – NG (негранулярный) тип роста, IV тип по Kudo S. и II тип по Sano Y.; Б – КАД СО сигмовидной кишки 0-1s, Vi тип по Kudo S.; и IIIa тип по Sano Y.; В – КАД СО нисходящей кишки LTG – G – Н (гранулярный гомогенный) тип роста, IV тип по Kudo S. и II тип по Sano Y.; Г – КАД СО прямой кишки 0-1s, III L тип по Kudo S. и II тип по Sano Y.

Рисунок 15 – Эндоскопические изображения эпителиальных образований толстой кишки в режиме HD-CE (окрашивание слизистой оболочки 0,4% раствором индигокармина)

Последовательность этапов осмотра слизистой оболочки толстой кишки представлена на рисунке 16.



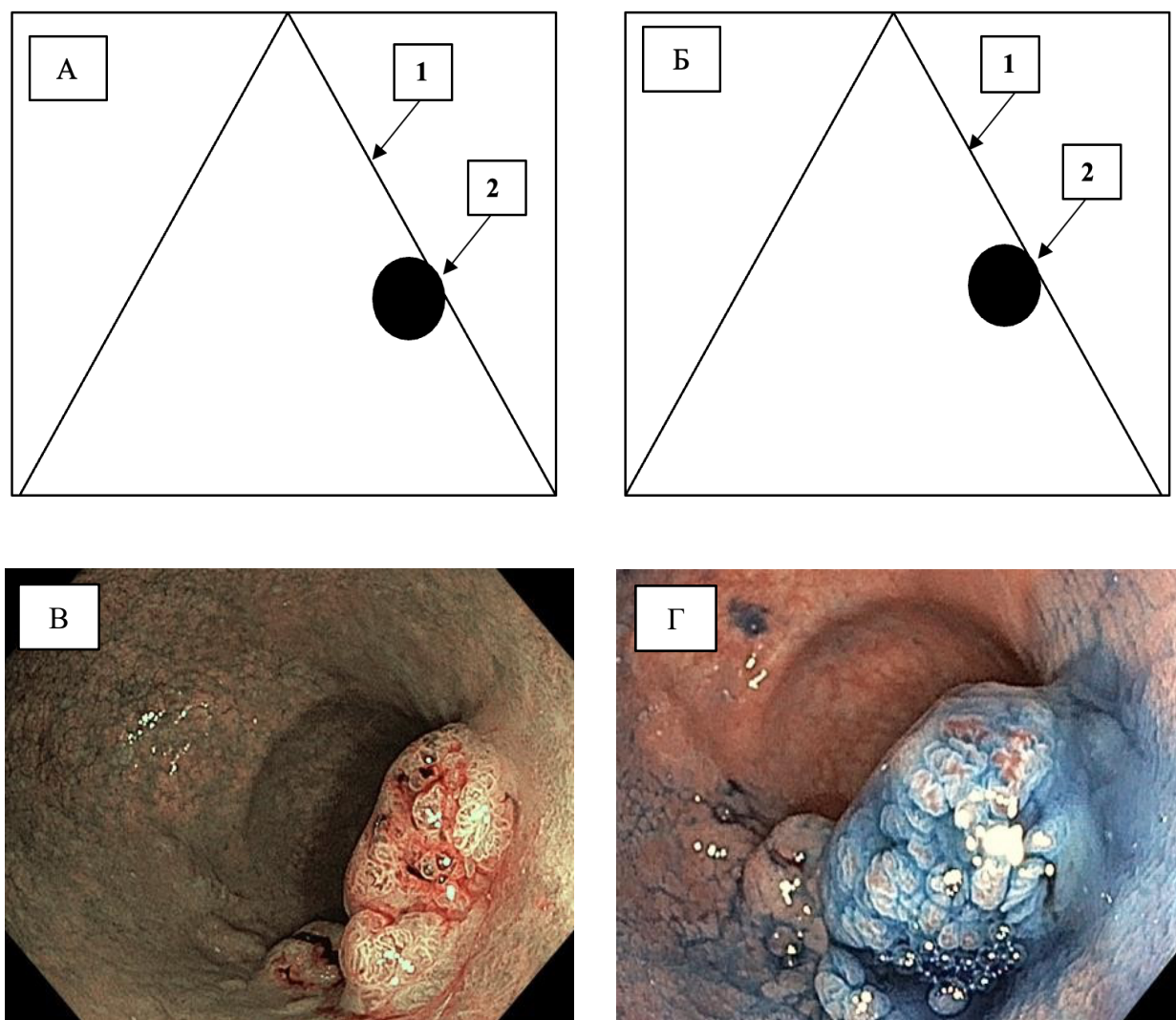
А – первоначальный осмотр в белом свете (режим HD-WLE); Б – осмотр в узком спектре света/оптическая хромоэндоскопия (режим HD-NBI); В – хромоэндоскопия с использованием красителя 0,4% раствора индигокармина (режим HD-CE)

Рисунок 16 – Эндоскопические изображения основных этапов осмотра слизистой оболочки толстой кишки

После завершения последовательных этапов осмотра слизистой оболочки каждого из отделов толстой кишки и при выявлении в ней эпителиальных изменений с эндоскопическими признаками КАД СО (плоский и/или плоско-приподнятый тип макроскопического роста, микрорельеф поверхности, соответствующий IV типу по классификации Kudo S. (псевдворсинчатый рельеф поверхности), капиллярный рисунок, соответствующий II типу по классификации

Sano Y., наличие эндоскопического признака – закрытые сосудистые петели в виде «капель») выполнялась прицельная биопсия.

Перед выполнением прицельной биопсии выполнялось картирование выявленных эпителиальных образований по каждому отделу толстой кишки. Пример представлен на рисунке 17.



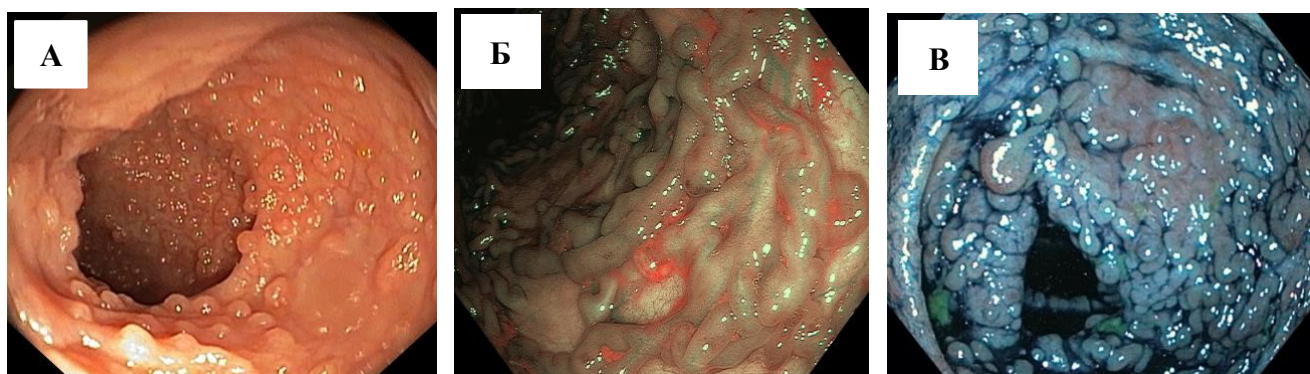
А, Б – схематические изображения картирования: 1 – просвет толстой кишки (треугольник), 2 – выявленное эпителиальное образование (черный круг)

В – осмотр в узком спектре света (HD-NBI); Г – осмотр после нанесения контрастного красителя 0,4% раствора индигокармина (HD-CE)

Рисунок 17 – Эндоскопические изображения спорадической аденомы дистальной трети сигмовидной кишки

После картирования выявленных образований слизистой оболочки толстой кишки, оценки их размеров, макроскопического типа роста, ямочного и сосудистого рисунка, согласно эндоскопическим классификациям, информация заносилась в базу данных и в дальнейшем проводилось сравнение результатов эндоскопической диагностики на основании результатов патоморфологических исследований тканей, полученных при выполнении прицельной биопсии.

При оценке эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с наличием псевдополипоза нами не проводился их подсчет. Данные эпителиальные изменения никак не учитывались, так как являются результатом ранее перенесенного выраженного воспаления толстой кишки [76]. Псевдополипы представляют собой «островки» оставшейся слизистой оболочки толстой кишки: имеют ровную поверхность, округлую или продолговатую форму, при применении красителя и осмотре в узком спектре света ямочный рисунок соответствует I типу согласно классификации Kudo S. и сосудистый рисунок – I типу согласно классификации Sano Y. (Рисунок 18).

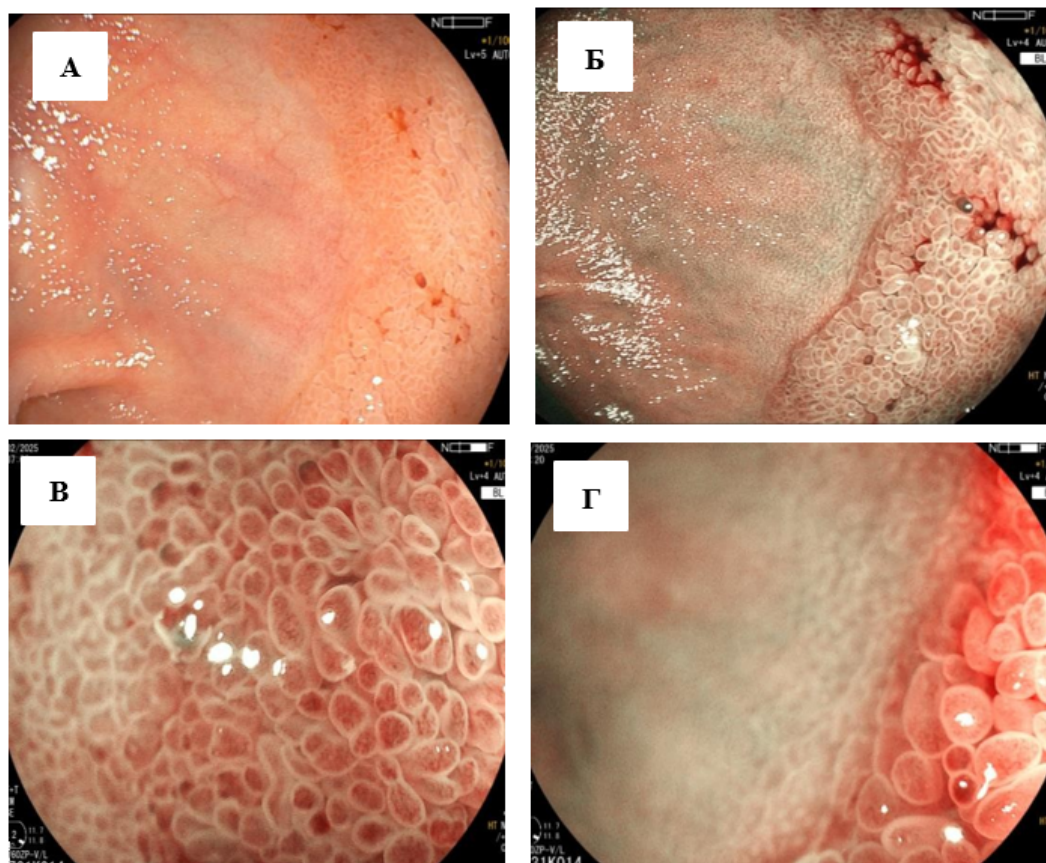


А – осмотр в белом свете (режим HD-WLE); Б – осмотр в узком спектре света (режим HD-NBI); В – осмотр после нанесения контрастного красителя 0,4% раствора индигокармина (режим HD-CE)

Рисунок 18 – Эндоскопические изображения псевдополипоза толстой кишки после ранее перенесенного выраженного воспаления

Оценка нового эндоскопического признака – закрытые сосудистые петли в виде «капель». При проведении эндоскопических исследований нами был впервые отмечен и в последующем проанализирован эндоскопический признак,

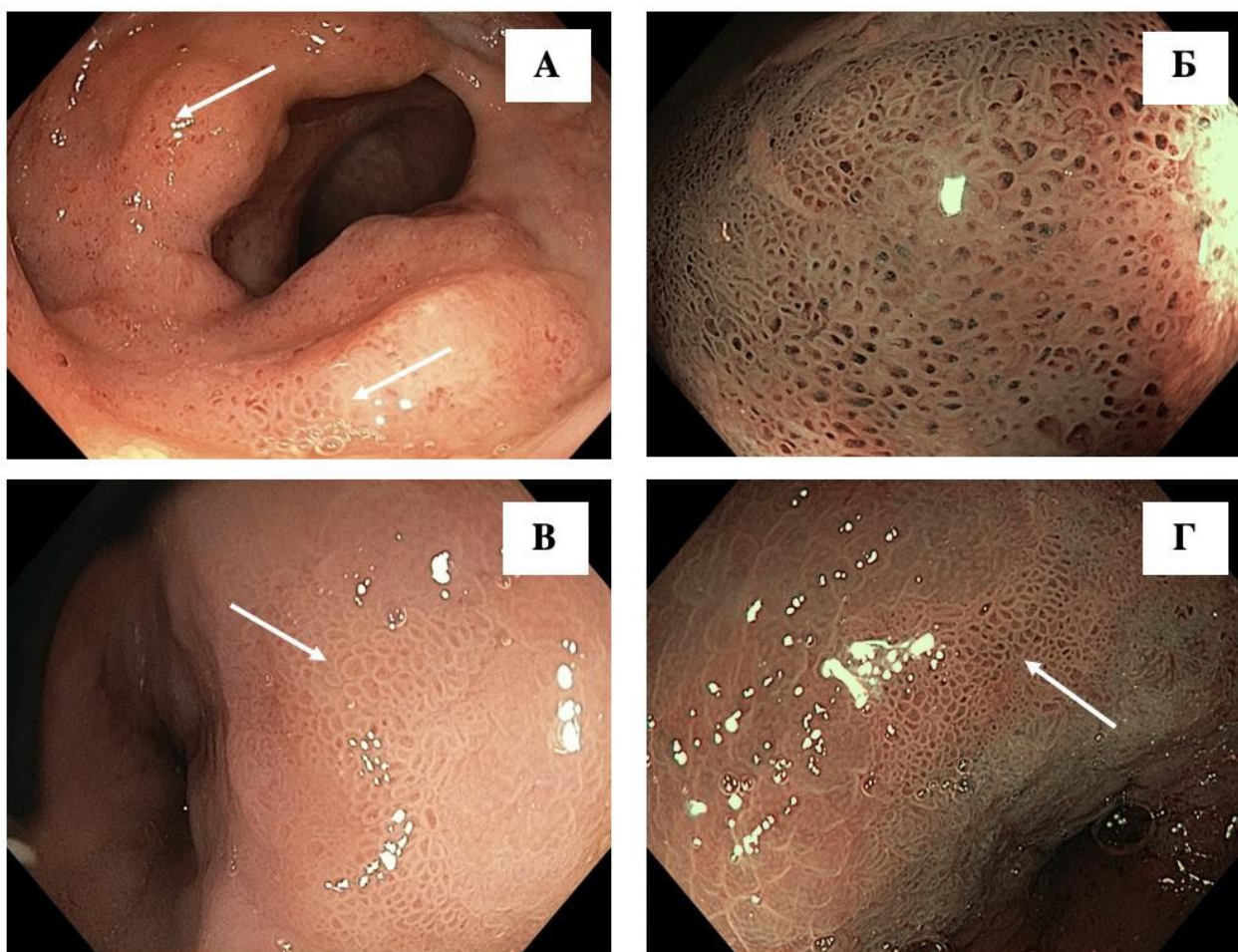
характерный для участков КАД СО толстой кишки. Данный эндоскопический признак представляет собой появление закрытых сосудистых петель в виде «капель», которые окружены белесоватой структурой, являющейся измененным эпителием толстой кишки. Наиболее четко сосудистые изменения дифференцируются в узком спектре света и позволяют с наибольшей точностью выполнить прицельную биопсию для подтверждения КАД СО толстой кишки. На рисунке 19–21 показаны примеры эндоскопической диагностики участков КАД СО толстой кишки с наличием закрытых сосудистых петель в виде «капель» при проведении виртуальной хромоэндоскопии и хромоэндоскопии с красителем.



А – осмотр в белом свете (HD-WLE); Б, В, Г – осмотр в узком спектре света (HD-BLI).

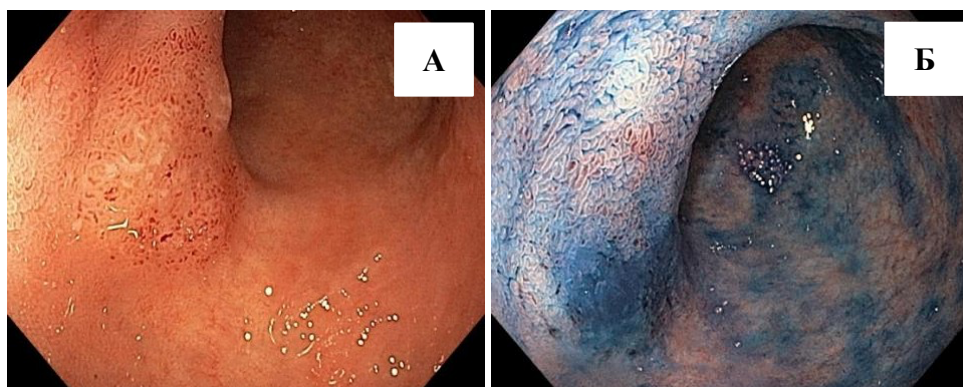
Эндоскопические признаки КАД СО: ямочный рисунок - IV тип по Kudo S. и сосудистый рисунок - II тип по Sano Y. Макроскопический тип LST-NG (негранулярный); В и Г – осмотр в узком спектре света с увеличением. Эндоскопический признак закрытых сосудистых петель в виде «капель»

Рисунок 19 – Эндоскопические изображения участков КАД СО сигмовидной кишки при проведении виртуальной хромоэндоскопии



А – осмотр в белом свете (HD-WLE); Б – осмотр в узком спектре света (HD-BLI). КАД СО слизистой оболочки сигмовидной кишки LST-NG (негранулярный) тип роста, протяженностью 7,0 см. Ямочный рисунок - IV тип по Kudo S. и сосудистый рисунок – II тип по Sano Y.; В – осмотр в белом свете (HD-WLE); Г – осмотр в узком спектре света (HD- BLI). КАД СО слизистой оболочки прямой кишки LST-NG (негранулярный) тип роста, протяженностью до 3,0 см. Ямочный рисунок - IV тип по Kudo S. и сосудистый рисунок – II тип по Sano Y. Белой стрелкой указан эндоскопический признак закрытых сосудистых петель в виде «капель»

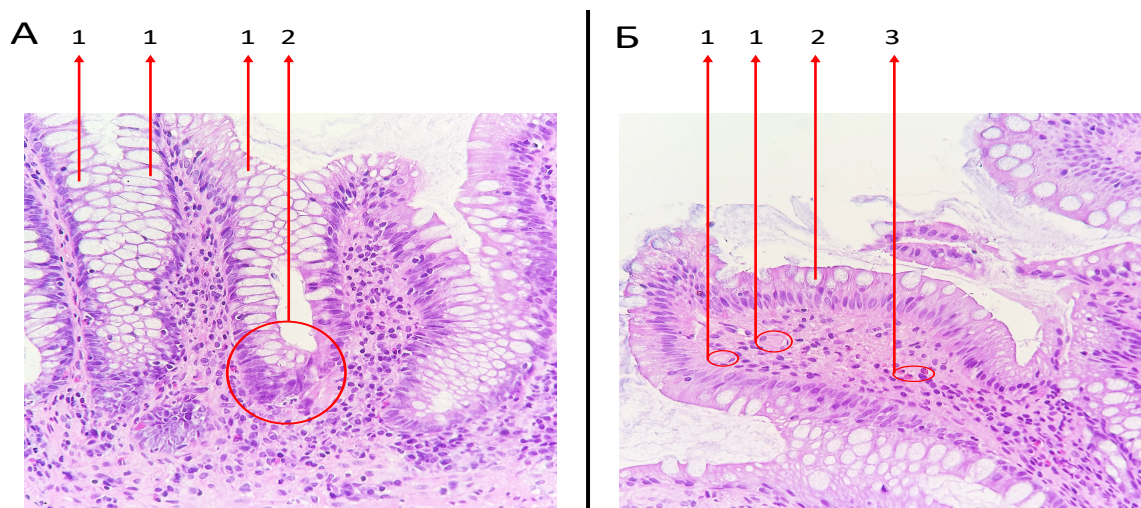
Рисунок 20 – Эндоскопические изображения участков КАД СО сигмовидной и прямой кишки при проведении виртуальной хромоэндоскопии



А – осмотр в белом свете (HD-WLE); Б – осмотр после нанесения контрастного красителя 0,4% раствора индигокармина (HD-CE). Отсутствие четкой границы измененной слизистой оболочкой толстой кишки. Эндоскопические признаки КАД СО прямой кишки LST-NG (негранулярный) тип роста: ямочный рисунок - IV тип по Kudo S. и сосудистый рисунок - II тип по Sano Y. Эндоскопический признак закрытых сосудистых петель в виде «капель»

Рисунок 21 – Эндоскопические изображения участков КАД СО прямой кишки при проведении хромоэндоскопии с красителем

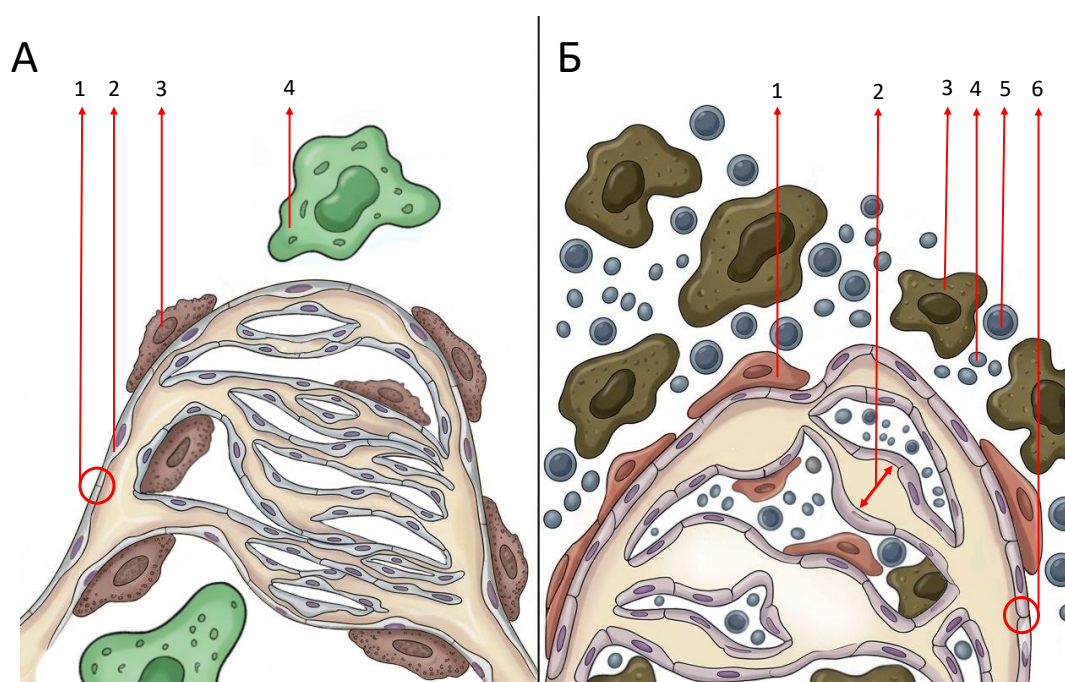
На рисунке 22 показаны основные изменения эпителия толстой кишки, возникающие на фоне хронического воспаления, характеризующиеся замещением нормальных цилиндрических клеток на бокаловидные клетки, вследствие их атрофии, а также атрофией и деформацией самих крипт.



А – окраска Г-Э, x100: 1- бокаловидные клетки 2 – разрушенные/атрофированные крипты. Б – окраска Г-Э, x200 : 1- измененные капилляры 2 – бокаловидные клетки 3 – воспалительно-клеточная инфильтрация

Рисунок 22 – Патоморфологический препарат участков КАД СО ободочной кишки

Также нами представлено схематичное изображение сосудистых изменений, возникающих на фоне длительного течения заболевания – появления, главным образом, патологического расширения просвета капилляров, за счет уплотнения их стенки (Рисунок 23). Совокупность данных структурных и цитологических изменений в процессе формирования дисплазии эпителия приводит к макроскопическим изменениям слизистой оболочки, которые определяются при проведении видеокOLONоскопии с возможностью их детализации при окрашивании и осмотре в узком спектре света.



А – нормальное строение капиллярной сети: 1 – фенестры (участки истончения стенки капилляра); 2 – эндотелиоциты; 3 – перициты; 4 – макрофаги. Б – патологическое строение капилляров на фоне хронического воспаления: 1 – перициты; 2 – патологические варикозные расширения капилляров; 3 – макрофаги; 4 – лимфоциты; 5 – плазмоциты; 6 – патологическое исчезновение фенестр

Рисунок 23 – Схематичное изображение морфологического строения капилляров в норме и при патологической регенерации (разработано автором)

2.5 Патоморфологические исследования колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки

Наличие КАД СО (интраэпителиальной неоплазии) толстой кишки оценивалось по классификации ВОЗ опухолей желудочно-кишечного тракта (2010 г.) [85]. Согласно данной классификации диспластическими изменениями слизистой оболочки толстой кишки являются четкие неопластические изменения эпителия, ограниченные базальной мембраной, которые могут привести к развитию инвазивной карциномы.

Гистологическую обработку биоптатов слизистой оболочки проводили в гистопроцессоре Leica ASP6025 по стандартной методике, затем заливали в парапласт и изготавливали срезы толщиной 2-3 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Наличие дисплазии эпителия, аденоматозных структур и аденокарциномы в биоптатах определяли на основании цитологических и структурных изменений в слизистой оболочке в соответствии с принятыми критериями [74].

Определение гистологического типа диспластических изменений слизистой оболочки толстой кишки проводилось по трем категориям согласно классификации Riddell R. [90]:

- отсутствие дисплазии
- изменения, неопределенные по дисплазии
- наличие дисплазии (низкой степени/low grade или высокой степени/high grade).

2.6 Иммуногистохимический анализ экспрессии белка p53 в биоптатах выявленных эпителиальных образований толстой кишки

Экспрессию белка p53 определяли иммуногистохимическим (ИГХ) методом с использованием моноклонального антитела к белку p53 (клон DO7 Cell Marque, разведение 1:100). Срезы толщиной 3мкм изготавливали с парафиновых блоков.

Обработку и окрашивание срезов проводили в иммуногистостейнере Ventana BenchMark Ultra с использованием системы визуализации Ultra-View Universal DAB Detection Kit (Ventana – Roche Diagnostics) в соответствии с рекомендованным протоколом окраски.

Оценку экспрессии белка p53 проводили визуально в световом микроскопе в участках диспластических и подозрительных по дисплазии изменений эпителия, определяемых в срезах биоптатов, окрашенных гематоксилином и эозином. В зависимости от количества крипт с окрашенными ядрами эпителиальных клеток (с учетом наличия окраски ядер в базальных отделах крипт) экспрессия оценивалась как: очаговая – единичные крипты или группа крипт, составляющая не более 20% всего количества крипт; диффузная – при окрашивании более 20% крипт.

2.7 Статистическая обработка данных

Все анализируемые в работе данные были внесены в электронную базу данных Access (Microsoft Office 2013). Статистический анализ был проведен в RStudio (R v. 4.4.1 (R Core Team, Vienna, Austria)) с применением библиотек base, RODBC, dplyr, gtsummary, GenBinomApps и vcd. Количественные величины вне зависимости от вида распределения были представлены медианой, нижним и верхним квартилями (Me (Q1; Q3)), а также размахом (Min – Max); качественные – абсолютными и относительными значениями (n (%) или n/N (%)). Сравнение двух групп проводили критерием суммы рангов Уилкоксона для непрерывных величин; χ^2 Пирсона для четырехпольных таблиц при ожидаемых значениях > 10 и > 5 для не менее чем 20% ячеек в многопольных, в остальных случаях при сравнении качественных величин применяли двусторонний точный критерий Фишера. Унивариантный анализ по оценке вероятности наступления исхода проводили путем вычисления отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Для всех доступных наблюдений строились матрицы классификации для эндоскопических методов с сопоставлением заключений патоморфологических

исследований материала прицельной биопсии и операционных препаратов удаленных эпителиальных образований толстой кишки. Для оценки диагностической ценности прицельной биопсии (вторичная точка исследования) проводилось ее сравнение с результатами патоморфологических исследований операционных препаратов удаленных эпителиальных образований толстой кишки хирургическим путем.

Совпадение заключений рассматривалось как правильная классификация. Далее для каждого образования рассчитывали чувствительность, специфичность, прогностические ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов, их 95% ДИ (методом Клоппера-Пирсона), для чего многопольную таблицу переводили в четырехпольную с категориями “рассматриваемое образование” и “другие”). При интерпретации результатов мы руководствовались следующей градацией (учитывались как точные значения, так и границы 95% ДИ): 0–50% – метод не работает в классификации определенной характеристики и/или недостаточно наблюдений для достоверных выводов; 50–70% – плохая работоспособность метода и/или недостаточно наблюдений для достоверных выводов; 70–80% – удовлетворительная; 80–90% – хорошая; 90–100% – отличная.

Также оценивалась согласованность методов путем расчета каппы Коэна (κ). При интерпретации результатов ориентировались и на значение нижней границы 95% ДИ. При значениях $\kappa = 0,81 – 1,00$ говорили об отличной или очень хорошей согласованности; при $0,61 – 0,80$ – о хорошей; $0,41 – 0,60$ – средней; $0,21 – 0,40$ – удовлетворительной и $<0,2$ – незначительной или плохой.

2.8 Клинико-демографическая характеристика пациентов

Медиана длительности анамнеза ЯК составила 13 (6–54) лет, а медиана возраста пациентов на момент включения в исследование – 48 (20–82) лет.

Распределение пациентов по полу – 72/150 (48%) мужчин / 78/150 женщин (52%).

Согласно Монреальской классификации у 24/150 (16%) пациентов было левостороннее поражение (поражение до левого изгиба толстой кишки, включая проктосигмоидит), у 126/150 (84%) пациентов – тотальный колит с поражением, распространяющимся проксимальнее левого изгиба толстой кишки.

По характеру течения заболевания пациенты, включенные в исследование, были распределены на две группы:

- 1) пациенты с хроническим непрерывным течением (длительность ремиссии менее 6 месяцев на фоне адекватной терапии) – 35/150 (23%);
- 2) пациенты с хроническим рецидивирующим течением (длительность ремиссии более 6 месяцев) – 115/150 (77%).

В исследуемой группе пациентов у 12 (8%) было наличие семейного анамнеза КРР, а у 8 (5,3%) было сопутствующее заболевание – ПСХ. Псевдополипоз толстой кишки при проведении видеокколоноскопии определялся у 32 (21,3%) пациентов.

Большинство пациентов находилось на базисной терапии – 141 (94,0%).

Повторная подготовка к исследованию потребовалась у 17 (11,3 %) пациентов с одноэтапной вечерней подготовкой и у 8 (5,3%) пациентов с двухэтапной подготовкой, так как качество первичной подготовки было оценено как неадекватное (0 до 5 баллов) по Бостонской шкале. В целом, по анализируемой группе пациентов подготовка была оценена как адекватная и соответствовала 7–9 баллам по Бостонской шкале.

Радикальное хирургическое вмешательство в объеме колпроктэктомии с илеостомией по Бруку было выполнено у 21/150 (14%) пациента, эндоскопическое удаление выявленных эпителиальных образований толстой кишки различными методиками было выполнено у 13/150 (8,7%) пациентов.

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Все пациенты N=150
Возраст, лет	48 (37; 60) 20 – 82

Продолжение таблицы 2

Пол, n (%)	
Мужской	72 (48,0%)
Женский	78 (52,0%)
Протяженность поражения толстой кишки, n (%)	
Тотальное поражение	126 (84,0%)
Левостороннее поражение	24 (16,0%)
Длительность анамнеза ЯК, годы	13 (8; 21) 6 – 54
Клиническое течение заболевания, n (%)	
Хроническое непрерывное течение	35 (23,3%)
Хроническое рецидивирующее течение	115 (76,7%)
Факторы риска развития КРР, n (%)	
Семейный анамнез колоректального рака	12 (8,0%)
Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)	8 (5,3%)
Наличие псевдополипоза толстой кишки	32 (21,3%)
Лечение ЯК, n (%)	
Препараты 5 АСК	141 (94,0%)
Иммуносупрессоры (азатиоприн)	7 (4,7%)
Гормональная терапия	12 (8,0%)
Биологическая терапия	17 (11,3%)
Хирургические вмешательства, n (%)	
Эндоскопические операции	21 (14%)
Колпроктэктомия с илеостомией по Бруку	13 (8,7%)
Подготовка толстой кишки пациентов по Бостонской шкале, n (%)	
< 5 баллов	25 (16,7%)
>7-9 баллов	125 (83,3%)

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ АНАМНЕЗОМ ЯК

3.1 Общие результаты проведения хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в диагностике эпителиальных образований толстой кишки

Всем 150 пациентам с длительным анамнезом ЯК в рамках одного эндоскопического исследования последовательно выполнялась первым этапом – виртуальная хромоэндоскопия, вторым этапом – хромоэндоскопия с красителем. Оба метода проводились одним врачом-эндоскопистом. При выполнении виртуальной хромоэндоскопии у 90 пациентов было выявлено 187 эпителиальных образований толстой кишки, в то время как, с помощью введения контрастного красителя - у 91 пациента обнаружено 203 образования. Различия в количестве выявленных изменений статистически незначимо ($p=0,959$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Количество выявленных эпителиальных образований толстой кишки методами хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии

Показатель	Хромоэндоскопия с красителем n=91/150	Виртуальная хромоэндоскопия n=90/150	p-value
Количество выявленных эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК			
1	30 (33,0%)	33 (36,7%)	0,959
2	33 (36,3%)	34 (37,8%)	
3	12 (13,2%)	10 (11,1%)	
4	10 (11,0%)	9 (10,0%)	
5	5 (5,5%)	4 (4,4%)	
6	1 (1,1%)	0	

Исходя из полученных результатов, с наибольшей частотой выявленные эпителиальные образования толстой кишки носили либо одиночный характер, либо у одного пациента было диагностировано по два образования – как при

использовании узкого спектра света, так и при использовании контрастного красителя. Стоит отметить, что только у одного пациента из всех исследуемых было выявлено 6 эпителиальных образований различного морфологического типа.

Важно подчеркнуть, что различия в количестве выявленных эпителиальных образований были обусловлены визуализацией с помощью контрастного красителя. Все эпителиальные образования (n=16) имели эндоскопические признаки доброкачественных гиперпластических изменений слизистой оболочки: ямочный рисунок, соответствующий II типу по Kudo, отсутствие сосудистого рисунка, отсутствие признака - закрытые сосудистые петли, который не определялся при виртуальной хромоэндоскопии. Макроскопический тип выявленных гиперпластических изменений соответствовал плоско-приподнятому (0-IIa) типу согласно Парижской классификации. Размеры данных гиперпластических изменений варьировали от 0,3 до 1 см с медианой 0,3 (0,3; 0,5) см. Наибольшее их количество локализовалось в левых отделах толстой кишки: в сигмовидной кишке – 6/16 (37,5%), в прямой кишке – 7/16 (43,8%).

Поскольку гиперпластические изменения слизистой оболочки не обладают потенциалом злокачественной трансформации и не требуют специализированного вмешательства, их пропуск при осмотре в узком спектре света не является диагностической ошибкой, а отражает способность эндоскопического метода выявлять клинически значимые изменения эпителия толстой кишки.

Приведена характеристика эпителиальных образований толстой кишки, выявленных при использовании хромоэндоскопии с применением контрастного красителя и узкого спектра света (Таблица 4). Поскольку в настоящем исследовании применялся парный диагностический дизайн, характеристики эпителиальных образований представлены описательно при проведении каждого метода эндоскопической диагностики. Сравнительный анализ выполнялся посредством расчета диагностической ценности и согласованности методов относительно друг друга в сравнении с результатами патоморфологических исследований в следующих разделах.

Таблица 4 – Характеристика эпителиальных образований толстой кишки, выявленных с помощью уточняющих методов эндоскопической диагностики

Показатели	Хромозэндоскопия с красителем	Виртуальная хромозэндоскопия
	Эпителиальные образования N=203	Эпителиальные образования N=187
Отдел толстой кишки, n (%)		
Слепая	7 (3,4%)	7 (3,7%)
Восходящая	19 (9,4%)	19 (10,2%)
Поперечно-ободочная	28 (13,8%)	25 (13,4%)
Нисходящая	16 (7,9%)	16 (8,6%)
Сигмовидная	84 (41,4%)	78 (41,7%)
Прямая	49 (24,1%)	42 (22,5%)
Эндоскопические признаки выявленных эпителиальных образований, n (%)		
<i>Участки КАД СО низкой степени</i>	45 (22,2%)	51 (27,3%)
Спорадические аденомы с низкой степенью дисплазии	21 (10,3%)	21 (11,2%)
Спорадические аденомы с высокой степенью дисплазии	3 (1,5%)	3 (1,6%)
Воспалительные полипы	38 (18,7%)	38 (20,3%)
Гиперпластические изменения	81 (39,9%)	59 (31,6%)
Аденокарцинома	11 (5,4%)	11 (5,9%)
Зубчатые образования	4 (2,0%)	4 (2,1%)
Размер, см	0,8 (0,4; 2,0) 0,2 – 12,0	0,8 (0,4; 2,0) 0,2 – 12,0
Макроскопический тип согласно Парижской/Прагматической классификации, n (%)		
0-1s	62 (30,5%)	62 (33,2%)
0-IIa	88 (43,3%)	72 (38,5%)
0-IIa+IIc	1 (0,5%)	1 (0,5%)
0-p	7 (3,4%)	7 (3,7%)
LST-G	10 (4,9%)	11 (5,9%)
LST-G-M	2 (1,0%)	2 (1,1%)
LST-NG	33 (16,3%)	32 (17,1%)
Ямочный рисунок по классификации Kudo S., n (%)		
II	86/165 (52,1%)	65/149 (43,6%)
IIIS	2/165 (1,2%)	2/149 (1,3%)
IIIL	16/165 (9,7%)	16/149 (10,7%)
IV	47/165 (28,5%)	52/149 (34,9%)
Vi	4/165 (2,4%)	3/149 (2,0%)
Vn	10/165 (6,1%)	11/149 (7,4%)
Сосудистый рисунок по классификации Sano Y., n (%)		
I	87/165 (52,7%)	65/149 (43,6%)
II	64/165 (38,8%)	70/149 (47,0%)
IIa	4/165 (2,4%)	3/149 (2,0%)
IIb	10/165 (6,1%)	11/149 (7,4%)
Закрытые сосудистые петли в виде «капель», n (%)	27/150 (18,0%)	32/133 (24,1%)

Примечание: статистическое сравнение представленных характеристик эпителиальных образований между методами не проводилось в связи с парным дизайном исследования и отсутствием независимости сравниваемых наблюдений. Различия в количестве выявленных образований отражают различия в способности методов визуализировать эпителиальные изменения, а не различия между группами пациентов или выявленных эпителиальных образований. Сравнение диагностической ценности и согласованности эндоскопических методов выполнялось в следующих разделах.

Частота выявления участков КАД СО толстой кишки составила 22,3% (45/203) при применении хромоэндоскопии с красителем и 27,3% (51/187) при виртуальной хромоэндоскопии, соответственно. Наиболее часто эпителиальные образования выявлялись в левых отделах толстой кишки – как при использовании контрастного красителя, так и при осмотре в узком спектре света: в сигмовидной кишке – 41,4% (84/203) и 41,7% (78/187), соответственно, и в прямой кишке – 24,1% (49/203) и 22,5% (42/187), соответственно. Согласно Парижской/Прагматической классификации макроскопический тип роста совпал в 186 из 187 наблюдений (99,5%; 95% ДИ: 97,1-100). Расхождение отмечено в одном случае: при хромоэндоскопии с красителем эпителиальное образование было расценено как латерально стелющееся негранулярного типа роста (LST-NG), в то время как при виртуальной хромоэндоскопии – гранулярного типа роста (LST-G).

Таким образом, различия в общем количестве выявленных эпителиальных образований толстой кишки обусловлены исключительно выявлением доброкачественных гиперпластических полипов при хромоэндоскопии с красителем, что не влияет на основную цель исследования – эндоскопическую диагностику предраковых изменений слизистой оболочки толстой кишки. Тем не менее, с целью исключения завышения результатов в сторону одного метода относительно другого шестнадцать гиперпластических изменений, выявленных исключительно при хромоэндоскопии с красителем, из парного анализа не исключались.

На следующих этапах работы проведено сопоставление результатов хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии (1), с результатами патоморфологических исследований тканей, полученных при проведении прицельной биопсии (2) и патоморфологических исследований операционных препаратов (4), а также двух патоморфологических исследований между собой (3) в диагностике участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки; описание нового эндоскопического признака в диагностике участков КАД СО; анализ факторов риска, влияющих на эндоскопическую диагностику участков КАД СО и гиперэкспрессии белка p53 в качестве ее дополнительного маркера. Подробная схема со всеми проводимыми анализами приведена на рисунке 24.

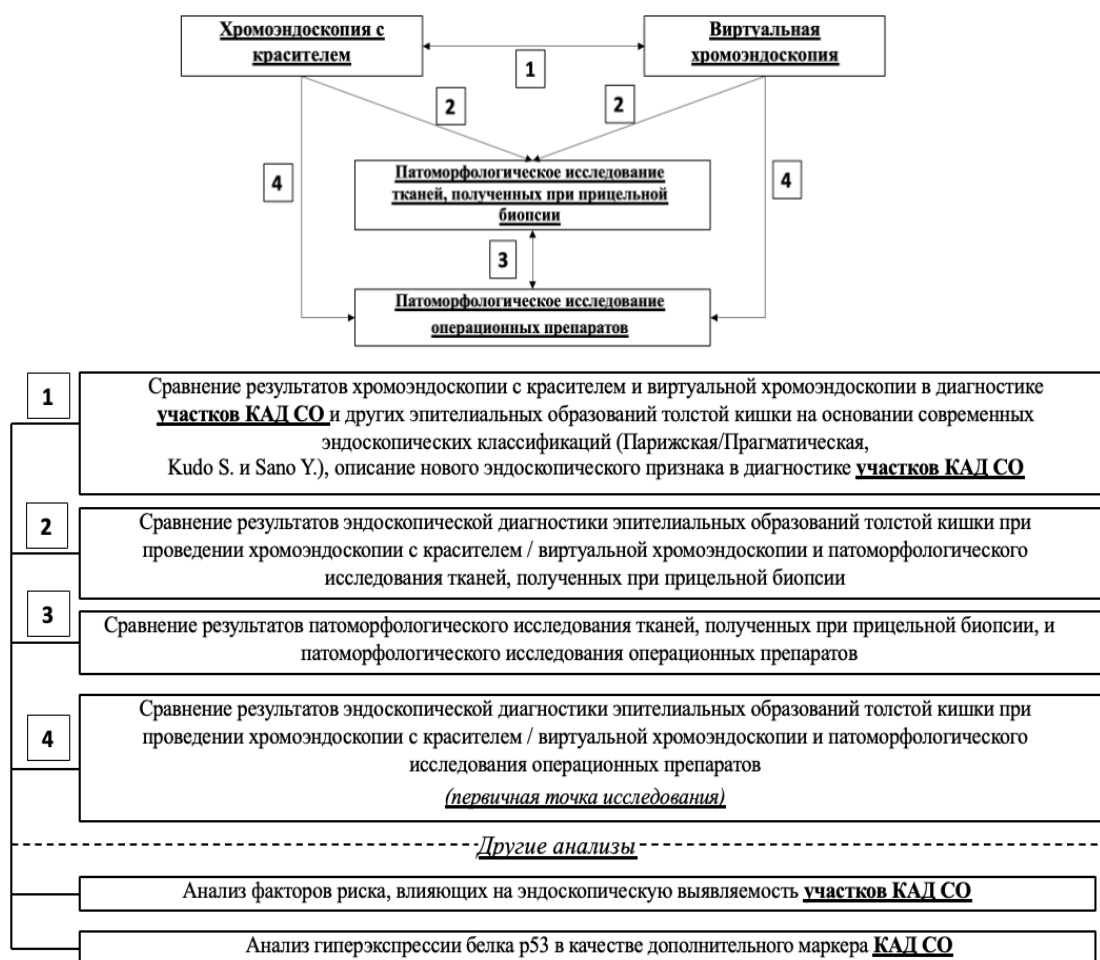


Рисунок 24 – Последовательный анализ полученных результатов проведения двух уточняющих эндоскопических методов в диагностике эпителиальных образований толстой кишки

3.2 Сравнение результатов хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки и других эпителиальных образований толстой кишки на основании современных эндоскопических классификаций

3.2.1 Сравнение результатов хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии на основании оценки макроскопического типа роста выявленных эпителиальных образований толстой кишки по Парижской/Прагматической классификации

При оценке макроскопического типа роста выявленных эпителиальных образований толстой кишки согласно Парижской/Прагматической классификациям при проведении хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии образования были идентифицированы и одинаково классифицированы в 186/203 (91,6%; 95% ДИ: 86,9 – 95,0) наблюдениях.

Расхождение возникло в 1/203 (0,4%) случае, когда при окрашивании красителем макроскопический тип роста эпителиального образования был расценен как латерально стелющийся негранулярный тип LST-NG, а при осмотре в узком спектре света - как гранулярный тип роста LST-G. Помимо этого, 16/203 (7,9%) образований, не визуализируемых при виртуальной хромоэндоскопии, принадлежали к 0-IIa типу при использовании красителя. ($\kappa=0,88$; 95% ДИ: 0,83 – 0,94; $p<0,0001$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Матрица классификации по оценке сопоставимости макроскопического типа роста выявленных эпителиальных образований толстой кишки по Парижской/Прагматической классификации между методами хромоэндоскопии с красителем (горизонталь) и виртуальной хромоэндоскопии (вертикаль)

Методы	Виртуальная хромоэндоскопия								
Хромоэндоскопия с красителем	Парижская / Прагматическая классификации	0-1s	0-IIa	0- IIa+IIc	0-p	LST-G	LST-G-M	LST-NG	Не визуализируются
	0-1s	62	0	0	0	0	0	0	0
	0-IIa	0	72	0	0	0	0	0	16
	0-IIa+IIc	0	0	1	0	0	0	0	0
	0-p	0	0	0	7	0	0	0	0
	LST-G	0	0	0	0	10	0	0	0
	LST-G-M	0	0	0	0	0	2	0	0
	LST-NG	0	0	0	0	1	0	32	0

3.2.2 Сравнение результатов хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии на основании оценки ямочного и сосудистого рисунка выявленных эпителиальных образований толстой кишки по классификациям Kudo S. и Sano Y.

Оценка ямочного и сосудистого рисунка проводилась при возможности использования классификаций Kudo S. и Sano Y. В 38 случаях оценка ямочного и сосудистого рисунка выявленных эпителиальных образований толстой кишки с помощью обоих методов была невозможна, так как их структура была представлена расширенными и деформированными железами, что соответствует воспалительным полипам. Таким образом, анализ ямочного и сосудистого рисунка был возможен только 165 эпителиальных образований, выявленных путем хромоэндоскопии с красителем, и 149, выявленных с помощью виртуальной хромоэндоскопии.

Ямочный рисунок по Kudo S. одинаково визуализировался двумя рассматриваемыми эндоскопическими методами в 143/165 (86,7%; 95% ДИ: 80,5 – 91,5) случаях. В 5/165 (3,0%) наблюдениях при проведении хромоэндоскопии с красителем диагностировали II тип по классификации Kudo S., при этом при виртуальной хромоэндоскопии – IV тип по Kudo S., в 1/165 (0,6%) случае – Vi тип и Vn тип, соответственно. В 16/165 (9,7 %) случаях эпителиальные образования не визуализировались виртуальной хромоэндоскопией, а при добавлении красителя были выявлены образования с ямочным рисунком II типа по Kudo S. Была получена хорошая согласованность методов ($\kappa=0,80$; 95% ДИ: 0,73 – 0,88; $p<0,0001$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Матрица классификации по оценке сопоставимости ямочного рисунка по классификации Kudo S. между методами хромоэндоскопии с красителем (горизонталь) и виртуальной хромоэндоскопии (вертикаль)

Методы		Виртуальная хромоэндоскопия						
Хромоэндоскопия с красителем	Классификация ямочного рисунка Kudo S.	II	IIIL	IIIS	IV	Vi	Vn	Не визуализируются
	II	65	0	0	5	0	0	16
	IIIL	0	16	0	0	0	0	0
	IIIS	0	0	2	0	0	0	0
	IV	0	0	0	47	0	0	0
	Vi	0	0	0	0	3	1	0
	Vn	0	0	0	0	0	10	0

Количество совпадений градий сосудистого рисунка по Sano Y. было сопоставимо с ямочным рисунком по Kudo S. и составило 142/165 (86,1%; 95% ДИ: 79,8 – 91,0) случаев. Расхождения отмечались в 6/165 (3,6%) наблюдениях, когда при проведении хромоэндоскопии с красителем выявлялся I тип сосудистого рисунка по Sano Y., а при виртуальной хромоэндоскопии – II тип по Sano Y. и в

1/165 (0,6%) случае – IIIa и IIIb, а не визуализируемые на первом этапе 16/165 (9,7%) образований при добавлении красителя были отнесены к I типу сосудистого рисунка по Sano Y., что также свидетельствует о хорошей согласованности ($\kappa=0,78$; 95% ДИ: 0,70 – 0,86; $p<0,0001$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Матрица классификации по оценке сопоставимости сосудистого рисунка по Sano Y. между методами хромоэндоскопии с красителем (горизонталь) и виртуальной хромоэндоскопии (вертикаль)

Методы	Виртуальная хромоэндоскопия					
Хромоэндоскопия с красителем	Классификация сосудистого рисунка Sano Y.	I	II	IIIa	IIIb	Не визуализируются
	I	65	6	0	0	16
	II	0	64	0	0	0
	IIIa	0	0	3	1	0
	IIIb	0	0	0	10	0

3.2.3 Сравнение результатов хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии на основании комбинированного использования Парижской/Прагматической классификации и классификаций Kudo S., Sano Y. в выявлении участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки

Были верифицированы типы эпителиальных образований на основании Парижской/Прагматической классификации и классификаций Kudo S., Sano Y., а также классифицирована КАД СО низкой степени обоими эндоскопическими методами в 45/51 (88,2%; 95% ДИ: 76,1 – 95,6) случаях.

Другие эпителиальные образования толстой кишки были представлены следующими типами: спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии – в 3/3 (100%; 95% ДИ: 29,2 – 100) случаях; спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии – в 21/21 (100; 95% ДИ: 83,9 – 100); воспалительные полипы – в 38/38

(100%; 95% ДИ: 90,7 – 100); гиперпластические полипы – в 59/81 (72,8%; 95% ДИ: 61,8 – 82,1); зубчатые образования – в 4/4 (100%; 95% ДИ: 39,8 – 100) и аденокарцинома – в 11/11 (100%; 95% ДИ: 71,5 – 100).

Таким образом, совпадения были получены в 181/203 (89,2%; 95% ДИ: 84,1 – 93,1) случае. Несоответствие отмечалось в 22/203 (10,8%) случаях: в 6/203 (3,0%), когда методом хромоэндоскопии с красителем выявленные эпителиальные образования определялись как гиперпластические, в то время как при осмотре в узком спектре света те же образования принимались за участки КАД СО, и в 16/203 (7,9%), когда гиперпластические изменения, видимые при хромоэндоскопии с красителем, не визуализировались при виртуальной хромоэндоскопии. Тем не менее, наблюдалось отличное согласие по идентификации участков КАД СО ($\kappa=0,92$; 95% ДИ: 0,85 – 0,98; $p < 0,0001$) и всех эпителиальных образований ($\kappa=0,86$; 95% ДИ: 0,81 – 0,91; $p < 0,0001$) (Таблица 8).

При детальном анализе выявлено, что при осмотре в узком спектре света ямочный и сосудистый рисунок выявленных эпителиальных образований в 6/6 случаях соответствовал IV типу по Kudo S. и II типу по Sano Y., при окрашивании красителем в 4/6 случаях ямочный и сосудистый рисунок наиболее соответствовал II типу по Kudo S. и I типу по Sano Y. При этом при проведении прицельной биопсии в 4 случаях патоморфологически были выявлены признаки неопределенные по дисплазии. Данные неоднозначные изменения нельзя с уверенностью классифицировать как отрицательные или положительные по наличию дисплазии, что происходит за счет клеточной атипии, присущей как регенеративным изменениям, так и диспластическим изменениям эпителия, а также за счет различных цитологических признаков, возникающих в результате гистологической обработки, которые могут приводить к данной интерпретации [34, 60, 102]. В этой ситуации не представляется возможным однозначно судить о наличии или отсутствии КАД СО толстой кишки, что указывает на необходимость прицельного наблюдения за данной категорией пациентов с сокращением интервалов контрольных эндоскопических исследований согласно международным рекомендациям [27, 39, 47, 66, 92].

Таблица 8 – Матрица классификации по оценке сопоставимости эндоскопических признаков выявленных участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки при проведении хромоэндоскопии с красителем (горизонталь) и виртуальной хромоэндоскопии (вертикаль)

Методы	Виртуальная хромоэндоскопия								
	Эпителиальные образования толстой кишки	<u>КАД СО низкой степени</u>	Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	Воспалительные полипы	Гиперпластические изменения	Зубчатые образования	Аденокарцинома	Не визуализируются
Хромоэндоскопия с красителем	<u>КАД СО низкой степени</u>	45	0	0	0	0	0	0	0
	Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	0	3	0	0	0	0	0	0
	Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	0	0	21	0	0	0	0	0
	Воспалительные полипы	0	0	0	38	0	0	0	0
	Гиперпластические изменения	6	0	0	0	59	0	0	16
	Зубчатые образования	0	0	0	0	0	4	0	0
	Аденокарцинома	0	0	0	0	0	0	11	0

3.2.4 Значение выявленного эндоскопического признака (закрытые сосудистые петли в виде «капель») в диагностике колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки

Анализ признака закрытых сосудистых петель в виде «капель», которые визуализировались как при осмотре в узком спектре света, так и при окрашивании красителем, подробно представлен на рисунке 25–26.

Из 45 эпителиальных образований толстой кишки с эндоскопическими признаками КАД СО низкой степени, видимых при хромоэндоскопии с красителем, в 27 (60,0%) были обнаружены закрытые сосудистые петли, и в 26/27 образованиях получено морфологическое подтверждение КАД СО низкой степени, что демонстрирует довольно высокую ПЦПР (96,3%; 95% ДИ: 81,0 – 99,9%) данного признака. Из 18 образований с эндоскопическими признаками КАД СО низкой степени, в которых сосудистые петли не визуализировались, в 7 (38,9%) было морфологическое подтверждение КАД СО низкой степени. Таким образом, чувствительность рассматриваемого нами признака составила 78,8% (95% ДИ: 61,1 – 91,0), специфичность – 91,7% (95% ДИ: 61,5 – 99,8), ПЦОР – 61,1% (95% ДИ: 35,7 – 82,7) и общая точность – 82,2% (95% ДИ: 68,0 – 92,0).

В случае виртуальной хромоэндоскопии в 32/51 (62,7%) эпителиальных образованиях был отмечен признак закрытых сосудистых петель, а морфологическое подтверждение КАД СО низкой степени было в 26/32 (81,3%; 95% ДИ: 63,6 – 92,8) случаях, что свидетельствует о снижении ПЦПР на 15% по сравнению с таковыми значениями при проведении хромоэндоскопии с красителем ($p=0,112$). Из 19 образований, в которых признак закрытых сосудистых петель по результатам виртуальной хромоэндоскопии отсутствовал, в 7 (36,8%) получено морфологическое подтверждение КАД СО низкой степени: чувствительность составила 78,8% (95% ДИ: 61,1 – 91,0), специфичность – 66,7% (95% ДИ: 41,0 – 86,7), ПЦОР – 63,2% (95% ДИ: 38,4 – 83,7) и общая точность – 74,5% (95% ДИ: 60,4 – 85,7).



Рисунок 25 – Частота морфологического подтверждения КАД СО низкой степени, диагностированной при хромоэндоскопии с красителем, в зависимости от наличия или отсутствия признака закрытых сосудистых петель в виде «капель»

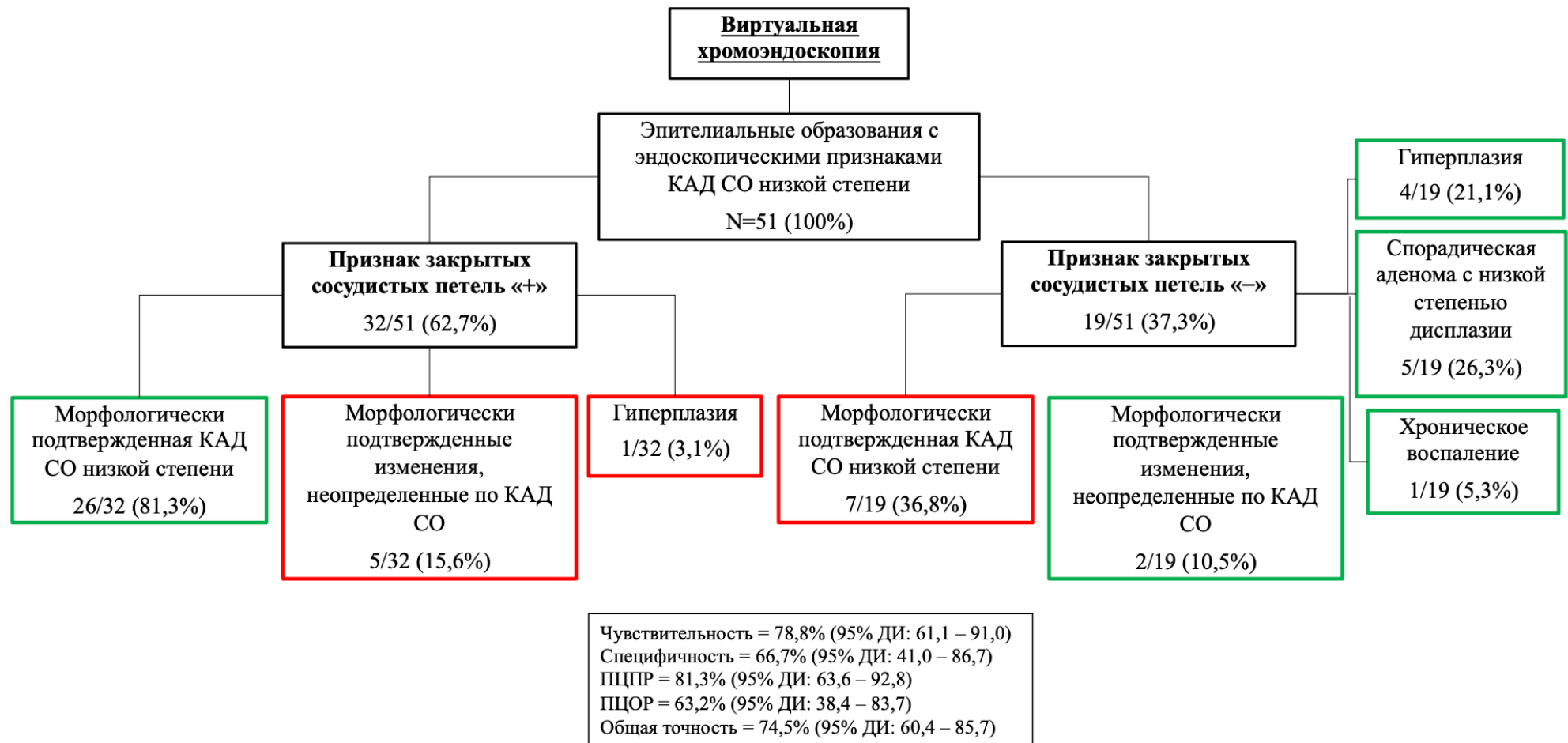


Рисунок 26 – Частота морфологического подтверждения КАД СО низкой степени, диагностированной при виртуальной хромоэндоскопии, в зависимости от наличия или отсутствия признака закрытых сосудистых петель в виде «капель»

Для подтверждения диагностической ценности обоих методов необходимо проведение отдельного исследования.

3.3 Результаты эндоскопической диагностики эпителиальных образований толстой кишки при проведении хромоэндоскопии с красителем / виртуальной хромоэндоскопии в сравнении с патоморфологическими исследованиями тканей, полученных при проведении прицельной биопсии

Для оценки совпадений эндоскопических признаков эпителиальных образований толстой кишки методом хромоэндоскопии с красителем и результатов патоморфологических исследований, полученных при проведении прицельной биопсии было доступно 159 образцов.

При проведении хромоэндоскопии с контрастным красителем 45 эпителиальных образований толстой кишки были определены как участки КАДСО низкой степени, при этом по результатам патоморфологического исследования тканей, полученных при прицельной биопсии, КАДСО низкой степени была подтверждена в 33/45 образованиях, что, в целом, свидетельствует о хорошей согласованности двух методов в диагностике участков КАДСО ($\kappa=0,81$; 95% ДИ: 0,70 – 0,91; $p<0,0001$): чувствительность составила 100% (95% ДИ: 89,4 – 100) и ПЦОР – 100% (95% ДИ: 96,8 – 100). В 3/45 (6,7%) случаях по результатам патоморфологических исследований тканей, полученных при прицельной биопсии отмечались изменения эпителия, неопределенные по дисплазии, в 5/45 (11,1%) образцах были диагностированы тубулярные и тубуло-ворсинчатые аденомы с низкой степенью дисплазии, в 3/45 (6,7%) образцах – гиперпластические изменения и в 1/45 (2,2%) образце – изменения эпителия, характерные для хронического воспаления: специфичность составила – 90,5% (95% ДИ: 84,0 – 95,0), ПЦПР – 73,3% (95% ДИ: 58,1 – 85,4) и общая точность – 92,5% (95% ДИ: 87,1 – 96,0). Наиболее точно при выполнении окрашивания слизистой оболочки толстой кишки контрастным красителем оценивались воспалительные полипы, которые были представлены в количестве 28/159 (17,6%). Чувствительность и прогностическая

ценность положительного результата (ПЦПР) составили 100% (95% ДИ: 87,7–100); специфичность и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 100% (95% ДИ: 97,2 – 100), соответственно. По результатам патоморфологического исследования в 7/159 (4,4%) случаях были выявлены изменения слизистой оболочки, неопределенные по дисплазии, в то время как во время проведения хромоэндоскопии с красителем данные образования были расценены в 3/7 (42,9%) случаях как участки КАД СО низкой степени и в 4/7 (57,1%) как гиперпластические изменения. Более подробно характеристики по определению морфологического типа выявленных эпителиальных образований толстой кишки с помощью хромоэндоскопии с красителем в сравнении с результатами патоморфологических исследований тканей, полученных при прицельной биопсии представлены в таблице 9–10.

Исходя из этого, одинаковая оценка отмечалась в 141/159 (88,7%; 95% ДИ: 82,7 – 93,2) наблюдении, что говорит о хорошей согласованности в классификации всех выявленных эпителиальных образований ($\kappa=0,85$; 95% ДИ: 0,79 – 0,91; $p<0,0001$) при проведении хромоэндоскопии с красителем в сравнении с результатами патоморфологических исследований тканей, полученных при прицельной биопсии.

Таблица 9 – Матрица классификации по оценке сопоставимости эндоскопических признаков участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки при проведении хромоэндоскопии с красителем (вертикаль) согласно результатам патоморфологических исследований тканей, полученных при прицельной биопсии (горизонталь)

Методы	Хромоэндоскопия с красителем						
Результаты патоморфологических исследований тканей, полученных при прицельной биопсии	Эпителиальные образования толстой кишки	<u>КАД СО низкой степени</u>	Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	Гиперпластические изменения	Воспалительные полипы	Аденокарцинома
	<u>КАД СО низкой степени</u>	33	0	0	0	0	0
	Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	5	14	0	0	0	0
	Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	0	0	3	0	0	2
	Гиперпластические изменения	3	0	0	54	0	0
	Воспалительные полипы	0	0	0	0	28	0
	Аденокарцинома	0	0	0	0	0	9
	Изменения эпителия, неопределенные по дисплазии	3	0	0	4	0	0
	Изменения, характерные для хронического воспаления	1	0	0	0	0	0

Таблица 10 – Характеристики хромоэндоскопии с красителем в определении участков КАД СО и морфологического типа других выявленных эпителиальных образований толстой кишки (референтный метод – патоморфологические исследования тканей, полученных при прицельной биопсии)

Морфологические типы эпителиальных образований толстой кишки	Чувствительность (%) (95% ДИ)	Специфичность (%) (95% ДИ)	ПЦПР (%) (95% ДИ)	ПЦОР (%) (95% ДИ)
<u>КАД СО низкой степени</u>	100 (89,4 – 100)	90,5 (84,0 – 95,0)	73,3 (58,1 – 85,4)	100 (96,8 – 100)
Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	73,7 (48,8 – 90,9)	100 (97,4 – 100)	100 (76,8 – 100)	96,6 (92,1 – 98,9)
Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	60 (14,7 – 94,7)	100 (97,6 – 100)	100 (29,2 – 100)	98,7 (95,5 – 99,8)
Гиперластические изменения	100 (87,7 – 100)	100 (97,2 – 100)	100 (87,7 – 100)	100 (97,2 – 100)
Воспалительные полипы	94,7 (85,4 – 98,9)	96,1 (90,3 – 98,9)	93,1 (83,3 – 98,1)	97,0 (91,6 – 99,4)
Аденокарцинома	100 (66,4 – 100)	98,7 (95,3 – 99,8)	81,8 (48,2 – 97,7)	100 (97,5 – 100)
Изменения, неопределенные по дисплазии	0 (0 – 41,0)	100 (97,6 – 100)	0 (0 – 100)	95,6 (91,1 – 98,2)
Изменения, характерные для хронического воспаления	0 (0 – 97,5)	100 (97,7 – 100)	0 (0 – 100)	99,4 (96,5 – 100)

Примечание: жирным шрифтом выделены точные значения и/или граница 95% ДИ менее 50%.

Аналогичным образом был проведен анализ виртуальной хромоэндоскопии с использованием эндоскопических классификаций в сравнении с результатами патоморфологических исследований тканей, полученных при прицельной биопсии 159 образцов.

С помощью виртуальной хромоэндоскопии участки КАД СО низкой степени были визуализированы в 51 наблюдении, а патоморфологически подтверждены в 33 случаях, что в целом свидетельствует о хорошей согласованности двух методов ($\kappa=0,71$; 95% ДИ: 0,59 – 0,83; $p<0,0001$) – чувствительность осталась равной 100% (95% ДИ: 89,4 – 100) ($p=1,0$), так же как и ПЦОР – 100% (95% ДИ: 96,6 – 100)

($p=1,0$), однако было отмечено незначительное ухудшение специфичности до 85,7% (95% ДИ: 76,4 – 90,5) ($p=0,243$), ПЦПР до 64,7% (95% ДИ: 50,1 – 77,6) ($p=0,387$) и общей точности – до 88,7% (95% ДИ: 82,7 – 93,1) ($p=0,250$) за счет возрастания частоты неверной идентификации гиперпластических изменений с 3/45 (6,7%) до 5/51 (9,8%) случаев и изменений слизистой оболочки, неопределенных по дисплазии с 3/45 (6,7%) до 7/51 (13,7%) случаев. Как при использовании хромоэндоскопии с красителем, так и виртуальной хромоэндоскопии в 2/5 (40%) случаях выявлялись эндоскопические признаки инвазивного рака толстой кишки, однако, по результатам патоморфологического исследования были выявлены признаки спорадической аденомы с высокой степенью дисплазии, в связи с чем чувствительность определения аденом с высокой степенью дисплазии оказалась равной 60% (95% ДИ: 14,7 – 94,7). Несмотря на то, что удалось достичь 100% (95% ДИ: 96,5 – 100) специфичности и 100% (95% ДИ: 91,4 – 100) ПЦПР для гиперпластических изменений слизистой оболочки толстой кишки, отмечалось статистически значимое снижение чувствительности до 71,9% (95% ДИ: 58,5 – 83,0) ($p=0,002$) и ПЦОР до 86,4% (95% ДИ: 78,9 – 92,0) ($p=0,007$) по сравнению с таковыми значениями при проведении хромоэндоскопии с красителем за счет 11 не визуализируемых при виртуальной хромоэндоскопии образований (Таблица 11-12).

Несмотря на то, что патоморфологические исследования тканей, полученных при выполнении прицельной биопсии выявленных эпителиальных образований толстой кишки, является референтным, при дальнейшем проведении патоморфологического исследования операционных препаратов всей удаленной толстой кишки после выполненной колпроктэктомии в обоих случаях была подтверждена инвазивная аденокарцинома.

В результате верная идентификация была получена для 128/159 (80,5%; 95% ДИ: 73,5 – 86,4) эпителиальных образований толстой кишки, что говорит о хорошей согласованности в классификации всех образований ($\kappa=0,76$; 95% ДИ: 0,68 – 0,83; $p<0,0001$) при применении виртуальной хромоэндоскопии у пациентов с ЯК.

Таблица 11 – Матрица классификации по оценке сопоставимости эндоскопических признаков выявленных участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки при проведении виртуальной хромоэндоскопии (вертикаль) согласно результатам патоморфологических исследований тканей, полученных при проведении прицельной биопсии (горизонталь)

Методы	Виртуальная хромоэндоскопия							
Результаты патоморфологических исследований тканей, полученных при прицельной биопсии	Эпителиальные образования толстой кишки	<u>КАД СО низкой степени</u>	Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	Гиперпластические изменения	Воспалительные полипы	Аденокарцинома	Не визуализируются
	<u>КАД СО низкой степени</u>	33	0	0	0	0	0	0
	Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	5	14	0	0	0	0	0
	Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	0	0	3	0	0	2	0
	Гиперпластические изменения	5	0	0	41	0	0	11
	Воспалительные полипы	0	0	0	0	28	0	0
	Аденокарцинома	0	0	0	0	0	9	0
	Изменения эпителия, неопределенные по дисплазии	7	0	0	0	0	0	0
	Изменения, характерные для хронического воспаления	1	0	0	0	0	0	0

Таблица 12 – Характеристики виртуальной хромоэндоскопии в определении участков КАД СО и морфологического типа других выявленных эпителиальных образований толстой кишки (референтный метод – патоморфологические исследования тканей, полученных при прицельной биопсии)

Морфологические типы эпителиальных образований толстой кишки	Чувствительность (%) (95% ДИ)	Специфичность (%) (95% ДИ)	ПЦПР (%) (95% ДИ)	ПЦОР (%) (95% ДИ)
<i>КАД низкой степени</i>	100 (89,4 – 100)	85,7 (78,4 – 91,8)	64,7 (50,1 – 77,6)	100 (96,6 – 100)
Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	73,7 (48,8 – 90,9)	100 (97,4 – 100)	100 (76,8 – 100)	96,6 (92,1 – 98,9)
Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	60,0 (14,7 – 94,7)	100 (97,6 – 100)	100 (29,2 – 100)	98,7 (95,5 – 99,8)
Гиперпластические изменения	71,9 (58,5 – 83,0)	100 (96,5 – 100)	100 (91,4 – 100)	86,4 (78,9 – 92,0)
Воспалительные полипы	100 (87,7 – 100)	100 (97,2 – 100)	100 (87,7 – 100)	100 (97,2 – 100)
Аденокарцинома	100 (66,4 – 100)	98,7 (95,3 – 99,8)	81,8 (48,2 – 97,7)	100 (97,5 – 100)
Изменения, неопределенные по дисплазии	0 (0 – 41,0)	100 (97,6 – 100)	0 (0 – 100)	95,6 (91,1 – 98,2)
Изменения, характерные для хронического воспаления	0 (0 – 97,5)	100 (97,7 – 100)	0 (0 – 100)	99,4 (96,5 – 100)

Примечание: жирным шрифтом выделены точные значения и/или граница 95% ДИ менее 50%.

Таким образом, анализ основных показателей при проведении хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии, в диагностике участков КАД СО толстой кишки свидетельствует о том, что оба эндоскопических метода имеют 100%-ную чувствительность. При этом специфичность у обоих методов составила 90,5% и 85,7%, соответственно. Как было указано ранее, специфичность виртуальной хромоэндоскопии в выявлении участков КАД СО толстой кишки снизилась за счет увеличения частоты неверной идентификации гиперпластических изменений с 3/45 (6,7%) до 5/51 (9,8%) случаев и изменений слизистой оболочки, неопределенных по дисплазии с 3/45 (6,7%) до 7/51 (13,7%) случаев. Однако, во всех 7 случаях, неопределенных по дисплазии, невозможно

объективно оценить морфологически отсутствие диспластических изменений слизистой оболочки толстой кишки. Данная группа пациентов нуждается в эндоскопическом динамическом наблюдении и морфологическом контроле.

3.4 Сравнение результатов патоморфологических исследований тканей, полученных при проведении прицельной биопсии, и операционных препаратов

Проведено сопоставление результатов патоморфологических исследований тканей, полученных при проведении прицельной биопсии, и операционных препаратов 52 удаленных эпителиальных образований толстой кишки.

По результатам патоморфологического исследования операционных препаратов для КАД СО низкой степени удалось достичь 100% (95% ДИ: 80,5 – 100) чувствительности и 100% (95% ДИ: 88,8 – 100) ПЦОР. Однако, выявлено 4/52 (7,7%) ложноположительных заключения по результатам патоморфологических исследований тканей, полученных при прицельной биопсии для участков КАД СО низкой степени: в 1/52 (1,9%) случае – спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии, в 2/52 (3,8%) случаях – аденокарцинома и в 1/52 (1,9%) КАД СО высокой степени. Специфичность в определении КАД СО низкой степени составила 88,6% (95% ДИ: 73,3 – 96,8) и ПЦПР – 81,0% (95% ДИ: 58,1 – 94,6), что свидетельствует о хорошей согласованности в определении КАД СО низкой степени ($\kappa=0,84$; 95% ДИ: 0,68 – 0,99; $p<0,0001$).

В 2/52 (3,8%) случаях была выявлена спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии по результатам патоморфологического исследования операционных препаратов, при этом при выполнении прицельной биопсии в обоих случаях определялась спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии, в связи с чем чувствительность предоперационной биопсии составила 0% (95% ДИ: 0 – 84,2). Наибольшее количество ошибочных заключений при выполнении прицельной биопсии было отмечено в случаях, когда после изучения удаленного операционного препарата была выявлена аденокарцинома, в то время как, по

результатам предоперационной биопсии диагностировалась спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии – в 4/52 (7,7%) случаях, а также в 1/52 (1,9%) случае – тубуло-ворсинчатая аденома с низкой степенью дисплазии и в 2/52 (3,8%) КАД СО низкой степени, вследствие чего чувствительность в определении аденокарциномы оказалась равной лишь 56,3% (95% ДИ: 29,9 – 80,3); при этом ПЦОР – 83,7% (95% ДИ: 69,3 – 93,2), а специфичность достигла 100% (95% ДИ: 90,3 – 100), так же как и ПЦПР -100% (95% ДИ: 66,4 – 100). Было получено 2/52 (3,8%) ложноотрицательных результата в выявлении спорадической аденомы с низкой степенью дисплазии: в 1/52 (1,9%) наблюдении - аденома с высокой степенью дисплазии и в 1/52 (1,9%) - КАД СО низкой степени (результаты прицельной биопсии), а также 3/52 (5,8%) ложноположительных случая: в 2/52 (3,8%) случаях - аденома с высокой степенью дисплазии и в 1/52 (1,9%) - аденокарцинома (после исследования удаленного образования), истинно положительных было 13/52 (25,0%) случаев, остальные 34/52 (65,4%) случая трактовались как истинно отрицательные. В связи с чем были получены следующие значения характеристик для определения спорадической аденомы с низкой степенью дисплазии: чувствительность – 86,7% (95% ДИ: 69,5 – 98,3), специфичность – 91,9% (95% ДИ: 78,1 – 98,3), ПЦПР – 81,3% (95% ДИ: 54,4 – 96,0), ПЦОР – 94,4% (95% ДИ: 81,3 – 99,3). Более подробно характеристики результатов патоморфологических исследований тканей, полученных при прицельной биопсии, и их сопоставление с результатами патоморфологических исследований операционных препаратов удаленных эпителиальных образований толстой кишки проиллюстрированы в таблицах 13–14.

Таким образом, совпадения патоморфологических заключений при исследовании тканей, полученных при прицельной биопсии выявленных эпителиальных образований толстой кишки и после их удаления были получены в 40/52 (76,9%; 95% ДИ: 63,2 – 87,5) случаях, что демонстрирует среднюю степень согласованности прицельной биопсии ($\kappa=0,68$; 95% ДИ: 0,53 – 0,83; $p<0,0001$), однако, небольшое количество операционных препаратов удаленных

эпителиальных образований толстой кишки не позволяют сделать более достоверных выводов.

Таблица 13 – Матрица по оценке сопоставимости результатов патоморфологического исследования тканей, полученных при прицельной биопсии (вертикаль) и операционных препаратов (горизонталь) выявленных участков КАД СО и других эпителиальных образований толстой кишки

Патоморфологическое исследование	Тканей, полученных при прицельной биопсии					
Операционных препаратов		<u>КАД низкой степени</u>	Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	Воспалительные полипы	Аденокарцинома
	<u>КАД СО низкой степени</u>	17	0	0	0	0
	<u>КАД СО высокой степени</u>	1	0	0	0	0
	Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	1	13	1	0	0
	Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	0	2	0	0	0
	Воспалительные полипы	0	0	0	1	0
	Аденокарцинома	2	1	4	0	9

Таблица 14 – Характеристики предоперационной биопсии в определении КАД СО и морфологического типа других выявленных эпителиальных образований толстой кишки (референтный метод – патоморфологическое исследование операционных препаратов)

Морфологические типы эпителиальных образований толстой кишки	Чувствительность (%) (95% ДИ)	Специфичность (%) (95% ДИ)	ПЦПР (%) (95% ДИ)	ПЦОР (%) (95% ДИ)
<u>КАД низкой степени</u>	100 (80,5 – 100)	88,6 (73,3 – 96,8)	81,0 (58,1 – 94,6)	100 (88,8 – 100)

Продолжение таблицы 14

<u>КАД высокой степени</u>	0 (0 – 97,5)	100 (93,0 – 100)	0 (0 – 100)	98,1 (89,7 – 100)
Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	86,7 (59,5 – 98,3)	91,9 (78,1 – 98,3)	81,3 (54,4 – 96,0)	94,4 (81,3 – 99,3)
Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	0 (0 – 84,2)	90 (78,2 – 96,7)	0 (0 – 52,2)	95,7 (85,5 – 99,5)
Воспалительные полипы	100 (2,5 – 100)	100 (93,0 – 100)	100 (2,5 – 100)	100 (93,0 – 100)
Аденокарцинома	56,3 (29,9 – 80,3)	100 (90,3 – 100)	100 (66,4 – 100)	83,7 (69,3 – 93,2)

Примечание: жирным шрифтом выделены точные значения и/или граница 95% ДИ менее 50%.

3.5 Сравнительный анализ эндоскопических методов уточняющей диагностики и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов

Проведено сопоставление 62 результатов патоморфологического исследования операционных препаратов и эндоскопических методов уточняющей диагностики. Учитывая идентичные классификационные матрицы для операционных препаратов и хромоэндоскопии с красителем, операционных препаратов и виртуальной хромоэндоскопии, было принято решение объединить результаты двух эндоскопических методов уточняющей диагностики (Таблица 15).

При сопоставлении КАД СО низкой степени было выявлено 8/62 (12,9%) ложноположительных значений, что отразилось на низком значении ПЦПР: 68,0% (95% ДИ: 46,5 – 85,1) и средней согласованности в определении этих образований ($\kappa=0,71$; 95% ДИ: 0,54 – 0,89; $p<0,0001$); при этом чувствительность составила 100% (95% ДИ: 80,5 – 100), специфичность – 82,2% (95% ДИ: 67,9 – 92,0), ПЦОР – 100% (95% ДИ: 90,5 – 100) и общая точность – 87,1% (95% ДИ: 76,2 – 94,3). Спорадические аденомы с высокой степенью дисплазии патоморфологически подтверждены в 2/62 (3,2%) наблюдениях, однако, при проведении

эндоскопической диагностики определялись признаки спорадической аденомы с низкой степенью дисплазии.

Таблица 15 – Матрица классификации по оценке сопоставимости результатов патоморфологического исследования операционных препаратов (горизонталь) и эндоскопических признаков выявленных эпителиальных образований при выполнении хромоэндоскопии с красителем/виртуальной хромоэндоскопии (вертикаль)

Методы	Хромоэндоскопия с красителем/виртуальная хромоэндоскопия						
Патоморфологическое исследование операционных препаратов	Эпителиальные образования толстой кишки	<u>КАДСО</u> <u>низкой</u> <u>степени</u>	Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	Воспалительные полипы	Аденокарцинома	Зубчатые образования
	<u>КАДСО</u> <u>низкой</u> <u>степени</u>	17	0	0	0	0	0
	<u>КАДСО</u> <u>высокой</u> <u>степени</u>	1	0	0	0	0	0
	Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	4	15	1	0	0	0
	Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	0	2	0	0	0	0
	Воспалительные полипы	0	0	0	2	0	0
	Аденокарцинома	3	0	2	0	11	0
	Зубчатые образования	0	0	0	0	0	4

Примечание: В связи с идентичными матрицами классификации для хромоэндоскопии с красителем/виртуальной хромоэндоскопии и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов, информация аккумулирована в одной таблице 15.

Несмотря на то, что для воспалительных полипов и зубчатых образований не было получено ложноположительных и ложноотрицательных значений, мы не можем говорить о 100% точности определения этих видов эпителиальных изменений толстой кишки эндоскопическими методами из-за малого количества наблюдений (2/62 (3,2%) и 4/62 (6,5%), соответственно). По результатам патоморфологического исследования операционных препаратов спорадические аденомы с низкой степенью дисплазии после их удаления были выявлены в 20/62 (32,3%) случаях: 15/20 (75,0%) заключений совпали с результатами эндоскопической диагностики; в 1/20 (5,0%) наблюдений – выявленное образование эндоскопически расценено как аденома с высокой степенью дисплазии и в 4/20 (20,0%) наблюдениях – КАД СО низкой степени. Для выявления спорадических аденом с низкой степенью дисплазии получены следующие характеристики: чувствительность – 75,0% (95% ДИ: 50,9 – 91,1), специфичность – 95,2% (95% ДИ: 83,8 – 99,4), ПЦПР – 88,2% (95% ДИ: 63,6 – 98,5) и ПЦОР – 88,9% (95% ДИ: 75,9 – 96,3). В определении рака толстой кишки (аденокарциномы), напротив, отмечалось 5/62 (8,1%) ложноотрицательных заключений: в 2/5 (40,0%) случаях определялась спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии, в 3/5 (60,0%) случаях – КАД СО низкой степени, что отразилось на показателях чувствительности: 68,8% (95% ДИ: 41,3 – 89,0). Более подробно результаты данного анализа представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Характеристики эндоскопических методов уточняющей диагностики в определении морфологического типа выявленных эпителиальных образований толстой кишки (референтный метод – патоморфологическое исследование операционных препаратов)

Морфологические типы эпителиальных образований толстой кишки	Чувствительность (%) (95% ДИ)	Специфичность (%) (95% ДИ)	ПЦПР (%) (95% ДИ)	ПЦОР (%) (95% ДИ)
<u>КАД СО низкой степени</u>	100 (80,5 – 100)	82,2 (67,9 – 92,0)	68,0 (46,5 – 85,1)	100 (90,5 – 100)
<u>КАД СО высокой степени</u>	0 (0 – 97,5)	100 (94,1 – 100)	0 (0 – 100)	98,4 (91,3 – 100)

Продолжение таблицы 16

Спорадическая аденома с высокой степенью дисплазии	0 (0 – 84,2)	95,0 (86,1 – 99,0)	0 (0 – 70,8)	96,6 (88,3 – 99,6)
Спорадическая аденома с низкой степенью дисплазии	75,0 (50,9 – 91,3)	95,2 (83,8 – 99,4)	88,2 (63,6 – 98,5)	88,9 (75,9 – 96,3)
Воспалительные полипы	100 (15,8 – 100)	100 (94,0 – 100)	100 (15,8 – 100)	100 (94,0 – 100)
Аденокарцинома	68,8 (41,3 – 89,0)	100 (92,2 – 100)	100 (71,5 – 100)	90,2 (78,6 – 96,7)
Зубчатые образования	100 (39,8 – 100)	100 (93,8 – 100)	100 (39,8 – 100)	100 (93,8 – 100)

Примечание: жирным шрифтом выделены точные значения и/или граница 95% ДИ менее 50%. В связи с идентичными матрицами классификации для хромоэндоскопии с красителем/виртуальной хромоскопии и результатов патоморфологического исследования операционных препаратов, информация аккумулирована в одной таблице 16.

В итоге совпадение эндоскопических и морфологических заключений отмечалось в 49/62 (79,03%; 95% ДИ: 66,8 – 88,3) случаях, что свидетельствует о средней точности эндоскопических методов в выявлении и дифференцировке выявленных эпителиальных образований толстой кишки ($\kappa=0,63$; 95% ДИ: 0,49 – 0,77; $p<0,0001$). Однако в связи с тем, что была проведена патоморфологическая верификация небольшой доли эпителиальных образований после их удаления, к интерпретации данных результатов надо подходить с осторожностью.

3.6 Анализ факторов, влияющих на вероятность эндоскопического выявления колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЯК

По результатам проведенного унивариантного анализа статистически значимым фактором, предположительно ассоциированным с выявлением КАД СО низкой степени по результатам патоморфологического исследования прицельной

биопсии, оказался ПСХ. Данное сопутствующее заболевание повышает вероятность развития КАД СО в 25,1 раз (ОШ=25,07; 95% ДИ: 2,97 – 211,51; $p=0,003$). Остальные факторы, такие как псевдополипоз, семейный анамнез КРР, прием аминосалициловой кислоты и биологическая терапии статистически значимой связи с выявлением участков КАД СО не продемонстрировали (Таблица 17).

Таблица 17 – Факторы, ассоциированные с вероятностью эндоскопического выявления КАД СО толстой кишки у пациентов с ЯК по результатам патоморфологического исследования тканей, полученных при проведении прицельной биопсии

Параметры	ОШ (95% ДИ)	p-value
Первичный склерозирующий холангит	25,07 (2,97 – 211,51)	0,003
Псевдополипоз	0,79 (0,31 – 2,00)	0,6
Семейный анамнез КРР	2,97 (0,18 – 48,73)	0,4
Прием аминосалициловой кислоты	0,32 (0,063 – 1,68)	0,18
Прием иммунодепрессантов	0,57 (0,12 – 2,71)	0,5
Биологическая терапия	0,98 (0,25 – 3,83)	1,0

3.7 Роль гиперэкспрессии белка p53 в качестве биомаркера колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки толстой кишки

Был проведен ИГХ анализ биопсийного материала 59 эндоскопически выявленных эпителиальных образований толстой кишки. Все обнаруженные эпителиальные образования были морфологически верифицированы: в 28 (47,5%) случаях выявлена КАД СО низкой степени, в 15 (25,4%) – спорадические аденомы (тубулярные или тубуло-ворсинчатые аденомы с различной степенью дисплазии), в 7 (11,9%) – изменения слизистой оболочки, неопределенные по дисплазии, в 9 (15,2%) – аденокарцинома толстой кишки. Положительный результат в отношении экспрессии белка p53 был получен в 31/59 (52,5%) образце: в 1/31 (3,2%) случае – в спорадической аденоме, в 23/31 (74,2%) – в тканях из участков КАД СО низкой степени, в 7/31 (22,6%) – в аденокарциномах толстой кишки. Отрицательный

результат был получен в 28/59 (47,5%) образцах: в 14/28 (50,0%) случаях – в спорадических аденомах, в 5/28 (17,9%) – в тканях из участков КАД СО низкой степени, в 2/28 (7,1%) – в аденокарциноме. Экспрессия белка p53 не наблюдалась ни в одном образце тканей, полученных из измененных участков слизистой оболочки, неопределенных по дисплазии. Результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты ИГХ анализа гиперэкспрессии белка p53 в тканях, полученных при выполнении прицельной биопсии

Показатель	Гиперэкспрессия белка p53		
	Положительный результат	Отрицательный результат	Всего, n
Эпителиальные образования толстой кишки			
<u>КАД СО</u>	23 (74,2%)	5 (17,9%)	28
Спорадические аденомы	1 (3,2%)	14 (50,0%)	15
Аденокарцинома	7 (22,6%)	2 (7,1%)	9
Изменения эпителия, неопределенные по дисплазии	0	7 (25,0%)	7
Всего, n	31	28	59

Для дальнейшего сравнения результатов ИГХ анализа были взяты те образцы эпителиальных образований, которые были верифицированы с помощью патоморфологических исследований операционных препаратов после их удаления. Так как результаты патоморфологических исследований тканей, полученных при выполнении прицельной биопсии, показали умеренную конкордантность в подтверждении морфологических типов выявленных эпителиальных образований по сравнению с результатами патоморфологических исследований их операционных препаратов ($\kappa=0,68$; 95% ДИ: 0,53 – 0,83; $p<0,0001$). Финальное заключение по характеру эпителиальных изменений основывалось на результатах патоморфологических исследований операционных препаратов удаленных эпителиальных образований, после чего результаты экспрессии белка p53 в тканях, полученных при биопсии, соотносились с заключениями патоморфологических исследований операционных препаратов.

В 42/59 случаях была проведена верификация эндоскопически обнаруженных эпителиальных образований с помощью патоморфологического

исследования операционных препаратов, являющегося «золотым стандартом» в определении эпителиальных образований толстой кишки. В 16/42 (38,1%) случаях морфологически была подтверждена КАД СО толстой кишки, в 11/42 (26,2%) – спорадическая аденома и в 15/42 (35,7%) – аденокарцинома. Положительные результаты гиперэкспрессии белка p53 в образцах тканей, полученных при проведении прицельной биопсии, зафиксированы в 23/42 (54,8%), из них: в 15/23 (65,2%) – в тканях из участков КАД СО толстой кишки, в 8/23 (34,8%) - в аденокарциноме и ни в одном случае в спорадических аденомах; отрицательные результаты зафиксированы в 19/42 (45,2%) образцах, из них: в 1/19 (5,3%) – в тканях из участков КАД СО толстой кишки, в 11/19 (57,8%) – в спорадических аденомах и в 7/19 (36,8%) - в аденокарциноме (Таблица 19).

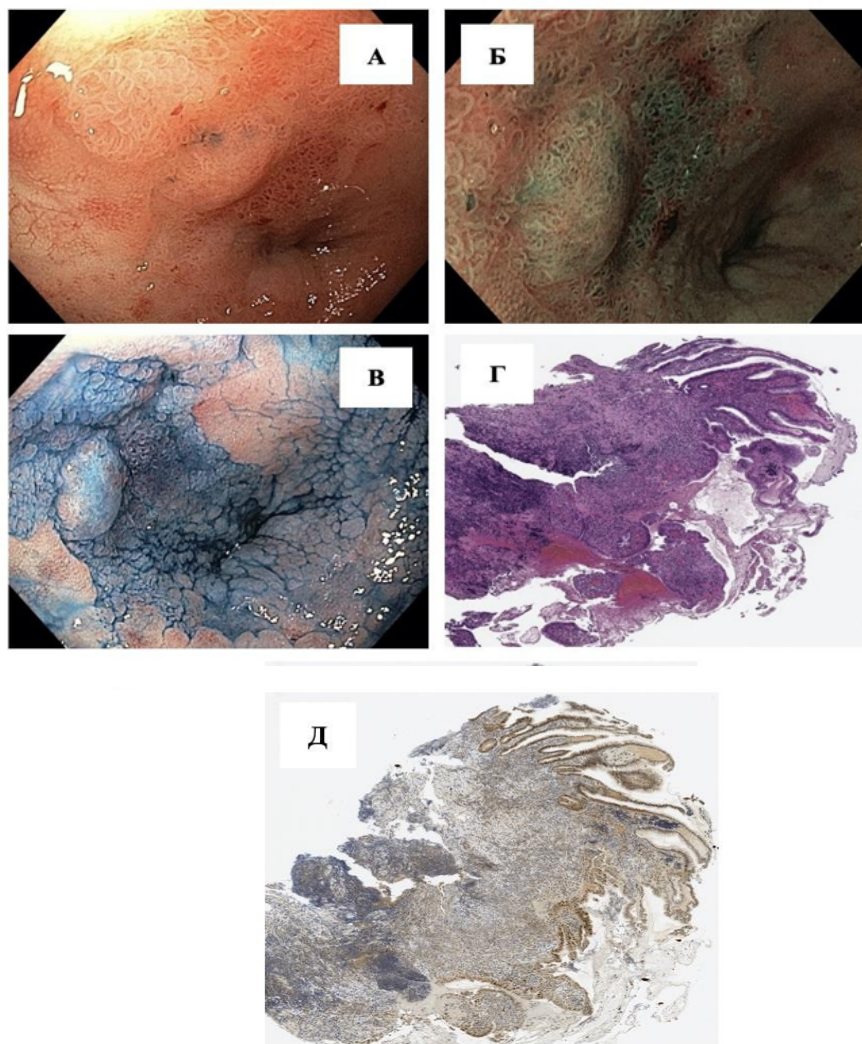
Таблица 19 – Результаты ИГХ анализа гиперэкспрессии белка p53 в образцах тканей эндоскопически выявленных эпителиальных образований, полученных при выполнении прицельной биопсии, после сопоставления их верификации с результатами патоморфологических исследований операционных препаратов

Показатель	Гиперэкспрессия белка p53		Всего, n
	Положительный результат	Отрицательный результат	
Эпителиальные образования толстой кишки			
КАД СО	15 (65,2%)	1 (5,3%)	16
Спорадические аденомы	0	11 (57,9%)	11
Аденокарцинома	8 (34,8%)	7 (36,8%)	15
Всего, n	23	19	42

Далее было проведено сопоставление результатов патоморфологического исследования тканей, полученных при проведении прицельной биопсии, с заключениями патоморфологических исследований операционных препаратов. Было установлено, что вероятность выявления гиперэкспрессии белка p53 возрастает в участках КАД СО в сравнении со спорадическими аденомами (ОШ=237,7; 95% ДИ: 8,85 – 6381,7; p=0,0011); выше в участках КАД СО в сравнении с аденокарциномами (ОШ=13,1; 95% ДИ: 1,36 – 126,3; p=0,026), а также выше в аденокарциномах по сравнению со спорадическими аденомами (ОШ=26,1; 95% ДИ: 1,37 – 521,9; p=0,033).

Таким образом, гиперэкспрессия белка p53 может быть ассоциирована с КАД СО толстой кишки, однако небольшая выборка не позволяет сделать более точных выводов.

На рисунке 27 показан пример очаговой экспрессии белка p53 в образце ткани из участков КАД СО низкой степени, полученной при проведении прицельной биопсии.



А – осмотр в белом свете; Б – осмотр в узком спектре света; В – хромоэндоскопия с применением 0,4% р-ра индигокармина.
Регулярный ямочный рисунок - IV тип по Kudo S. и сосудистый рисунок - II тип по Sano Y.
Г – Морфологическое исследование КАД СО прямой кишки, окраска Г+Э, х40; Д – Иммуногистохимический анализ биоптата из участков КАД СО прямой кишки, х40. Слабое очаговое ядерное окрашивание белка p53

Рисунок 27 – Колит-ассоциированная дисплазия слизистой оболочки прямой кишки LST-NG (негранулярный) тип роста

Клинический пример

Пациентка З., 62 лет, обратилась в ГНЦК имени А.Н. Рыжих Минздрава РФ в 2017г. с установленным диагнозом ЯК и эндоскопически диагностированным эпителиальным образованием сигмовидной кишки. При проведении колоноскопии с уточняющими методами эндоскопической диагностики в рамках данного исследования был подтвержден диагноз тотального язвенного колита с ремиссией воспалительного процесса во всех отделах толстой кишки. Также был выявлен протяженный латерально стелющийся участок измененной слизистой оболочки негранулярного подтипа LST-NG-F, занимающий 1/3 окружности кишки. Данный участок имел эндоскопические признаки КАД СО низкой степени: псевдворсинчатый рельеф поверхности, соответствующий IV типу по Kudo и регулярный сосудистый рисунок, соответствующий II типу по Sano – как при проведении хромоэндоскопии с красителем, так и при виртуальной хромоэндоскопии. При проведении обоих методов уточняющей диагностики определялся эндоскопический признак закрытых сосудистых петель в виде «капель», который позволил с наибольшей точностью выполнить прицельную биопсию для подтверждения участка КАД СО. Дистальный полюс участка измененной слизистой оболочки располагался в верхнеампулярном отделе прямой кишки, протяженность составляла около 5,0см (Рисунок 28).

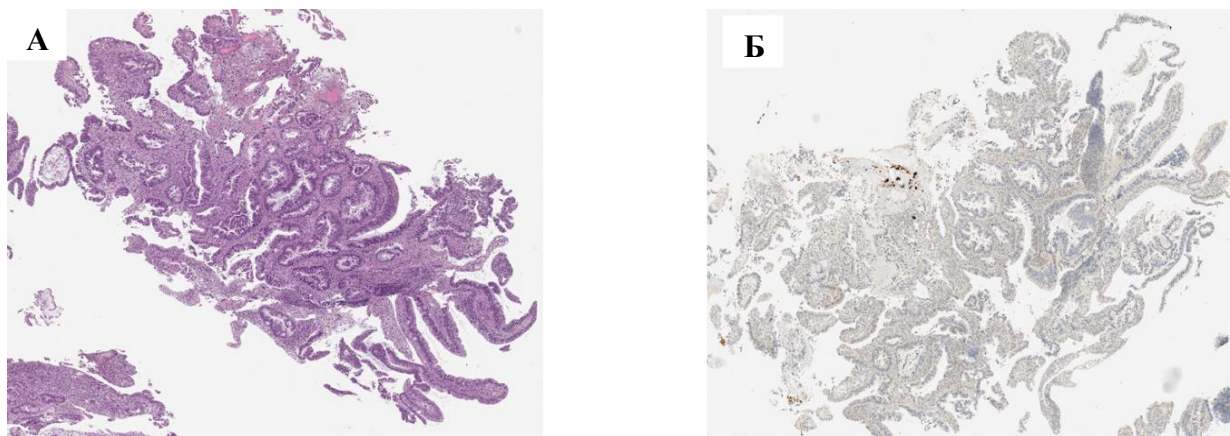
При оценке эндоскопической резектабельности выявленной при колоноскопии и подтвержденной патоморфологически КАД СО прямой кишки низкой степени было принято решение в сторону радикального хирургического лечения в объеме колпроктэктомии. Отсутствие четких границ участка КАД СО и наличие множественных белесоватых рубцов вокруг из-за ранее перенесенного воспаления повлияли на невозможность радикального эндоскопического удаления. Пациентка отказалась от хирургического лечения, в связи с чем ей было предложено эндоскопическое динамическое наблюдение с проведением патоморфологического контроля каждые 6 месяцев.



А – осмотр в белом свете. Б – осмотр в узком спектре света. В – хромоэндоскопия с применением 0,4% р-ра индигокармина. Ямочный рисунок – IV тип по Kudo S. и сосудистый рисунок поверхности II тип по Sano Y. Эндоскопический признак закрытых сосудистых петель в виде «капель»

Рисунок 28 – Эндоскопические изображения участка колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки прямой кишки LST-NG (негранулярный) тип роста;. Колоноскопия 2017 г., 2018 г.

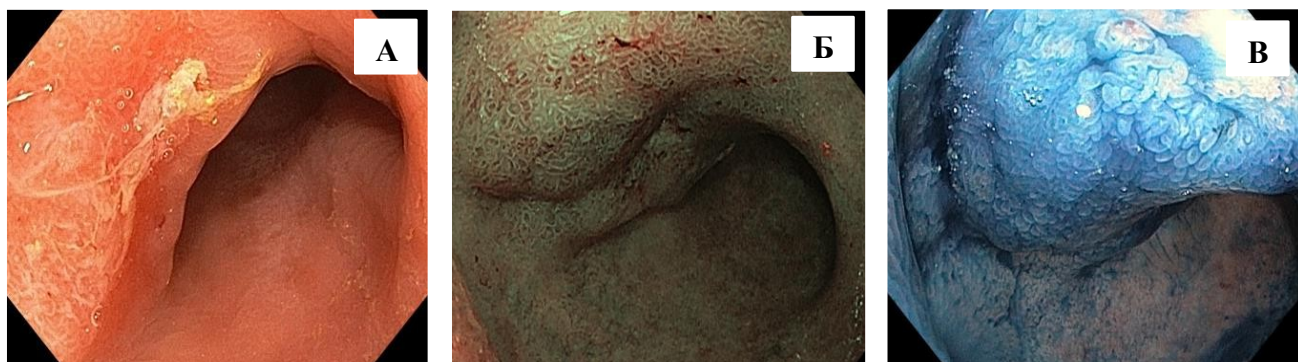
В 2017г., 2018г. – эндоскопическая и патоморфологическая картина ранее выявленного участка КАД СО прямой кишки низкой степени не менялась. Спустя 2 года в 2019г. при проведении колоноскопии с уточняющими методами эндоскопической диагностики было выявлено увеличение протяженности участка КАД СО прямой кишки, ранее выявленный участок стал занимать около 2/3 окружности кишки. Однако, при патоморфологическом исследовании тканей, полученных при прицельной биопсии данного участка, прогрессии дисплазии слизистой оболочки не было выявлено. При проведении ИГХ анализа материала, полученного при выполнении прицельной биопсии во время колоноскопии, экспрессия белка p53 не наблюдалась. (Рисунок 29).



А – окраска Г+Э, х20. Поверхностные фрагменты слизистой толстой кишки с неравномерным распределением крипт, группой псевдоворсинчатых структур со слабой дисплазией эпителия в одном из фрагментов, без признаков активного воспаления в основе; Б – Иммуногистохимический анализ, х20. Отсутствие ядерного окрашивания белка p53

Рисунок 29 – Морфологическое исследование колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки прямой кишки низкой степени. Колоноскопия от 2017 г., 2018 г., 2019 г.

Пациентке повторно предложено выполнить хирургическое лечение, от которого она отказалась. Спустя полгода в марте 2020г. при выполнении колоноскопии было выявлено наличие эрозивного компонента на поверхности участка КАД СО прямой кишки диаметром около 0,5-0,6см с налетом фибрина. В процессе детального осмотра как в узком спектре света, так и при окрашивании контрастным красителем на большем протяжении участка измененной слизистой оболочки определялся регулярный ямочный рисунок наиболее соответствующий III-L-IV типу по классификации Kudo S. и сосудистый рисунок – II тип по Sano Y. В проксимальном крае в области эрозии – нерегулярный и бесструктурный ямочный рисунок – Vi – Vn типу по классификации Kudo S. и сосудистый рисунок – IIIa – IIIb типу по Sano Y. (Рисунок 30).

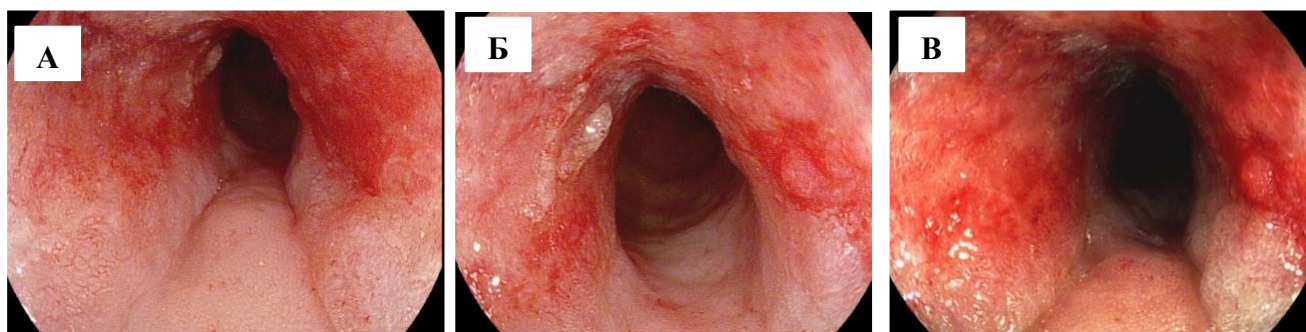


А – осмотр в белом свете. Появление участка депрессии 0-IIc по Парижской классификации; Б – осмотр в узком спектре света. В – хромоэндоскопия с применением 0,4% р-ра индигокармина. Ямочный рисунок – III-L-IV типу по классификации Kudo S. Сосудистый рисунок – II тип по Sano Y. Проксимальный край участка КАД СО – появление нерегулярного и бесструктурного микрорельефа поверхности – Vi – Vn типу по классификации Kudo S. Сосудистый рисунок – IIIa – IIIb типу по Sano Y. Эндоскопический признак закрытых сосудистых петель в виде «капель»

Рисунок 30 – Эндоскопические изображения колит-ассоциированной дисплазии слизистой оболочки прямой кишки низкой степени. Колоноскопия 03.2019 г.

При выполнении прицельной биопсии участка КАД СО прямой кишки с наличием нерегулярного и бесструктурного ямочного и сосудистого рисунка по результатам патоморфологического исследования выявлены группы тубулярных и тубуло-ворсинчатых структур со слабой и умеренной дисплазией эпителия: в одном из фрагментов – железистые структуры с атипией эпителия (в собственной пластинке – крупные клетки с гиперхромными ядрами: частью расположенных эксцентрично с наличием перстневидных клеток). Исходя из эндоскопических и патоморфологических признаков у пациентки наблюдалась прогрессия участка КАД СО низкой степени в рак толстой кишки, было показано хирургическое лечение в объеме колпроктэктомии с формированием илеостомы по Бруку. Пациентка дала согласие на проведение оперативного вмешательства, однако, обратилась для решения этого вопроса спустя полгода 09.2020г. При проведении контрольной колоноскопии был выявлен инфильтративный рак прямой кишки, занимающий 3/4 окружности кишки, протяженность которого составляла около 7,0см. При проведении колоноскопии: ямочный рисунок соответствует Vn типу по классификации Kudo S., сосудистый рисунок – IIIb тип по Sano Y., также

отмечается выраженная контактная ранимость выявленного эпителиального образования прямой кишки (Рисунок 31).



А и Б – осмотр в белом свете. Бесструктурное эпителиальное образование прямой кишки, занимающее $\frac{3}{4}$ окружности кишки, имеющее инфильтративный рост; В – осмотр в узком спектре света. Ямочный рисунок – Vn тип по Kudo S. и сосудистый рисунок поверхности IIIb тип по Sano Y.

Рисунок 31 – Эндоскопические изображения инфильтративного рака прямой кишки. Колоноскопия 09.2020г.

Исходя из результата патоморфологического исследования, у пациентки выявлены железистые структуры с атипией эпителия: в собственной пластинке – крупные клетки с гиперхромными ядрами, расположенных эксцентрично с наличием перстневидных клеток.

В плановом порядке пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме колпрокэтомии с илеостомией по Бруку с проведением последующей химиотерапии. По результатам патоморфологического исследования операционного препарата - удаленной толстой кишки, у пациентки выявлен перстневидноклеточный рак прямой кишки, pT4a pN2b(7/88) cM0, L1 на фоне язвенного колита с тотальным поражением толстой кишки, без признаков активного воспаления.

Вышеописанный клинический пример показателен в отношении прогрессии участка КАД СО низкой степени в рак толстой кишки в течение 3 лет с развитием агрессивного типа рака, имеющего инфильтративный рост. По данным литературы, отсутствие этапности в развитии рака толстой кишки, его более агрессивные

морфологические типы и инфильтративный рост – те признаки, которые характерны для колит-ассоциированного рака толстой кишки [1, 6, 7, 8, 38, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ЯК имеют повышенный риск развития КРР, который напрямую связан с продолжительностью заболевания. Согласно данным литературы, предполагаемый риск развития КРР у пациентов с ЯК в 2,4 раза выше, чем в общей популяции [29]. Канцерогенез при ЯК включает последовательность «воспаление–дисплазия–карцинома», что принципиально отличает колит-ассоциированный рак от спорадического, для которого характерен путь «аденома – карцинома» [1, 2, 15, 54, 55, 103]. Это различие обуславливает необходимость специфических подходов к эндоскопической диагностике предраковых изменений слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЯК, которые являются мало изученными, в связи с чем, часто пропускаются в рутинной практике [2, 4, 16, 24, 30, 38, 57, 66, 110].

Исторически программа наблюдения пациентов с ЯК базировалась на протоколе случайной (поисковой) биопсии с выполнением не менее 33 биопсий слизистой оболочки – подходе, разработанном в эпоху фиброволоконной эндоскопии [69]. Однако, с появлением видеоэндоскопов высокой четкости стало очевидно, что в большинстве случаев предраковые изменения слизистой оболочки толстой кишки возможно идентифицировать [93, 94], а прицельная биопсия существенно превосходит случайную по диагностической эффективности [106, 107]. Хромозэндоскопия с распылением красителя (индигокармина или метиленового синего) была признана «золотым стандартом» для диагностики участков КАД СО толстой кишки (чувствительность — 83% и специфичность — 91%) в сочетании с прицельной биопсией [18, 110]. Однако, трудоемкость метода, необходимость специального оборудования и увеличение времени процедуры стимулировали поиск альтернативных эндоскопических методов.

Появление виртуальной хромозэндоскопии, в частности, режима узкого спектра света, позволило получать сопоставимое по детализации изображение без использования красителей. На протяжении долгого времени было неочевидным, возможно ли полноценно заменить метод окрашивания слизистой оболочки толстой кишки на применение узкого спектра света у пациентов с ЯК.

Проведенный нами систематический обзор и метаанализ показали отсутствие статистически значимых различий в частоте эндоскопического выявления участков КАД СО между методами (ОШ = 0,87; 95% ДИ 0,60–1,27), однако качество большинства исследований было невысоким, а оценка диагностической точности (чувствительность, специфичность) отсутствовала. Это определило необходимость выполнения собственного проспективного исследования с детальным анализом диагностической ценности эндоскопических методов исследования [3].

В диссертационное исследование нами включено 150 пациентов с длительным анамнезом ЯК (медиана составила 13 лет) в стадии эндоскопической ремиссии. При последовательном применении двух эндоскопических методов общее число выявленных эпителиальных образований толстой кишки составило 203 при хромоэндоскопии с применением индигокармина и 187 при проведении виртуальной хромоэндоскопии ($p=1,0$). Разница в 16 эпителиальных образований, обнаруженных исключительно при окрашивании, была обусловлена доброкачественными гиперпластическими изменениями. Данные изменения слизистой оболочки характерны для пациентов с ЯК – могут носить диффузный и очаговый характер, и связаны с процессами регенерации слизистой оболочки на фоне хронического воспаления. В 100% случаев выявленные участки гиперпластических изменений слизистой оболочки толстой кишки носят плоско-приподнятый (0-IIa) тип макроскопического роста согласно Парижской классификации, имеют регулярный ямочный и сосудистый рисунок, соответствующий II типу по Kudo и I тип по Sano. В одном из рандомизированных исследований, выполненных Pellise с соавторами, была подчеркнута значимость использования узкого спектра света для дифференцировки выявленных эпителиальных образований толстой кишки, за счет оценки сосудистого рисунка, что помогает избежать выполнения ненужных биопсий [88].

Полученные результаты хорошо согласуются с данными международных рандомизированных исследований. Bisschops с соавторами на 131 пациенте показали, что частота выявления эпителиальных образований толстой кишки при виртуальной хромоэндоскопии и хромоэндоскопии почти идентична (21,5% против

21,2%, ОШ 1,02; 95% ДИ 0,44–2,35; $p=0,964$), а время процедуры при использовании узкого спектра света в среднем на 7 минут короче [20]. Pellisé с соавторами также не нашли различий в частоте обнаружения участков КАД СО (21% и 24%, $p=0,78$) [88]. Наш метаанализ, включивший четыре проспективных исследования (320 пациентов), подтвердил отсутствие статистически значимых различий как по числу пациентов с участками КАД СО (ОШ=0,87; $p=0,47$), так и по доле участков КАД СО среди всех эндоскопически выявленных эпителиальных образований толстой кишки (ОШ=0,82; $p=0,29$) [3]. Однако, мы отмечаем, что высокий риск систематических ошибок (отсутствие ослепления, неполное сокрытие распределения) в более чем 70% публикаций ограничивает надежность метаанализа, что еще раз подчеркивает ценность нашего исследования с парным последовательным осмотром.

В нашей диссертационной работе были использованы три стандартизованные эндоскопические классификации: макроскопический тип роста согласно Парижская/Прагматическая классификации, классификация ямочного рисунка Kudo S. и классификация сосудистого рисунка Sano Y. Это позволило не только сравнить методы, но и оценить их с точки зрения дифференциальной диагностики выявленных эпителиальных образований толстой кишки, в том числе участков КАД СО.

Оба эндоскопических метода продемонстрировали отличную согласованность в определении макроскопического типа роста выявленных эпителиальных образований: совпадение в 186 из 187 наблюдений ($\kappa=0,88$; 95% ДИ: 0,83 – 0,94; $p<0,0001$). Единственное расхождение касалось эпителиального образования с латерально стелющимся типом роста, которое при окрашивании классифицировано как негранулярный (LST-NG), а при NBI – как гранулярный (LST-G).

Ямочный рисунок по классификации Kudo S. совпал в 143 из 165 наблюдений (86,7%; $\kappa=0,80$ – хорошая согласованность). Основные расхождения касались дифференцировки II типа (гиперплазия) и IV типа (псевдоворсинчатый, характерный для спорадических аденом/участков КАД СО). Это можно объяснить

тем, что индигокармин лучше демонстрирует рельеф поверхности измененных участков слизистой оболочки, в то время как при использовании узкого спектра света ямочный рисунок оценивается на фоне контраста сосудистого рисунка. Аналогично, сосудистый рисунок по классификации Sano Y. совпал в 142 из 165 случаев (86,1%; $\kappa=0,78$). Расхождения между I и II типами по классификации Sano Y. (норма/гиперплазия и аденоматозный сосудистый рисунок) встречались в 6 наблюдениях, причем во всех случаях узкий спектр света определял аденоматозный сосудистый рисунок, что приводило к гипердиагностике при определении участков КАД СО толстой кишки.

Комбинированное использование эндоскопических классификаций для установления морфологического типа эпителиальных образований толстой кишки показало отличную согласованность для участков КАД СО низкой степени (45/51, 88,2%; $\kappa=0,92$) и для всех эпителиальных образований (181/203, 89,2%; $\kappa=0,86$). Наибольшее число несовпадений (16 наблюдений) касалось гиперпластических изменений слизистой оболочки, не визуализированных при осмотре в узком спектре света, что, как было отмечено ранее, не имеет клинического значения. Специфичность виртуальной хромоэндоскопии в выявлении участков КАД СО низкой степени, равная 85,7%, снизилась за счет увеличения частоты неверной идентификации гиперпластических изменений с 3/45 (6,7%) до 5/51 (9,8%) случаев и изменений слизистой оболочки, неопределенных по дисплазии с 3/45 (6,7%) до 7/51 (13,7%) случаев. Данные результаты согласуются с данными проведенного исследования Pellisé с соавторами [88].

Однако, во всех 7 случаях изменений слизистой оболочки, неопределенных по дисплазии, невозможно объективно оценить отсутствие диспластических изменений. Данная группа пациентов нуждается в эндоскопическом динамическом наблюдении и морфологическом контроле.

При использовании хромоэндоскопии с красителем чувствительность в выявлении участков КАД СО низкой степени составила 100% (95% ДИ 89,4–100), специфичность – 90,5% (95% ДИ 84,0–95,0), ПЦПР – 73,3%, ПЦОР – 100%, общая точность – 92,5% ($\kappa=0,81$). Для виртуальной хромоэндоскопии чувствительность

также составила 100%, специфичность – 85,7% (95% ДИ 78,4–91,8), ПЦПР – 64,7%, ПЦОР – 100%, общая точность – 88,7% ($\kappa=0,71$). Различия в специфичности не достигли статистической значимости ($p=0,243$), но тенденция к снижению при использовании узкого спектра света очевидна: ложноположительная диагностика участков КАД СО низкой степени возросла с 6,7% до 9,8% для гиперпластических изменений и с 6,7% до 13,7% для изменений слизистой оболочки, неопределенных по дисплазии. Важнейшим результатом является 100% отрицательная прогностическая ценность обоих методов. Напротив, положительная прогностическая ценность (64,7–73,3%) указывает, что каждое третье-четвертое эндоскопическое заключение о наличии участков КАД СО низкой степени не подтверждается морфологически, что может быть следствием многих факторов, одними из которых, возможно, являются недостаточное количество биопсийного материала и регенераторные изменения слизистой оболочки.

Сравнение полученных нами результатов с данными литературы демонстрирует аналогичные показатели: Subramanian с соавторами в проведенном метаанализе получили чувствительность хромоэндоскопии с красителем 83,3% и специфичность – 91,3% [101]; Bessissow с соавторами – ОШ для хромоэндоскопии с красителем 2,12 (95% ДИ 1,16–3,87), а для виртуальной хромоэндоскопии – 1,75 (95% ДИ 0,79–3,84) [18]. Carballal с соавторами в реальной клинической практике сообщили о чувствительности хромоэндоскопии с красителем – 88% и специфичности – 85% [28]. Наши более высокие показатели чувствительности (100%) могут объясняться более тщательным отбором пациентов, использованием высокотехнологичного оборудования и значимым, многолетним опытом врача-эндоскописта.

Проведенное нами сравнение результатов патоморфологического исследования тканей, полученных при прицельной биопсии, с результатами патоморфологического исследования операционных препаратов 52 удаленных эпителиальных образований толстой кишки выявило некоторые ограничения «золотого стандарта» – прицельной биопсии. Для участков КАД СО низкой степени чувствительность прицельной биопсии составила 100%, специфичность –

88,6%, ПЦПР – 81,0%, ПЦОР – 100% ($\kappa=0,84$). Однако, при патоморфологическом исследовании биоптатов инвазивной аденокарциномы чувствительность метода оказалась низкой и составила 56,3% (95% ДИ 29,9–80,3). В 7 из 16 случаев рака толстой кишки, подтвержденного по результатам патоморфологического исследования операционных препаратов удаленной толстой кишки, по данным предоперационной биопсии было получено заключение либо о КАД СО низкой степени (3 случая), либо о спорадической аденоме с высокой степенью дисплазии (4 случая). Для спорадических аденом с высокой степенью дисплазии чувствительность прицельной биопсии составила 0% (0 из 2 случаев). Общая согласованность результатов патоморфологического исследования биопсийного материала и операционных препаратов для всех типов эпителиальных образований была средней ($\kappa=0,68$; 76,9% верной идентификации). Эти данные со всей очевидностью подтверждают современную концепцию «тотальной биопсии»: при возможности эндоскопического удаления выявленных эпителиальных образований толстой кишки предварительное выполнение прицельной биопсии не требуется – удаленный препарат сам служит окончательным материалом, позволяя оценить края резекции, глубину инвазии и истинную степень дисплазии.

При сопоставлении результатов двух методов эндоскопического исследования (оба метода объединены ввиду идентичности матриц) с патоморфологическими заключениями операционных препаратов удаленных эпителиальных образований в 62 образцах совпадение отмечено в 49/62 случаях (79,0%; 95% ДИ 66,8–88,3), $\kappa=0,63$ (средняя согласованность). Для выявления участков КАД СО низкой степени чувствительность составила 100%, специфичность – 82,2%, ПЦПР – 68,0%, ПЦОР – 100%, общая точность – 87,1%. Низкая ПЦПР обусловлена 8 ложноположительными заключениями (12,9%), отражающими объективные сложности дифференцировки воспалительных и диспластических изменений слизистой оболочки толстой кишки. Таким образом, эндоскопические методы, несмотря на высокую чувствительность, не могут полностью заменить патоморфологическое исследование всего удаленного

эпителиального образования, но являются незаменимым инструментом для навигации и прицельного забора материала.

В ходе диссертационного исследования нами был идентифицирован и описан ранее не встречавшийся в литературе эндоскопический феномен, характерный для участков КАД СО низкой степени: закрытые сосудистые петли, имеющие форму «капель» и окруженные белесоватыми структурами (измененным цилиндрическим эпителием). Признак наиболее четко визуализируется в режиме узкого спектра света, благодаря селективному поглощению света гемоглобином, что усиливает контраст микрососудов.

Диагностическая ценность признака оценена при сопоставлении с результатами патоморфологических исследований операционных препаратов удаленных эпителиальных образований толстой кишки. При хромоэндоскопии с красителем: чувствительность составила 78,8% (95% ДИ 61,1–91,0), специфичность – 91,7% (95% ДИ 61,5–99,8), ПЦПР – 96,3%. При виртуальной хромоэндоскопии: чувствительность составила 78,8%, специфичность – 66,7%, ПЦПР – 81,3%, ПЦОР – 63,2%. Высокая положительная прогностическая ценность при окрашивании (96,3%) означает, что наличие «сосудистых капель» практически гарантирует морфологическое подтверждение наличия КАД СО. Однако значительное снижение специфичности при использовании узкоспектральной визуализации (91,7% → 66,7%) связано с тем, что в узком спектре света сосудистый рисунок может быть изменен на фоне хронического воспаления слизистой оболочки толстой кишки. Также специфичность виртуальной хромоэндоскопии снизили 7 случаев патоморфологически подтвержденных изменений, неопределенных по дисплазии, в 5 из 7 наблюдений при осмотре в узком спектре света выявлялся симптом закрытых сосудистых петель в виде «капель». Но, как было описано ранее, данная группа нуждается в дальнейшем эндоскопическом контроле с последующей оценкой выявленных изменений слизистой оболочки ввиду неоднозначности патоморфологического результата.

Патогенетическое обоснование нового признака, вероятно, кроется в особенностях ангиогенеза при длительном хроническом воспалении слизистой

оболочки толстой кишки. В процессе длительного течения заболевания возникает патологическая регенерация с двумя основными, параллельно протекающими процессами: формированием диспластических изменений эпителия и изменением структуры капилляров. Вследствие хронического воспаления структура капилляров меняется, они становятся более плотными, за счет фиброзирования и изменения клеточного состава самой стенки капилляра. Также меняется просвет капилляров с формированием патологических варикозных расширений, за счет чего данные сосудистые изменения акцентно визуализируются при осмотре в узком спектре света.

Тем временем характерные для толстой кишки цилиндрические клетки значительно атрофируются с замещением их бокаловидными клетками, также отмечается атрофия и деформация самих крипт слизистой оболочки толстой кишки, за счет совокупности этих изменений появляются псевдворсинчатые структуры. При окрашивании слизистой оболочки толстой кишки контрастный краситель подчеркивает макроскопические изменения рельефа поверхности. При нарастании выраженности структурных изменений эпителия толстой кишки происходит деформация ядер, что может свидетельствовать о формировании диспластических изменений [60, 74].

Отсутствие описания этого признака в зарубежной литературе может объясняться недостаточным вниманием к деталям сосудистого рисунка при эндоскопической диагностике участков КАД СО (большинство исследований фокусируются на оценке ямочного рисунка по классификации S. Kudo). Наше открытие нуждается в валидации в независимых когортах, однако уже сейчас можно рекомендовать оценку признака «закрытых сосудистых петель» в протокол эндоскопического описания эпителиальных образований слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЯК.

Пытаясь установить факторы риска развития участков КАД СО толстой кишки, единственным статистически значимым фактором по результатам унивариантного анализа оказался первичный склерозирующий холангит (ПСХ): ОШ = 25,07 (95% ДИ 2,97–211,51; $p=0,003$). Данный результат с высокой степенью

достоверности подтверждает, что сочетание ЯК и ПСХ является фактором, многократно повышающим риск развития участков КАД СО с последующим возможным развитием рака толстой кишки [13, 57, 58]. В соответствии с российскими и международными рекомендациями пациенты с ПСХ должны регулярно проходить видеокколоноскопию с эндоскопическими методами уточняющей диагностики независимо от длительности анамнеза ЯК [4, 39, 40, 66, 92, 100].

Отсутствие статистически значимой ассоциации с псевдополипозом ($ОШ=0,79$; $p=0,6$) согласуется с современными данными. Исследование Mahmoud с соавторами также не подтвердило связь наличия псевдополипов с риском развития рака толстой кишки у пациентов с ЯК [76]. Интересно, что прием 5-аминосалициловой кислоты и биологической терапии не продемонстрировал протективного эффекта. Это не означает отсутствия такового – возможно, влияние размера выборки и того, что все пациенты получали базисную терапию, не позволило выявить различия. Тем не менее, полученные данные подчеркивают, что эндоскопический скрининг остается основным методом профилактики КРР, и никакая медикаментозная терапия не может его заменить.

ИГХ анализ 59 биоптатов из обнаруженных эпителиальных образований показал, что гиперэкспрессия белка p53 фиксируется в 74,2% случаях при наличии КАД СО низкой степени и в 22,6% – аденокарциномы толстой кишки, но лишь в 3,2% – со спорадических аденом. После верификации морфологических типов удаленных образований (42 образования) вероятность гиперэкспрессии p53 была выше при наличии КАД СО по сравнению со спорадическими аденомами ($ОШ = 237,7$ 95% ДИ 8,85–6381,7; $p=0,0011$) и выше по сравнению с аденокарциномами толстой кишки ($ОШ=13,1$; 95% ДИ: 1,36 – 126,3; $p=0,026$). Эти данные с высокой точностью подтверждают концепцию ранней мутации гена *TP53* при колит-ассоциированном типе канцерогенеза, в то время как при спорадическом раке мутация гена *TP53* относится к более позднему событию [49, 51, 54].

Практическая значимость этой находки заключается в возможности использовать ИГХ анализ гиперэкспрессии белка p53 как дополнительный

объективный критерий в сложных диагностических ситуациях. Когда врач-патоморфолог имеет сомнения между категориями «изменения эпителия, неопределенные по дисплазии» и «дисплазия низкой степени», положительное ядерное окрашивание белка p53 с высокой вероятностью указывает на истинную дисплазию. И напротив, во всех 7 случаях, расцененных как изменения эпителия, неопределенные по дисплазии, экспрессия p53 отсутствовала, что может указывать на их регенераторный, а не неопластический характер.

Тем не менее, отрицательный результат ИГХ анализа не исключает наличия участков КАД СО низкой степени (18% случаев КАД были p53-негативными), поэтому определение гиперэкспрессии белка p53 не может использоваться как самостоятельный диагностический тест. Также следует помнить о возможности ложноположительного окрашивания в зонах активной регенерации. В связи с этим, применять ИГХ анализ p53 как дополнительный маркер в спорных случаях, но не заменять им стандартное морфологическое исследование.

При интерпретации результатов диссертационного исследования необходимо учитывать определенные ограничения. Последовательное применение двух методов одним врачом-эндоскопистом без ослепления создает риск систематической ошибки (врач-эндоскопист знал результат первого метода при выполнении второго). Однако, такой дизайн неизбежен при парном сравнении и отражает реальную клиническую практику. Высокая степень согласованности ($\kappa=0,88-0,92$) свидетельствует, что смещение не было решающим.

В связи с тем, что тотальному патоморфологическому исследованию подверглись удаленные эпителиальные образований толстой кишки только в 62 наблюдениях, это не позволяет сделать окончательных выводов для многих эпителиальных образований, таких как зубчатые образования, спорадические аденомы с высокой степенью дисплазии.

В равной мере ограничением является то, что исследование выполнено на базе специализированного центра одним высококвалифицированным врачом-эндоскопистом. Воспроизводимость результатов в общей практике (особенно при меньшем опыте интерпретации классификаций Kudo S. и Sano Y.) может быть

ниже. Исходя из этого, существует необходимость в образовательных программах по проведению виртуальной хромоэндоскопии с последующей детализацией выявленных эпителиальных образований толстой кишки у пациентов с ЯК.

Также стоит подчеркнуть, что в исследование включались только пациенты в эндоскопической ремиссии с левосторонним или тотальным колитом. Результаты не распространяются на активную форму колита (где диагностика участков КАД СО крайне затруднена) и пациентов с поражением прямой кишки (низкий риск развития КРР).

При анализе факторов риска развития участков КАД СО толстой кишки небольшое число наблюдений с диагностированной КАД СО могло привести к ошибке II типа, что объясняет отсутствие связи с семейным анамнезом КРР, приемом 5-АСК и биологической терапией.

Перспективы дальнейших исследований. Результаты настоящей работы позволяют выделить несколько приоритетных направлений:

- Валидация признака закрытых сосудистых петель в виде «капель» в многоцентровых исследованиях с участием независимых наблюдателей и оценкой межоператорской воспроизводимости.
- Внедрение искусственного интеллекта для автоматического распознавания сосудистого и ямочного рисунка, включая описанный нами эндоскопический признак, с целью повышения точности диагностики участков КАД СО толстой кишки.
- Молекулярная стратификация риска: комбинация эндоскопических классификаций с ИГХ анализом (p53, AMACR, β -катенин) и геномным профилированием (мутации *TP53*, *APC*, *KRAS*) может создать интегральную шкалу, позволяющую персонализировать интервалы наблюдения.
- Долгосрочные проспективные когортные исследования для оценки влияния выбора эндоскопического метода (хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии) на отдаленные онкологические исходы и частоту колпроктэктомий.

Проведенное проспективное парное сравнительное диагностическое исследование на достаточной выборке пациентов с длительным анамнезом ЯК впервые в России доказало, что виртуальная хромоэндоскопия в режиме HD-NBI не уступает классической хромоэндоскопии с применением контрастного красителя в диагностике участков КАД СО толстой кишки. Оба метода обладают 100% чувствительностью и высокой отрицательной прогностической ценностью, что делает их надежными инструментами скрининга. Виртуальная хромоэндоскопия имеет преимущества в виде сокращения времени процедуры, отсутствии необходимости в расходных материалах и возможности многократного переключения режимов без изменения состояния слизистой оболочки толстой кишки.

Впервые описан и количественно охарактеризован новый эндоскопический признак участков КАД СО – закрытые сосудистые петли в виде «капель», который может служить дополнительным ориентиром для выполнения прицельной биопсии. Гиперэкспрессия белка p53 подтверждена как высокоспецифичный вспомогательный маркер, позволяющий дифференцировать участки КАД СО от спорадических аденом и регенераторных изменений. ПСХ является фактором риска высокого порядка (ОШ>25), требующим ежегодного эндоскопического контроля пациентов данной группы.

Результаты работы обосновывают возможность широкого внедрения узкоспектральной визуализации в программу эндоскопического наблюдения пациентов с ЯК, что повысит доступность и экономическую эффективность скрининга без потери диагностической точности.

ВЫВОДЫ

1. Хромоэндоскопия с красителем и виртуальная хромоэндоскопия обладают отличной согласованностью в идентификации участков КАД СО ($\kappa=0,92$; 95% ДИ: 0,85 – 0,98; $p < 0,0001$) и всех выявленных эпителиальных образований толстой кишки ($\kappa=0,86$; 95% ДИ: 0,81 – 0,91; $p < 0,0001$).

2. При сопоставлении результатов патоморфологического исследования тканей, полученных при проведении прицельной биопсии, с эндоскопическими методами исследования, новый эндоскопический признак – закрытые сосудистые петли в виде «капель», имеет высокую диагностическую ценность при хромоэндоскопии с красителем (чувствительность – 78,8% (95% ДИ: 61,1 – 91,0), специфичность – 91,7% (95% ДИ: 61,5 – 99,8), ПЦПР – 96,3% (95% ДИ: 81,0 – 99,9%), ПЦОР – 61,1% (95% ДИ: 35,7 – 82,7) и общая точность – 82,2% (95% ДИ: 68,0 – 92,0)) однако, при использовании виртуальной хромоэндоскопии показатели оказались ниже (чувствительность – 78,8% (95% ДИ: 61,1 – 91,0), специфичность – 66,7% (95% ДИ: 41,0 – 86,7), ПЦПР – 81,3% (95% ДИ: 63,6 – 92,8), ПЦОР – 63,2% (95% ДИ: 38,4 – 83,7) и общая точность – 74,5% (95% ДИ: 60,4 – 85,7)).

3. Получены сопоставимые результаты диагностической ценности для хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в выявлении участков КАД СО низкой степени при сопоставлении с заключениями патоморфологических исследований тканей, полученных при прицельной биопсии: чувствительность – 100% (95% ДИ: 89,4 – 100) для обоих методов ($p=1,0$); специфичность – 90,5% (95% ДИ: 84,0 – 95,0) для хромоэндоскопии с красителем и 85,7% (95% ДИ: 76,4 – 90,5) для виртуальной хромоэндоскопии ($p=0,243$); ПЦПР – 73,3% (95% ДИ: 58,1 – 85,4) и 64,7% (95% ДИ: 50,1 – 77,6); ПЦОР – 100% (95% ДИ: 96,8 – 100) и 100% (95% ДИ: 96,6 – 100) ($p=1,0$); общая точность – 92,5% (95% ДИ: 87,1 – 96,0) и 88,7% (95% ДИ: 82,7 – 93,1) ($p=0,250$). Оба метода обладают хорошей согласованностью в определении участков КАД СО низкой степени: $\kappa=0,81$ (95% ДИ: 0,70 – 0,91; $p < 0,0001$) для хромоэндоскопии с красителем и $\kappa=0,71$ (95% ДИ: 0,59 – 0,83; $p < 0,0001$) для виртуальной хромоэндоскопии, а также в

определении всех типов эпителиальных образований толстой кишки: $\kappa=0,85$ (95% ДИ: 0,79 – 0,91; $p<0,0001$) и $\kappa=0,76$ (95% ДИ: 0,68 – 0,83; $p<0,0001$).

4. В определении КАД СО низкой степени патоморфологическое исследование тканей, полученных при прицельной биопсии, при сопоставлении с результатами изучения операционных препаратов были получены хорошие результаты с общей точностью – 92,3% (95% ДИ: 81,5 – 97,9), чувствительностью – 100% (95% ДИ: 80,5 – 100) и ПЦОР – 100% (95% ДИ: 88,8 – 100), но более низкие значения специфичности – 88,6% (95% ДИ: 73,3 – 96,8) и ПЦПР – 81,0% (95% ДИ: 58,1 – 94,6), что, в целом, демонстрирует хорошую согласованность в определении КАД СО низкой степени: $\kappa=0,84$ (95% ДИ: 0,68 – 0,99; $p<0,0001$), однако для всех эпителиальных образований толстой кишки была получена средняя степень согласованности данных методов: $\kappa=0,68$ (95% ДИ: 0,53 – 0,83; $p<0,0001$).

5. Получены идентичные результаты диагностической ценности и согласованности для хромоэндоскопии с красителем и виртуальной хромоэндоскопии в определении КАД СО низкой степени у пациентов с ЯК при сопоставлении с заключениями патоморфологических исследований операционных препаратов, которые показали отличную чувствительность – 100% (95% ДИ: 80,5 – 100) и ПЦОР – 100% (95% ДИ: 90,5 – 100), хорошую общую точность – 87,1% (95% ДИ: 76,2 – 94,3) и специфичность – 82,2% (95% ДИ: 67,9 – 92,0), но низкую ПЦПР – 68,0% (95% ДИ: 46,5 – 85,1) и среднюю степень согласованности – $\kappa=0,71$ (95% ДИ: 0,54 – 0,89; $p<0,0001$). В выявлении всех эпителиальных образований также была отмечена средняя согласованность методов ($\kappa=0,63$; 95% ДИ: 0,49 – 0,77; $p<0,0001$).

6. Первичный склерозирующий холангит является фактором, повышающим вероятность эндоскопического обнаружения участков КАД СО при сопоставлении заключений патоморфологических исследований тканей, полученных при прицельной биопсии у пациентов с ЯК (ОШ=25,07; 95% ДИ: 2,97 – 211,51; $p=0,003$), а вероятность гиперэкспрессии белка p53 в биоптатах возрастает в случае обнаружения КАД СО в сравнении со спорадическими аденомами

(ОШ=237,7; 95% ДИ: 8,85 – 6381,7; $p=0,0011$) и с аденокарциномами толстой кишки (ОШ=13,1; 95% ДИ: 1,36 – 126,3; $p=0,026$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании результатов проведенного исследования для оптимизации эндоскопической диагностики участков КАД СО толстой кишки у пациентов с длительным анамнезом ЯК рекомендуется:

1. При наличии видеоколоноскопов высокого разрешения с функцией узкоспектральной визуализации возможно использование виртуальной хромоэндоскопии в качестве альтернативы хромоэндоскопии с красителем. Данный подход сокращает время процедуры, не требует расходных материалов (красители, спрей-катетеры) и обеспечивает сопоставимую диагностическую точность (чувствительность – 100%, специфичность 85–90%).

2. Выявленные эпителиальные образования толстой кишки, в том числе участки КАД СО, у пациентов с ЯК должны быть описаны согласно современным эндоскопическим классификациям:

- макроскопический тип роста согласно Парижской/Прагматической классификации;
- ямочный рисунок согласно классификации S.Kudo;
- сосудистый рисунок согласно классификации Y.Sano.

Также необходима оценка признака закрытых сосудистых петель в виде «капель».

3. При эндоскопической диагностике эпителиальных образований толстой кишки должна быть оценена возможность их эндоскопического удаления. При планировании эндоскопического удаления выявленных образований толстой кишки предварительное выполнение прицельной биопсии не требуется, так как эндоскопическое удаление может рассматриваться в качестве тотальной биопсии.

4. Прицельная биопсия показана в следующих случаях:

- эндоскопически нерезектабельные эпителиальные образования толстой кишки (большие размеры, мультифокальность, высокий риск перфорации при эндоскопическом удалении);

- верификация диагноза перед принятием решения о хирургическом лечении (колпроктэктомии);
- сомнительные случаи, при которых эндоскопическая картина не позволяет точно дифференцировать неопластические и регенеративные изменения слизистой оболочки толстой кишки.

5. Пациенты с ПСХ независимо от длительности анамнеза ЯК должны проходить видеокколоноскопию с уточняющими эндоскопическими методами ежегодно.

6. Для пациентов без ПСХ, но с тотальным или левосторонним поражением толстой кишки и длительностью заболевания более 6–8 лет, интервал эндоскопического наблюдения определяется индивидуально (с учетом всех факторов риска развития КРР у данного пациента).

7. В случае выявления признаков КАД СО толстой кишки при эндоскопическом исследовании, но морфологически неопределенных по дисплазии, рекомендуется проведение эндоскопического и морфологического контроля для подтверждения наличия/отсутствия дисплазии слизистой оболочки толстой кишки с последующим решением вопроса о тактике ведения пациента.

8. ИГХ анализ экспрессии белка p53 может рассматриваться в качестве дополнительного маркера КАД СО и признака высокого риска развития КРР, однако, на основании только результатов ИГХ окончательное решение по поводу тактики ведения пациентов не рекомендуется.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимический анализ

КАД СО – колит-ассоциированная дисплазия слизистой оболочки

КРР – колоректальный рак

ОШ – отношение шансов

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

ЯК – язвенный колит

ACG (англ. American College of Gastroenterology) – Американский колледж гастроэнтерологии

AGA (англ. American Gastroenterological Association) – Американское общество гастроэнтерологов

AMARC (англ. α -methylacyl coenzyme A racemase) – α -метилацил-КоА-рацемаза

APC- ген – (англ. adenomatous polyposis coli) ген аденоматозного полипоза толстой кишки

ASGE (англ. American Society for Gastrointestinal Endoscopy) – Американское общество эндоскопии желудочно-кишечного тракта

BBPSS (англ. Boston Bowel Preparation Scale Score) – Бостонская шкала оценки качества подготовки кишки

BSG (англ. British Society for Gastroenterology) – Британское общество гастроэнтерологии

HD-BLI (англ. high-definition endoscopy blue light imaging) – осмотр в узком спектре света видеокколоноскопами высокого разрешения

HD-CE (англ. high-definition chromoendoscopy) – хромоэндоскопия с применением красителя видеоколоноскопами высокого разрешения

HD-NBI (англ. high-definition endoscopy narrow band imaging) – осмотр в узком спектре света видеоколоноскопами высокого разрешения

HD-WLE (англ. high-definition white light endoscopy) – осмотр в белом свете видеоколоноскопами высокого разрешения

HGD (англ. high grade dysplasia) – дисплазия высокой степени

KRAS – ген (англ. Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) – протоонкоген, представитель семейства белков Ras (частичное сокращение от названия саркомы крыс)

LGD (англ. low grade dysplasia) – дисплазия низкой степени

LST (англ. laterally spreading tumor) – латерально стелящиеся опухоли

NBI (англ. narrow band imaging) – режим узкоспектральной визуализации

SCENIC (англ. Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients) – Эндоскопическая диагностика колоректальной неоплазии и ведение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

SD-CE (англ. standard-definition chromoendoscopy) – хромоэндоскопия с применением красителя видеоколоноскопами стандартного разрешения

SD-NBI (англ. standard-definition narrow band imaging) – осмотр в узком спектре света видеоколоноскопами стандартного разрешения

SD-WLE (англ. standard-definition white light endoscopy) – осмотр в белом свете видеоколоноскопами стандартного разрешения

TP53 ген (англ. Tumor Protein 53) ген-супрессор опухолевого роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипова, О.В. Эндоскопическая диагностика дисплазии слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с язвенным колитом (обзор литературы) / О.В. Архипова // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 68–76.
2. Архипова, О.В. Эндоскопическая диагностика дисплазии эпителия толстой кишки у пациентов с длительным анамнезом язвенного колита / О.В. Архипова, С.Н. Скридлевский, В.В. Веселов [и др.] // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 37–50.
3. Архипова, О.В. Эффективность хромокопии с красителем и виртуальной хромокопии в эндоскопической диагностике колит-ассоциированной дисплазии (систематический обзор и метаанализ) / О.В. Архипова, А.А. Ликотов, А.А. Пономаренко [и др.] // Колопроктология. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 143–150.
4. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, Е.А. Белоусова [и др.] // Колопроктология. – 2017. – № 1. – С. 6–30.
5. Казакова, Т.А. Дисплазия эпителия как фактор риска развития рака на фоне язвенного колита / Т.А. Казакова, Е.А. Горбунова, С.Н. Стяжкина // Студенческий. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 48–50.
6. Кашников, В.Н. Особенности развития и течения рака на фоне язвенного колита / В.Н. Кашников, А.В. Варданян, С.И. Ачкасов [и др.] // Колопроктология. – 2014. – № 3. – С. 64.
7. Кашников, В.Н. Рак толстой кишки на фоне язвенного колита / В.Н. Кашников, И.Л. Халиф, О.В. Головенко [и др.] // Колопроктология. – 2011. – № 3. – С. 72–73.
8. Колодей, Е.Н. Язвенный колит и рак толстой кишки. Актуальные и нерешенные вопросы диагностики / Е.Н. Колодей // Медицинский альманах. – 2013. – № 1. – С. 74–78.

9. Куваев, Р. Роль колоноскопии в диагностике дисплазии и рака толстой кишки при язвенном колите / Р. Куваев, С. Кашин, Д. Завьялов // Врач. – 2016. – № 2. – С. 70–76.
10. Сергиенко, Е.И. О риске развития колоректального рака у больных неспецифическим язвенным колитом по данным доказательной медицины / Е.И. Сергиенко // Современная гастроэнтерология. – 2012. – № 6. – С. 62–67.
11. Текоев, Т.Э. Ранняя диагностика рака толстой кишки на фоне язвенного колита / Т.Э. Текоев, В.В. Вахоцкий // Молодой ученый. – 2019. – № 27. – С. 81–83.
12. Федорченко, Д.А. Особенности развития и течения колоректального рака у больных с неспецифическим язвенным колитом / Д.А. Федорченко, Е.К. Наумов // Хирург. – 2017. – № 8. – С. 46–51.
13. Фомина, М.В. Сочетанное течение неспецифического язвенного колита и первичного склерозирующего холангита / М.В. Фомина, Л.Р. Абсалямова, И.А. Гималетдинова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 63–65.
14. Халиф, И.Л. Опыт лечения рака толстой кишки у пациентов с язвенным колитом в ГНЦ Колопроктологии / И.Л. Халиф, В.Н. Кашников, А.В. Гусев [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 24–28.
15. Халиф, И.Л. Особенности возникновения и течения рака толстой кишки на фоне язвенного колита / И.Л. Халиф, В.Н. Кашников, А.В. Гусев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 57–63.
16. Annese, V. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies / V. Annese, L. Beaugerie, L. Egan [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2015. – Vol. 9. – P. 945–965.
17. Awais, D. Modelling dysplasia detection in ulcerative colitis: clinical implications of surveillance intensity / D. Awais, C. Siegel, P. Higgins // Gut. – 2009. – Vol. 58, № 11. – P. 1498–1503.

18. Bessissow, T. Comparison of endoscopic dysplasia detection techniques in patients with ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis / T. Bessissow, P. Dulai, S. Restellini [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2018. – Vol. 24, № 12. – P. 2518–2526.
19. Bisschops, R. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: ESGE Guideline – Update 2019 / R. Bisschops, J. East, C. Hassan [et al.] // *Endoscopy*. – 2019. – Vol. 51. – P. 1155–1179.
20. Bisschops, R. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: A prospective randomised controlled trial / R. Bisschops, T. Bessissow, J.A. Joseph [et al.] // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, № 6. – P. 1087–1094.
21. Bisschops, R. Pit pattern analysis with high-definition chromoendoscopy and narrow-band imaging for optical diagnosis of dysplasia in patients with ulcerative colitis / R. Bisschops, T. Bessissow, E. Dekker [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2017. – Vol. 86. – P. 1100–1106.
22. Blackstone, M. Dysplasia-associated lesion or mass [DALM] detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy / M. Blackstone, R. Riddell, B. Rogers [et al.] // *Gastroenterology*. – 1981. – Vol. 80. – P. 366–374.
23. Blonski, W. Is dysplasia visible during surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis? / W. Blonski, R. Kundu, J. Lewis [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 43. – P. 698–703.
24. Boland, B. Endoscopic Surveillance in Long-standing Colitis / B. Boland, A. Shergill, T. Kaltenbach // *Current Treatment Options in Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 429–439.
25. Brooker, J. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial / J. Brooker, B. Saunders, S. Shah // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2002. – Vol. 56. – P. 333–338.
26. Broomé, U. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential / U. Broomé, R. Löfberg, B. Veress // *Journal of Hepatology*. – 1995. – Vol. 22, № 5. – P. 1404–1408.

27. Cairns, S. British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) / S. Cairns, J. Scholefield, R. Steele [et al.] // *Gut*. – 2010. – Vol. 59. – P. 666–689.
28. Carballal, S. Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterisation in long-standing IBD / S. Carballal, S. Maisterra, A. López-Serrano [et al.] // *Gut*. – 2018. – Vol. 67. – P. 70–78.
29. Castaño-Milla, C. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis / C. Castaño-Milla, M. Chaparro, J. Gisbert // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – Vol. 39, № 7. – P. 645–659.
30. Choi, C. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: an updated overview / C. Choi, M. Rutter, A. Askari [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 110. – P. 1022–1034.
31. Collins, P. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease / P. Collins, C. Mpofu, A. Watson // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2006. – № 2. – P. CD000279.
32. Dekker, E. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis / E. Dekker, F. van den Broek, J. Reitsma // *Endoscopy*. – 2007. – Vol. 39, № 3. – P. 216–221.
33. Dorer, R. AMACR immunostaining is useful in detecting dysplastic epithelium in Barrett's esophagus, ulcerative colitis, and Crohn's disease / R. Dorer, R. Odze // *The American Journal of Surgical Pathology*. – 2006. – Vol. 30, № 7. – P. 871–877.
34. Eaden, J. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis / J. Eaden, K. Abrams, H. McKay [et al.] // *Histopathology*. – 2001. – Vol. 38. – P. 152–157.
35. Eaden, J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis / J. Eaden, K. Abrams, J. Mayberry // *Gut*. – 2001. – Vol. 48, № 4. – P. 526–535.
36. East, J. Narrow band imaging with magnification for dysplasia detection and pit pattern assessment in ulcerative colitis surveillance: a case with multiple dysplasia

associated lesions or masses / J. East, N. Suzuki, A. von Herbay // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P. 1432–1435.

37. Efthymiou, M. Chromoendoscopy versus narrow band imaging for colonic surveillance in inflammatory bowel disease / M. Efthymiou, P. Allen, A. Taylor // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 2132–2138.

38. Ekbom, A. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study / A. Ekbom, C. Helmick, M. Zack // *The New England Journal of Medicine*. – 1990. – Vol. 323, № 18. – P. 1228–1233.

39. Farraye, F. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease / F. Farraye, R. Odze, J. Eaden [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138, № 2. – P. 738–745.

40. Feakins, R. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines / R. Feakins // *Journal of Clinical Pathology*. – 2013. – Vol. 66. – P. 1005–1026.

41. Fogt, F. Comparison of genetic alterations in colonic adenoma and ulcerative colitis-associated dysplasia and carcinoma / F. Fogt, A. Vortmeyer, H. Goldman [et al.] // *Human Pathology*. – 1998. – Vol. 29. – P. 131–136.

42. Freire, P. Surveillance in ulcerative colitis: is chromoendoscopy-guided endomicroscopy always better than conventional colonoscopy? A randomized trial / P. Freire, P. Figueiredo, R. Cardoso // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2014. – Vol. 20, № 11. – P. 2038–2045.

43. Gallinger, Z. Perspectives on endoscopic surveillance of dysplasia in inflammatory bowel disease: A survey of academic gastroenterologists / Z. Gallinger, A. Rumman, S. Murthy // *Endoscopy International Open*. – 2017. – Vol. 5. – P. E974–E979.

44. González-Bernardo, O. Chromoendoscopy With Indigo Carmine vs Virtual Chromoendoscopy (iSCAN 1) for Neoplasia Screening in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Randomized Study / O. González-Bernardo, S. Riestra, S. Vivas [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2021. – Vol. 27, № 8. – P. 1256–1262.

45. Hata, K. Earlier surveillance colonoscopy program improves survival in patients with ulcerative colitis associated colorectal cancer: results of a 23-year

surveillance program in the Japanese population / K. Hata, T. Watanabe, S. Kazama // *British Journal of Cancer*. – 2003. – Vol. 89. – P. 1232–1236.

46. Hata, K. Surveillance colonoscopy for colitic cancer in inflammatory bowel disease / K. Hata, T. Watanabe, H. Nagawa // *Digestive Endoscopy*. – 2003. – Vol. 15. – P. 256–262.

47. Hata, K. Surveillance colonoscopy for colitis-associated dysplasia and cancer in ulcerative colitis patients / K. Hata, J. Kishikawa, A. Anzai [et al.] // *Digestive Endoscopy*. – 2016. – Vol. 28. – P. 260–265.

48. Hata, K. To dye or not to dye? That is beyond question! Optimising surveillance colonoscopy is indispensable for detecting dysplasia in ulcerative colitis / K. Hata, T. Watanabe, M. Shinozaki [et al.] // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1722.

49. Horvath, B. Overexpression of p53 predicts colorectal neoplasia risk in patients with inflammatory bowel disease and mucosa changes indefinite for dysplasia / B. Horvath, G. Liu, X. Wu // *Gastroenterology Reports*. – 2015. – Vol. 3. – P. 125–130.

50. Huang, L. Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease / L. Huang, A. Merchea // *Surgical Clinics of North America*. – 2017. – Vol. 97, № 3. – P. 627–639.

51. Hussain, S. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease / S. Hussain, P. Amstad, K. Raja // *Cancer Research*. – 2000. – Vol. 60, № 13. – P. 3333–3337.

52. Iacucci, M. A randomized trial comparing high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy for detection of colonic neoplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy / M. Iacucci, G. Kaplan, R. Panaccione [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 113. – P. 225–234.

53. Ignjatovic, A. Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial / A. Ignjatovic, J. East, V. Subramanian // *American Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 107, № 6. – P. 885–890.

54. Itzkowitz, S. Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease / S. Itzkowitz, B. Greenwald, S. Meltzer // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 1995. – Vol. 1. – P. 142–158.

55. Itzkowitz, S. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation / S. Itzkowitz, X. Yio // *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2004. – Vol. 287, № 1. – P. G7–G17.
56. Jemal, A. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M. Center // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2011. – Vol. 61, № 2. – P. 69–90.
57. Jess, T. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies / T. Jess, C. Rungoe, L. Peyrin-Biroulet // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 10. – P. 639–645.
58. Jørgensen, K. Colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation: a Nordic multicenter study / K. Jørgensen, L. Lindström, M. Cvancarova // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 47. – P. 1021–1029.
59. Kappelman, M. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation / M. Kappelman, D. Farkas, M. Long // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – Vol. 12. – P. 265–273.
60. Kawachi, H. Histopathological diagnosis of ulcerative colitis-associated neoplasia / H. Kawachi // *Digestive Endoscopy*. – 2019. – Vol. 31. – P. 31–35.
61. Kiesslich, R. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis / R. Kiesslich, J. Fritsch, M. Holtmann // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124. – P. 880–888.
62. Kobayashi, K. P53 Expression as a Diagnostic Biomarker in Ulcerative Colitis-Associated Cancer / K. Kobayashi, H. Tomita // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18. – P. 1284.
63. Kornbluth, A. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee / A. Kornbluth, D. Sachar // *American Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 105. – P. 501–523.

64. Kudo, S. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy / S. Kudo, S. Tamura, T. Nakajima [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 1996. – Vol. 44. – P. 8–14.
65. Lai, E.J. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research / E.J. Lai, A.H. Calderwood, G. Doros [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – Vol. 69. – P. 620–625.
66. Laine, L. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease / L. Laine, T. Kaltenbach, A. Barkun [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2015. – Vol. 81. – P. 489–501.
67. Lambert, R. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions / R. Lambert, S. Kudo, M. Vieth [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – Vol. 70, № 6. – P. 1182–1199.
68. Le Rhun, M. High resolution colonoscopy with chromoscopy versus standard colonoscopy for the detection of colonic neoplasia: a randomized study / M. Le Rhun, E. Coron, D. Parlier [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2006. – Vol. 4. – P. 349–354.
69. Lennard-Jones, J. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years / J. Lennard-Jones, D. Melville, B. Morson [et al.] // *Gut*. – 1990. – Vol. 31. – P. 800–806.
70. Liberati, A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanations and elaboration / A. Liberati, D.G. Altman, J. Tetzlaff [et al.] // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339. – P. b2700. (Примечание: методологический источник)
71. Lo, C.K. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments / C.K. Lo, D. Mertz, M. Loeb // *BMC Medical Research Methodology*. – 2014. – Vol. 14. – P. 45. (Примечание: методологический источник)
72. Lu, X. p53 expression in patients with ulcerative colitis – associated with dysplasia and carcinoma: a systematic meta-analysis / X. Lu, Y. Yu, S. Tan // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152, № 5, Suppl. – P. S111.

73. Lutgens, M.W. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease / M.W. Lutgens, F.P. Vleggaar, M.E. Schipper [et al.] // *Gut*. – 2008. – Vol. 57, № 9. – P. 1246–1251.
74. Magro, F. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease / F. Magro, C. Langner, A. Driessen [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2013. – Vol. 7. – P. 827–851.
75. Magro, F. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis / F. Magro, P. Gionchetti, R. Eliakim [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2017. – Vol. 11, № 6. – P. 649–670. (Примечание: в исходной записи указан неверный номер тома)
76. Mahmoud, R. No association between pseudopolyps and colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases / R. Mahmoud, S. Shah, J. ten Hove [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 5. – P. 1333–1344.
77. Marion, J. Chromoendoscopy is more effective than standard colonoscopy in detecting dysplasia during long-term surveillance of patients with colitis / J. Marion, J. Waye, Y. Israel [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 713–719.
78. Marion, J.F. Chromoendoscopy targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial / J.F. Marion, J.D. Waye, D.H. Present [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 103. – P. 2342–2349.
79. Matsumoto, T. Endoscopic and chromoendoscopic atlas featuring dysplastic lesions in surveillance colonoscopy for patients with long-standing ulcerative colitis / T. Matsumoto, Y. Iwao, M. Igarashi [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2008. – Vol. 14. – P. 259–264.
80. Matsumoto, T. Magnifying colonoscopy with narrow band imaging system for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis: a pilot study / T. Matsumoto, T. Kudo, Y. Jo // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2007. – Vol. 66. – P. 957–965.
81. Mooiweer, E. Chromoendoscopy for surveillance in inflammatory bowel disease does not increase neoplasia detection compared with conventional colonoscopy

with random biopsies: Results from a large retrospective study / E. Mooiweer, A. van der Meulen-de Jong, C. Ponsioen [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 110, № 7. – P. 1014–1021.

82. Morson, B. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis / B. Morson, L. Pang // *Gut*. – 1967. – Vol. 8. – P. 423–434.

83. Moussata, D. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? / D. Moussata, M. Allez, D. Cazals-Hatem [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 67, № 4. – P. 617–625. (Примечание: в исходной записи журнал указан некорректно)

84. Mowat, C. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults / C. Mowat, A. Cole, A. Windsor [et al.] // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – P. 571–607.

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

86. Ou, B. Survival of Colorectal Cancer in Patients With or Without Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis / B. Ou, J. Zhao, S. Guan // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 881–889.

87. Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2003. – Vol. 58, Suppl. 6. – P. S3–S43.

88. Pellisé, M. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study / M. Pellisé, M. López-Cerón, C. Rodríguez de Miguel [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2011. – Vol. 74, № 4. – P. 840–848.

89. Pulusu, S.S. Dysplasia and colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease / S.S. Pulusu, I.C. Lawrance // *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 11. – P. 711–722.

90. Riddell, R. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications / R. Riddell, H. Goldman, D. Ransohoff [et al.] // *Human Pathology*. – 1983. – Vol. 14. – P. 931–968.

91. Rubin, C.E. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis / C.E. Rubin, R.C. Haggitt, G.C. Burner [et al.] // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 103, № 5. – P. 1611–1620.
92. Rubin, D. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults / D. Rubin, A. Ananthakrishnan, C. Bernstein [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 114, № 3. – P. 384–413.
93. Rubin, D. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? / D. Rubin, J. Rothe, J. Hetzel // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2007. – Vol. 65, № 7. – P. 998–1004.
94. Rutter, M. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy / M. Rutter, B. Saunders, K. Wilkinson // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2004. – Vol. 60, № 3. – P. 334–339.
95. Rutter, M. Pancolonoscopic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis / M. Rutter, B. Saunders, G. Schofield [et al.] // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 256–260.
96. Rutter, M. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis / M. Rutter, B. Saunders, K.H. Wilkinson [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, № 4. – P. 1030–1038.
97. Sano, Y. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps / Y. Sano, H. Ikematsu, K.I. Fu [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – Vol. 69, № 2. – P. 278–283.
98. Schroeder, K.W. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study / K.W. Schroeder, W.J. Tremaine, D.M. Ilstrup // *The New England Journal of Medicine*. – 1987. – Vol. 317. – P. 1625–1629.
99. Silverberg, M. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 19, Suppl. A. – P. A5–A36.

100. Soetikno, R.M. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis / R.M. Soetikno, O.S. Lin, P.A. Heidenreich // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2002. – Vol. 56, № 1. – P. 48–54.
101. Subramanian, V. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease / V. Subramanian, J. Mannath, K. Rangunath [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 33. – P. 304–312.
102. Sugimoto, S. Endoscopic morphologic features of ulcerative colitis-associated dysplasia classified according to the SCENIC consensus statement / S. Sugimoto, M. Naganuma, Y. Iwao [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2017. – Vol. 85. – P. 639–646.
103. Tanaka, T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies / T. Tanaka // *Journal of Carcinogenesis*. – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 5.
104. Van Assche, G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations / G. Van Assche, A. Dignass, B. Bokemeyer [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 1–33.
105. van den Broek, F. Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis / F. van den Broek, P. Fockens, S. van Eeden [et al.] // *Endoscopy*. – 2011. – Vol. 43. – P. 108–115.
106. van den Broek, F. Random biopsies taken during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: low yield and absence of clinical consequences / F. van den Broek, P. Stokkers, J. Reitsma [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 109. – P. 715–722.
107. Watanabe, T. Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer / T. Watanabe, Y. Ajioka, K. Mitsuyama [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 151. – P. 1122–1130.
108. Watanabe, T. Target biopsy or step biopsy? Optimal surveillance for ulcerative colitis: a Japanese nationwide randomized controlled trial / T. Watanabe, Y.

Ajioka, T. Matsumoto // *Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 11–16.

109. Watanabe, T. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study / T. Watanabe, T. Konishi, J. Kishimoto // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2011. – Vol. 17. – P. 802–808.

110. Wu, L. The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials / L. Wu, P. Li, J. Wu // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 416–420.