

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ВЕСЕЛОВ ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЛОСКИХ
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор НЕЧИПАЙ Андрей Михайлович

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений.....	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЛОСКИХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ (обзор литературы)	22
ГЛАВА II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений	42
2.2. Аппаратура и инструментарий	48
2.3. Особенности подготовки пациентов с плоскими эпителиальными новообразованиями толстой кишки к колоноскопии	49
2.4. Диагностическая колоноскопия	52
2.4.1. Методика и техника выполнения диагностической колоноскопии	54
2.4.2. Эндоскопическая оценка плоских эпителиальных новообразований толстой кишки при колоноскопии с осмотром «в белом свете»	56
2.4.3. Эндоскопическая оценка плоских эпителиальных новообразований толстой кишки при колоноскопии «с улучшенной визуализацией»	60
2.4.3.1. Хромоколоноскопия	60
2.4.3.2. Магнификационная колоноскопия	63
2.4.3.3. Узкоспектральная колоноскопия	67
2.4.4. Особенности формирования заключения колоноскопии, основанного на визуальной оценке выявленных плоских эпителиальных новообразований толстой кишки	69
2.5. Способы получения образцов ткани плоских эпителиальных образований толстой кишки для морфологического исследования	70

2.5.1.	Щипцовая биопсия	71
2.5.2.	Недиатермическая эксцизия – удаление «холодной» петлём	72
2.5.3.	Диатермическая электроэксцизия	73
2.5.4.	Диссекция в подслизистом слое	77
2.6.	Статистическая обработка данных	78
ГЛАВА III	РАЗРАБОТКА, ВЕРИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ СЕМИОТИКИ ПЛОСКИХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ.....	80
3.1.	Дизайн 1-го этапа исследования	80
3.2.	Результаты диагностики плоских эпителиальных новообразований толстой кишки путем колоноскопии с осмотром «в белом свете»	83
3.2.1.	Эндоскопическая диагностика ПЭН гиперпластического типа	86
3.2.2.	Эндоскопическая диагностика ПЭН зубчатого типа.....	98
3.2.3.	Эндоскопическая диагностика ПЭН аденоматозного типа....	109
3.2.3.1.	Принципы отнесения ПЭН к доброкачественным (на модели неоплазий аденоматозного типа)	109
3.2.3.2.	Принципы отнесения ПЭН к малигнизированным (на модели неоплазий аденоматозного типа).....	116
3.3.	Резюме	121
ГЛАВА IV	ВОЗМОЖНОСТИ «СТАНДАРТНОЙ» ЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПЛОСКИХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ.....	124
4.1.	Дизайн 2-го этапа исследования	124
4.2.	Результаты эндоскопической диагностики, основанной на разработанной семиотике ПЭН толстой кишки	127
4.2.1.	Уточняющая диагностика ПЭН толстой кишки при стандартной колоноскопии с осмотром в «белом свете»	129

4.2.2. Уточняющая диагностика ПЭН толстой кишки при колоноскопии экспертного уровня	143
4.2.3. Уточняющая диагностика ПЭН толстой кишки: роль и место щипцовой биопсии, эндоскопического и хирургического удаления неоплазий	148
4.3. Особенности локализации в толстой кишке ПЭН разного морфологического строения	166
4.4. Возможности прогнозирования вероятной морфоструктуры ПЭН толстой кишки по данным стандартной колоноскопии...	168
4.5. Возможности распознавания характера, оценки локальной распространенности ПЭН толстой кишки, выбора тактики лечения по данным стандартной колоноскопии	173
4.6. Эффективность разработанной эндоскопической семиотики в уточняющей диагностике ПЭН толстой кишки	177
4.7. Резюме	196
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	201
ВЫВОДЫ	207
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	211
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	213

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- КРР – колоректальный рак
- НИР – научно-исследовательская работа
- ОШ – отношение шансов (статистич. термин, относящийся к методу логистической регрессии)
- ПЭН – плоское эпителиальное новообразование
- РЛУ – регионарные лимфатические узлы
- СОТК – слизистая оболочка толстой кишки
- ЩБ – щипцовая биопсия
- EMR – (endoscopic mucosal resection), эндоскопическая резекция слизистой оболочки
- ESD – (endoscopic submucosal dissection), эндоскопическая диссекция в подслизистом слое
- FISE – (Fujinon Intelligent Color Enhancement) технология эндоскопического осмотра в узком спектре света (FUJIFILM, Япония)
- HD+ – (high definition), изображение высокой четкости
- HP – (hyperplastic polyp), гиперпластический полип
- i-Scan – технология эндоскопического осмотра в узком спектре света (PENTAX, Япония)
- LST – (laterally spreading tumors), латерально распространяющаяся опухоль
- MSI – (microsatellite instability), микросателлитная нестабильность
- NBI – (narrow band imaging) технология эндоскопического осмотра в узком спектре света (OLYMPUS, Япония)
- NICE – (NBI International Colorectal Endoscopic – Classification is based on narrow-band images of colon polyps), Международная классификация полипов толстой кишки, основанная на NBI-технологии
- SSA – (sessile serrated adenoma) сидячая зубчатая аденома
- TSA – (traditional serrated adenoma), традиционная зубчатая аденома
- WLE – (white light endoscopy), осмотр в белом свете
- ZOOM – осмотр в условиях оптического увеличения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Колоноскопия является «золотым стандартом» и, в то же время, важнейшим компонентом комплексной диагностики предраковых состояний и новообразований толстой кишки. В своей диагностической ипостаси колоноскопия применяется и для контроля качества лечения и для проведения динамического наблюдения у таких пациентов с целью выявления новых опухолей, продолженного роста или рецидива ранее удаленных новообразований толстой кишки различного морфологического строения.

В настоящее время во многом решены задачи эндоскопической диагностики крупных новообразований толстой кишки, таких как: доброкачественные и малигнизированные ворсинчатые опухоли, развитый рак, лимфомы и др. Все более часто выполняются «качественная» и «скрининговая» колоноскопия, целью которых является выявление аденом и клинически не манифестированных форм раннего рака толстой кишки. Речь идет, частности, о новообразованиях, имеющих уплощенную или плоскую форму, которые, при рутинном эндоскопическом исследовании в белом свете (WLE), трудно различить на фоне неизменной окружающей слизистой оболочки.

Современные видеоэндоскопы основаны на технологиях телевидения высокой четкости изображения (HD+), укомплектованы целым арсеналом технологических и технических решений: узким спектром света (NBI, i-Scan), оптическим и электронным увеличением (ZOOM, близкий или двойной фокус) и др. Эти функции позволяют расширить возможности видеокколоноскопии, помогая врачам-эндоскопистам решать все более сложные диагностические задачи, достигая получения результатов, сопоставимых с морфологическим исследованием биопсийного материала, полученного из обнаруженных патологических очагов. В процессе эндоскопического исследования, на основании исключительно визуальной оценки, появилась возможность в выявленных плоских эпителиальных новообразованиях определять отсутствие

или наличие предраковых изменений, признаков их злокачественности, констатировать факт наличия инвазивного роста и вполне достоверно оценивать вероятную его глубину.

Технологическим разработкам конструкторов видеоэндоскопического оборудования, направленным на улучшение визуальной диагностики, способствовало совершенствование способов эндоскопического удаления новообразований толстой кишки. Наравне с методикой одномоментной или пофрагментарной эндоскопической мукозэктомии стало все более широко применяться удаление образований методом диссекции в подслизистом слое, способствующим единоклочному удалению через колоноскоп как доброкачественных, так и озлокачествленных новообразований. Безусловно, оправданность такого выбора, так же, как и успешность технического выполнения подобных вмешательств, и «онкологический» прогноз последних, всецело зависят от точности предпринятой диагностики (в данном случае основанной исключительно на визуальных данных) и от степени доверия клиницистов такому диагностическому результату.

В основу принятия решения о тактике клинического ведения больных с плоскими и уплощенными эпителиальными новообразованиями толстой кишки, прежде всего, должна быть положена наша осведомленность об их морфологическом строении, локализации и распространенности.

По морфологическому строению плоские эпителиальные образования толстой кишки могут быть: гиперпластическими, с очень низким злокачественным потенциалом или, практически, никогда не озлокачествляющимися (Агапов М.Ю. с соавт, 2013; Rex D. et al., 2012); зубчатыми, частота тяжелой дисплазии в которых составляет от 4 до 37% (Longacre T.A., Fenoglio-Preiser C.M., 1990; Morita T. et al., 2001; Rubio C.A. et al., 2002; Buda A. et al., 2012; Rosty C. et al., 2013); и аденоматозными, имеющими частоту встречаемости дисплазии тяжелой степени или участков аденокарциномы в 8-12% случаев (Song S.Y. et al., 2007).

Столь различающийся потенциал к злокачественной трансформации гиперпластических полипов по сравнению с зубчатыми и аденоматозными образованиями диктует необходимость применения различных вариантов тактики клинического ведения: пациенты с гиперпластическими полипами подлежат динамическому наблюдению, а иные – эндоскопическому или хирургическому удалению обнаруженных новообразований (Веселов В.В. с соавт, 2015).

Следует отметить, что гиперпластические и зубчатые образования сложно отличить как по морфологической структуре, так и по эндоскопической картине (Харлова О.А. с соавт, 2016). Не вызывает сомнений, что правильность выбора адекватной лечебной тактики зависит, в первую очередь, от точности визуальной дифференциальной диагностики этих образований, определения в плоских неопластических эпителиальных новообразованиях признаков наличия тяжелой дисплазии и опухолевой инвазии, от правильной оценки реальной ее глубины. Поэтому, в целях применения обоснованной с онкологических позиций тактики, необходимо располагать надежными дифференциально-диагностическими критериями, позволяющими различать между собой схожие по визуальному восприятию, но существенно различающиеся по своему морфологическому строению плоские неоплазии толстой кишки. Это позволит: а) исключить необоснованное эндоскопическое удаление не обладающих злокачественным потенциалом плоских гиперпластических полипов; б) обеспечить гарантированное удаление «сидячих» зубчатых образований, схожих с плоскими гиперпластическими полипами, но обладающих, в отличие от последних, значительным злокачественным потенциалом; в) избирать адекватные способы лечения (мукозэктомия, диссекция в подслизистом слое, хирургическое вмешательство) пациентов с плоскими эпителиальными неоплазиями толстой кишки, характеризующимися начальными явлениями малигнизации, равно как и инвазией различной глубины в толщу кишечной стенки.

Для идентификации плоских и уплощенных неоплазий толстой кишки в настоящее время используются: хромоколоноскопия, исследование в узком спектре света, в условиях оптического увеличения или с применением функции «близкого фокуса»,

В нашей стране видеокколоноскопы экспертного уровня, оснащенные функциями осмотра в узком спектре света, оптического и электронного увеличения, близкого или двойного фокуса, имеются лишь в небольшом числе медицинских учреждений (Веселов А.В. с соавт, 2015). Следовательно, в обозримом будущем, в подавляющем большинстве наших эндоскопических подразделений, не оснащенных такими высококачественными приборами, визуальная диагностика будет осуществляться, в лучшем случае, видеокколоноскопами «среднего» уровня.

Видеокколоноскопы «среднего» уровня дают возможность выполнять так называемую "стандартную" колоноскопию, то есть детальный осмотр, но только в белом свете и без применения уточняющих эндоскопических технологий. Нам необходимо учитывать реальные условия, в которых работает большинство отечественных врачей-эндоскопистов, ограниченных в применении самой совершенной видеоэндоскопической техники. Учитывать, но не оставлять попыток достижения экспертного уровня оценок вероятной морфологической принадлежности плоских новообразований при WLE-колоноскопии, выполняемой с помощью обычной видеоэндоскопической техники, и, возможно, дополненной рутинной хромокопией (без выполнения эндоскопической щипцовой биопсии). Выполнить это возможно только при выявлении неких визуальных признаков или их сочетаний, достоверно идентифицирующих плоские эпителиальные новообразования того или иного морфологического строения. Критерием достоверности полученных подобным образом опытных данных могут стать результаты «дублирующего» (по отношению к ранее выполненной и должным образом документированной рутинной колоноскопии) исследования с применением современного спектра визуализирующих технологий, а также результаты морфологического

исследования изученных подобным «эндоскопическим дублем» и в последующем полностью удаленных плоских эпителиальных новообразований.

Цель настоящего исследования: улучшение результатов эндоскопической диагностики плоских эпителиальных новообразований толстой кишки для оптимизации тактики клинического ведения пациентов.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Уточнить эндоскопическую семиотику плоских эпителиальных новообразований толстой кишки гиперпластического строения, установить частоту их встречаемости и оценить диагностическую значимость характерных визуальных признаков, обнаруживаемых при «стандартной» колоноскопии.

2. Уточнить эндоскопическую семиотику плоских эпителиальных новообразований толстой кишки зубчатого строения, установить частоту их встречаемости и оценить диагностическую значимость характерных визуальных признаков, обнаруживаемых при «стандартной» колоноскопии.

3. Уточнить эндоскопическую семиотику плоских эпителиальных новообразований толстой кишки аденоматозного строения, установить частоту их встречаемости и оценить диагностическую значимость характерных визуальных признаков, обнаруживаемых при «стандартной» колоноскопии.

4. Уточнить эндоскопическую семиотику малигнизированных плоских эпителиальных новообразований толстой кишки, оценить диагностическую значимость характерных признаков, обнаруживаемых при «стандартной» колоноскопии и возможность визуально идентифицировать их морфологический тип, характер и локальную распространенность.

5. Сравнить результаты «эталонной» морфологической идентификации по операционному материалу удаленных плоских эпителиальных новообразований толстой кишки с диагностическими результатами «стандартной» колоноскопии (с осмотром в белом свете) и колоноскопии экспертного уровня (с применением современных визуализирующих технологий).

6. Выработать принципы дифференцированного выбора тактики клинического ведения пациентов с плоскими эпителиальными

новообразованиями толстой кишки различного типа, характера и локальной распространенности, основанные на диагностических результатах «стандартной» колоноскопии с осмотром в белом свете.

Объект исследования – пациенты с неполипозными эпителиальными новообразованиями толстой кишки различного типа, характера и местной распространенности, выявленными при диагностической колоноскопии в ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Предмет исследования – поиск доступных для визуального обнаружения при колоноскопии с осмотром в белом свете характерных для каждого типа плоских эпителиальных неоплазий толстой кишки разного строения, характера и локальной распространенности признаков, позволяющих различать такие образования между собой и, в этой связи, способствовать выбору рациональной тактики клинического ведения пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что диагностическая колоноскопия, выполняемая на оборудовании «экспертного» класса и не сопровождающаяся щипцовой биопсией, позволяет на основании исключительно визуальной оценки достоверно (с общей точностью 98,2%) различать разного типа ПЭН толстой кишки между собой, прогнозировать наличие в них признаков злокачественности, вероятную глубину инвазивного роста, достигая уровня качества диагностических результатов, получаемых при морфологическом исследовании удаленных ПЭН толстой кишки.

2. Доказано, что «стандартная» колоноскопия, выполняемая специалистом, применяющим разработанную семиотику ПЭН толстой кишки на эндоскопическом оборудовании «среднего» класса, не уступает по показателям диагностической эффективности колоноскопии «экспертного» уровня, позволяя с точностью 97,6% различать неоплазии разного строения между собой, оценивать их характер, наличие и глубину инвазивного роста исключительно по визуальной картине, обоснованно избирать адекватный вариант тактики клинического ведения больных (динамическое наблюдение,

эндоскопическое удаление, хирургическое вмешательство).

3. Выявлено, что технологический уровень электронного эндоскопического оборудования, статистически незначимо ($p > 0,05$) влияет на эффективность уточняющей диагностики ПЭН толстой кишки, а применение электронного оборудования «среднего» класса достоверно не ухудшает диагностические результаты в сравнении с таковыми при применении эндоскопов «экспертного» класса, и представляется экономически оправданным.

Научная новизна

Впервые, на большом клиническом материале, показана возможность дифференциальной диагностики плоских и уплощенных новообразований толстой кишки различной морфологической структуры при их рутинном осмотре в белом свете с использованием эндоскопического электронного оборудования среднего (неэкспертного) класса.

Уточнение в ходе колоноскопии с осмотром в белом свете (равно как и с осмотром в условиях применения уточняющих технологий) представлений об эндоскопической семиотике плоских эпителиальных новообразований толстой кишки, позволяет на дооперационном этапе визуально распознавать их между собой и выделять из их числа: а) гиперпластические (не несущие в себе злокачественного потенциала) и подлежащие динамическому наблюдению, б) зубчатые и аденоматозные, подлежащие удалению тем или иным (эндоскопическим / хирургическим) способом, с обоснованием рационального выбора последнего.

Раскрытые настоящим исследованием реальные диагностические возможности эндоскопического оборудования неэкспертного уровня (т.е., не обладающего свойственными эндоскопическим системам экспертного класса технологическими преимуществами, существенно увеличивающими стоимость оборудования и его эксплуатации) оказались сопоставимыми с таковыми при использовании оборудования экспертного уровня. Показано, что:

а) исключительно визуальная оценка выявленных неоплазий при

эндоскопическом осмотре в белом свете позволяет достоверно дифференцировать плоские гиперпластические полипы от плоских зубчатых и аденоматозных, а плоские зубчатые и аденоматозные неоплазии – различать между собой;

б) идентификация плоских эпителиальных новообразований толстой кишки на основании исключительно визуальных данных при колоноскопии с осмотром в белом свете позволяет выявлять и обоснованно удалять опухоли, обладающие канцерогенным (в т.ч. реализованным) потенциалом, либо для предотвращения их малигнизации, либо для лечения пациентов с малигнизированными зубчатыми или аденоматозными новообразованиями;

в) обоснованное исключение идентифицированных таким образом и не обладающих злокачественным потенциалом, к тому же составляющих большинство в структуре эпителиальных образований толстой кишки гиперпластических полипов из числа плоских эпителиальных неоплазий, подлежащих удалению, позволит существенно уменьшить количество выполняемых в этой связи эндоскопических и хирургических операций.

Степень разработанности проблемы

В настоящее время приоритетная роль в диагностике плоских, в том числе и зубчатых, новообразований толстой кишки отведена видеоколоноскопии с высокой разрешающей способностью. Она позволяет выявлять изменения слизистой оболочки при рутинном осмотре в белом свете, а затем оценивать их, уточняя структуру, характер и локальную распространенность в режимах увеличения изображения, осмотра в узком спектре света (NBI, i-scan), близкого фокуса и хромоэндоскопии. Считается, что такая поэтапная методика, позволяющая выявить образование, детально изучить микроархитектонику эпителиальной поверхности и оценить сосудистый рисунок – единственная защита от гипердиагностики, от невыявления новообразований и от необоснованного лечения (Никишаев В.И., с соавт, 2012).

Оценка микроархитектоники новообразования для прогнозирования наиболее вероятного его гистологического строения производится либо с использованием классификации «pit pattern» (Kudo S., Lambert R., Allen J.I., 2008), либо классификации NICE (NBI International Colorectal Endoscopic Classification, Hayashi N. et al., 2013). Выявление II типа ямочного рисунка по классификации "pit pattern" или I типа по NICE-классификации подтверждает наличие гиперпластических полипов в 70% и в 95% случаев, соответственно. Однако, эти классификации не позволяют отличать обладающие злокачественным потенциалом (и поэтому подлежащие удалению) зубчатые образования от гиперпластических (неопухолевых), не подлежащих удалению, но трудноотличимых по макроскопическим характеристикам от зубчатых.

Поэтому, дальнейшее изучение эндоскопической семиотики зубчатых новообразований толстой кишки должно улучшить результаты их уточняющей диагностики.

Считается, что для дифференциальной диагностики гиперпластических и аденоматозных полипов от зубчатых новообразований лучше всего выполнить диагностическую биопсию с получением адекватного количества материала для последующего гистологического исследования (Никишаев В.И., с соавт., 2012). Но, во-первых, эффективность такой методики составляет не более 40-45%, во-вторых, биопсия ухудшает условия для последующего эндоскопического удаления плоских новообразований методом мукозэктомии, так как вызывает развитие фиброза подслизистого слоя кишечной стенки (Веселов В.В. с соавт., 2015). Реальный практический опыт свидетельствует о том, что при попытках малоинвазивного эндоскопического удаления плоских эпителиальных неоплазий толстой кишки, подвергшихся ранее щипцовой биопсии, из-за развившегося фиброза подслизистого слоя чаще возникают осложнения и побочные эффекты (кровотечения, перфорации кишечной стенки). Из-за невозможности завершения по этой же причине начатого эндоскопического вмешательства возможна его вынужденная конверсия в трансабдоминальную операцию. Поэтому, для снижения операционного риска эндоскопического

вмешательства, предупреждения возможных осложнений, побочных эффектов и конверсии, объективную идентификацию плоских новообразований путем морфологического исследования лучше проводить после их полного удаления через колоноскоп, не предвзято такое удаление выполнением неэффективной щипцовой биопсии. Щипцовую биопсию следует выполнять для оптимизации выбора адекватной тактики клинического ведения пациентов только в тех случаях, когда по ряду визуальных признаков и иных объективных обстоятельств, эндоскопическое удаление расценивается как нецелесообразное, невозможное или невыполнимое. Подобная тактика уже хорошо себя зарекомендовала в ряде развитых стран мира, однако в отечественной клинической практике и в отечественной специальной литературе подобный исследовательский опыт и соответствующие публикации отсутствуют, щипцовая биопсия плоских эпителиальных образований традиционно (и, на наш взгляд, совершенно неоправданно) выполняется перед решением вопроса о выборе рациональной тактики. В этой связи оправданно проведение научных исследований, направленных на изучение возможности получения диагностического результата колоноскопии, максимально приближающегося к результатам морфологической идентификации у пациентов с неполипозными эпителиальными образованиями толстой кишки без выполнения щипцовой биопсии.

До настоящего времени не были разработаны клинические рекомендации по рациональному клиническому «ведению» пациентов с зубчатыми неоплазиями, достоверно не определены «естественные» пути развития данного заболевания при отсутствии хирургического вмешательства (длительное наблюдение). Мы полагаем, что результаты настоящего научного исследования впервые позволяют утверждать о возможности достоверной идентификации таких образований и предоставляют возможность выбора рациональной клинической тактики (удаление неоплазий или динамическое наблюдение) исключительно на основании характерных особенностей их визуальной картины.

Таким образом, планируемое детальное изучение эндоскопической семиотики плоских эпителиальных новообразований толстой кишки, как при рутинном осмотре в белом свете (прежде всего), так и с применением современных эндоскопических технологий уточняющей диагностики, может стать решением актуальной проблемы колопроктологии. Это необходимо для:

- повышения качества уточняющей диагностики плоских эпителиальных образований толстой кишки различного морфологического строения (гиперпластических, зубчатых, аденоматозных), различного характера (неопухолевый, доброкачественный, предраковый, злокачественный) и локальной распространенности (неинвазивный рост, поверхностная или глубокая подслизистая инвазия), основанной на их исключительно визуальной эндоскопической оценке;

- обоснованного выделения зубчатых неоплазий из группы гиперпластических образований с целью адекватного выбора оправданной с онкологических позиций тактики клинического ведения пациентов (динамическое наблюдение, эндоскопическая полипэктомия или хирургическое вмешательство);

- выбора (исключительно путем визуальной оценки) подлежащих удалению плоских новообразований толстой кишки,

- избрания (исключительно путем визуальной оценки новообразований) адекватного (эндоскопический / хирургический) способа удаления последних, что позволит существенно ограничить количество неоправданно выполняемых операций по удалению без злокачественного потенциала «несимптомных» образований гиперпластического строения, составляющих, к тому же, большинство в структуре эпителиальных неоплазий толстой кишки.

- раскрытия возможностей и реального диагностического потенциала колоноскопии с осмотром в белом свете, выполняемой на оборудовании среднего (не экспертного) класса в уточняющей неинвазивной диагностике и выборе оптимальной тактики клинического ведения пациентов с плоскими эпителиальными неоплазиями толстой кишки.

Практическая значимость исследования

Накопленный нами практический опыт свидетельствует о том, что в условиях различной оснащенности и технологической вооруженности эндоскопических подразделений ЛПУ страны решающее значение для повышения качества диагностики плоских эпителиальных новообразований толстой кишки имеет не только и не столько «суперсовременное» оборудование и новейшие технологии, сколько, и прежде всего, знания и умения эндоскопистов, получающих в реальных условиях на эндоскопическом оборудовании «среднего» класса сопоставимый диагностический результат.

Применение разработанной в ходе представленного исследования семиотики плоских эпителиальных новообразований толстой кишки позволит врачам-эндоскопистам правильно интерпретировать и дифференцировать выявленные признаки ПЭН при рутинной и экспертной колоноскопии, прогнозируя на основании визуальной оценки морфологическую структуру, отсутствие или наличие тяжелой дисплазии эпителия, а в малигнизированных образованиях – наличие / отсутствие поверхностной или глубокой опухолевой инвазии. Использование результатов исследования, с разработкой дифференцированного подхода к лечению пациентов с выявленными ПЭН, валидация полученных данных в ходе проведенного двухэтапного анализа, привела к разработке алгоритма ведения и лечения больных с различными ПЭН только на основании визуальных признаков.

Комитетом по этике научных исследований одобрено проведение диссертационного исследования - протокол № 2 от «09» февраля 2016 года.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты данной работы внедрены и применяются при оказании амбулаторной или стационарной диагностической и лечебной помощи пациентам с различными плоскими новообразованиями толстой кишки в отделении эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н.Рыжих» МЗ РФ, в отделении эндоскопии Городской клинической больницы имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения

города Москвы. Материалы исследования включены в учебные программы подготовки врачей-эндоскопистов и колопроктологов кафедр эндоскопии и колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Апробация работы и публикации

Диссертационная работа апробирована 1 июня 2018 года на совместном заседании кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, отделения эндоскопии ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ, отделения эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Результаты работы опубликованы в сборниках и журналах, **в т.ч. в рекомендуемых ВАК при Минобрнауки РФ** для опубликования материалов диссертационных работ:

1. Веселов Вл.В. Зубчатые аденомы толстой кишки, эндоскопическая диагностика и лечение / Веселов В.В., Майновская О.А., Меркулова Е.С., Веселов Вл.В. // Сборник материалов конференции «Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей». – Санкт-Петербург. – 2015. – С. 239-240.

2. Веселов Вл.В. Колоноскопия в диагностике и лечении зубчатых аденом толстой кишки. // VI Конференция молодых ученых РМАПО с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации». Материалы конференции. Москва. – 2015. – С. 74-78.

3. Веселов Вл.В. Опыт применения препаратов полиэтиленгликоля для подготовки к эндоскопическим исследованиям и вмешательствам / Мтвралашвили Д.А., Веселов В.В., Галяев А.В., Веселов Вл.В. // **Лечебное дело. – № 3. – 2016. – С. 85-90.**

4. Веселов Вл.В. Зубчатые аденомы толстой кишки: диагностика и лечение /Веселов В.В., Майновская О.А., Меркулова Е.С. // **Доказательная гастроэнтерология. – № 4 (5). – 2016. – С. 3-14.**

5. Веселов Вл.В. Зубчатые образования толстой кишки // **Доказательная гастроэнтерология. – № 4 (5). – 2016. – С. 27-35.**

6. Веселов Вл.В. Эндоскопическая семиотика, диагностика и выбор способов лечения плоских эпителиальных новообразований толстой кишки / Веселов В.В., Нечипай А.М., Майновская О.А., Веселов Вл.В. // **Доказательная гастроэнтерология.** – № 1 (6). – 2017. – С. 31-46.

7. Веселов Вл.В. Оптимизация диеты при подготовке к колоноскопии путем применения энтерального питания. /Галяев А.В., Мтвралашвили Д.А., Ликутов А.А., Веселов Вл.В. // Сборник материалов VIII Научно-практической конференции «Возможности эндоскопии в практике гастроэнтеролога, хирурга, онколога, педиатра». Санкт-Петербург. – 2017. – С. 243-244.

Основные материалы диссертации были доложены на:

1. Конференции с международным участием «Современные проблемы колопроктологии», г. Самара, 24 апреля 2015 г.,

2. Всероссийском съезде колопроктологов «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациента», г. Астрахань, 25-27 августа 2016 г.,

3. Научно-образовательной междисциплинарной конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии и эндоскопии», г. Ростов-на-Дону, 7 апреля 2016 г.,

4. XX Российском онкологическом конгрессе, Москва 15 ноября, 2016 г.,

5. Межрегиональной научно-практической конференции «Альянс колопроктологов и гастроэнтерологов в лечении ВЗК», г. Воронеж, 14 декабря 2016 г.,

6. VI Межрегиональной научно-практической конференции «Колоноскопия. Скрининг, диагностика и лечение новообразований толстой кишки», г. Чебоксары, 16 декабря 2016 г.

7. VIII Научно-практической конференции «Возможности эндоскопии в практике гастроэнтеролога, хирурга, онколога, педиатра», г. Санкт-Петербург, 30-31 марта 2017 г.,

8. XIX Российско-Японском симпозиуме «Эндоскопия в диагностике и лечении раннего рака ЖКТ и панкреато-билиарная эндоскопия», г. Санкт-Петербург 1 апреля 2017 г.,

9. Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 120-летию А.Н.Рыжих, г. Воронеж, 26-28 октября 2017 г.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности:

Область диссертационного исследования включает изучение возможностей и практическое применение эндоскопического исследования (колоноскопии) с целью улучшения результатов диагностики и хирургического лечения ПЭН толстой кишки и соответствует: п. 2 (разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний) и п. 4 (экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику) Паспорта специальности 14.01.17 – Хирургия.

Личный вклад автора:

Автором проведен критический анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи диссертации. Лично автором в отделении эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России проведен отбор и включение в проспективное исследование пациентов с плоскими эпителиальными новообразованиями толстой кишки. В части клинических наблюдений автором были выполнены диагностические исследования в режимах стандартной колоноскопии с осмотром в белом свете и колоноскопии экспертного уровня с осмотром в условиях применения современных визуализирующих технологий. Проведен статистический анализ результатов, подготовлены публикации по выполненной работе, сформулированы основные положения и выводы, практические рекомендации.

Структура и объем диссертации: диссертация изложена на 234 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав результатов исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций, указателя литературы.

Работа иллюстрирована 21 рисунком и 44 таблицами. Указатель литературы содержит 174 источника, из которых 50 отечественных и 124 иностранных авторов.

ГЛАВА I

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ ПЛОСКИХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
ТОЛСТОЙ КИШКИ (обзор литературы)

Рак толстой кишки занимает одно из первых мест в структуре онкологических заболеваний населения как в зарубежных странах [72; 168], так и в Российской Федерации [21; 24; 42], а основными его предикторами являются плоские эпителиальные новообразования [66; 137].

До 70-х годов прошлого века среди плоских эпителиальных неоплазий толстой кишки различали два типа образований – гиперпластические и аденоматозные [32].

К гиперпластическим полипам отношение было двойственным, и это отношение распространялось и на оценку злокачественного потенциала, и на тактику клинического ведения пациентов: «...роль гиперпластических полипов (НР) в колоректальном канцерогенезе расценивалась неоднозначно. Представления о неопластическом потенциале НР были весьма противоречивыми, а в литературе имелись лишь единичные сообщения об отдельных случаях развития КРР на фоне гиперпластического полипоза ...» [34]. В подавляющем большинстве гиперпластических полипов типичного строения диспластические изменения эпителия отсутствуют и по этой причине пациенты с «несимптомными» гиперпластическими полипами слизистой толстой кишки подлежали динамическому наблюдению [1; 51; 118].

Аденоматозные полипы характеризуются особым свойством, отличающим их от большинства гиперпластических полипов и, безусловно, определяющим их предраковый характер: наличием эпителиальной дисплазии [78; 155]. Такие новообразования представляют собой истинные неоплазии, обладают высоким потенциалом к злокачественной трансформации и подлежат удалению с целью предупреждения развития рака [1; 26; 36; 109; 149].

Ситуация изменилась после того, как среди гиперпластических стали выделять "зубчатые" образования, трудноразличимые от них и по морфологической и по визуальной эндоскопической картине, которые, в отличие от типичных гиперпластических полипов, обладали высоким злокачественным потенциалом [55, 161]. Сложность выбора адекватной тактики клинического ведения таких пациентов заключалась в том, что затруднения эндоскопической и морфологической идентификации столь схожих образований способствовали либо необоснованному иссечению гиперпластических полипов, ошибочно расцененных как «зубчатые», либо оставлению подлежащих удалению «зубчатых» неоплазий, ошибочно расцененных как гиперпластические образования.

Так называемая «зубчатая аденома» была впервые описана в 1970 году H.Goldman, S.Ming и D.F.Nickock на клиническом примере описания заболевания 42-летнего мужчины, у которого было выявлено большое количество зубчатых образований размером от 0,6 до 1,6 см [74]. Особый интерес вызвало наблюдение случаев аденоматозной трансформации полипов, поскольку возможность подобных превращений в то время считалась спорной. Длительное время зубчатые полипы относились к неопухолевым заболеваниям, несмотря на то, что в ряде сообщений приводились факты развития из них аденокарциномы. В последующем, данная проблема привлекала к себе все большее внимание из-за роста числа наблюдений и тематических публикаций.

В 1983г. J.R. Jass выдвинул теорию о взаимосвязи гиперпластических полипов и колоректального рака [102], предложив еще одну модель колоректального канцерогенеза – «гиперплазия–карцинома», в дополнение к ранее существовавшей концепции развития рака из аденоматозных новообразований («аденома-карцинома») [103].

Ряд работ, опубликованных в 1990-е годы, положил начало современным представлениям о зубчатых образованиях, характеризующихся особой и присущей только им морфологической структурой и молекулярными основами, обладающими высоким потенциалом к злокачественной трансформации.

Название «зубчатые аденомы», присвоенное таким неоплазиям, было обусловлено своеобразной «зубчатой» выстилкой железистых крипт слизистой оболочки толстой кишки, сочетающейся с диспластическими изменениями эпителия желез [130].

К настоящему времени клинические исследования, посвященные зубчатым образованиям, в большинстве своем ретроспективные, а потому не позволяют выделить достоверные факторы риска развития в них рака, а также выработать четкие критерии состоявшегося факта их малигнизации. Несмотря на то, что зубчатые новообразования описаны более четырех десятилетий назад, они продолжают оставаться одним из самых малоизученных и недостаточно точно идентифицируемых видов кишечных полипов. Вышеизложенное подтверждается фенотипическим разнообразием зубчатых полипов, породившим дополнительные сомнения в «самостоятельности» зубчатой аденомы как нозологической единицы. Ряд исследователей считает, что зубчатый полипоз представляет собой группу заболеваний, а не отдельную нозологическую единицу, что может быть, как признаком действительного выхода диагноза «зубчатая аденома» за эти рамки, так и следствием недостаточной разработки данной проблемы [158].

К факторам, определяющим риск развития как зубчатых, так и аденоматозных образований толстой кишки, исследователи относят: курение, употребление алкоголя, высокий индекс массы тела, алиментарный дефицит фолиевой кислоты. Курение является значимым фактором риска развития полипов, у курящих выше относительно прочих риск развития аденом и зубчатых полипов. В то же время, взаимосвязь между курением и злокачественными новообразованиями прямой кишки менее значима: феномен «парадокс-курение» («the smoking paradox») [134, 108]. «Парадокс-курение» заключается в том, что выявлена тенденция к задержке малигнизации зубчатых аденом: у курящих пациенток средний возраст для начала развития рака составил 63 года, у некурящих – 50 лет [161].

По данным разных авторов частота встречаемости зубчатых образований в популяции колеблется от 0,6% до 1,8% [6; 13; 22; 46]. Достаточно сложно оценить истинную частоту встречаемости этих новообразований, что связано с объективными трудностями дифференциальной диагностики схожих с ними гиперпластических полипов как при эндоскопическом, так и при морфологическом исследовании [6; 7; 8; 18; 53]. В зубчатых образованиях частота встречаемости дисплазии тяжелой степени или фокусов интраэпителиальной неоплазии колеблется от 4 до 37% [130; 135; 148]. Такой разброс в оценках злокачественного потенциала зубчатых образований разными исследователями является показателем их недостаточной изученности, и свидетельством неоднозначной трактовки врачами-эндоскопистами и патоморфологами обнаруженных образований как относящихся, либо как не относящихся к зубчатым образованиям.

В большинстве своем (66%) зубчатые образования имеют небольшие размеры (от 0,2 до 0,6 см), встречаются на всем протяжении толстой кишки, но преимущественно (до 37%) - в правых ее отделах [96, 125]. Причем, прослеживается зависимость их морфологического строения от особенностей расположения: образования, расположенные в проксимальных отделах толстой кишки, имеют более широкие крипты и более выраженную зубчатость в базальном сегменте последних, чем те опухоли, что расположены в дистальных ее отделах [52]. Еще одной характерной особенностью, отличающей зубчатые образования, от спорадических полипов, является их многочисленность [100].

В зарубежной литературе нам не удалось найти четких диагностических критериев зубчатого аденоматоза толстой кишки. Это связано с различиями морфологического строения, расположения, численности образований, а также с недостаточной изученностью самого понятия «зубчатого аденоматоза» как самостоятельной нозологической единицы. По оценкам публикаций за 2010-2012 г.г. [87; 143], клинические исследования в этом направлении проводятся достаточно активно, но однозначных выводов о результатах изучения данной проблемы пока что не получено. Так же обстоит дело и с систематизацией

представлений о рациональной классификации зубчатых образований. Наиболее часто зубчатые образования подразделяют на диспластические (dysplastic) и недиспластические (nondysplastic), чем характеризуются различия потенциала их злокачественной трансформации [3; 158; 161; 171].

К настоящему времени описаны три типа зубчатых образований: «сидячая» зубчатая аденома (sessile serrated adenoma, SSA), классическая зубчатая аденома (traditional serrated adenoma, TSA) и смешанный тип полипа (mixed polyp). Эти три типа зубчатых неоплазий обладают тонкими архитектурными различиями, но, в то же время, в одинаковой степени выраженным канцерогенным потенциалом [130].

Впервые «сидячая» зубчатая аденома (SSA) как самостоятельная нозологическая единица была представлена E.Torlakovic с соавторами в 2003 г. [167]. SSA признана в качестве прекурсора дисплазии в развитии аденокарциномы [75] и считается самым агрессивным и самым распространенным типом среди всех зубчатых образований толстой кишки. По эндоскопической картине «сидячая» зубчатая аденома, как правило, «бледное» образование, «опирающееся» на складки слизистой оболочки. SSA чаще встречается в проксимальных отделах толстой кишки и достигает более крупных размеров, чем другие зубчатые образования [3; 13; 22; 34; 80].

Классическая (традиционная) зубчатая аденома – TSA – может нести в себе как низкий, так и высокий потенциал развития эпителиальной дисплазии. TSA встречается достаточно редко и составляет менее 1% от числа всех полипов [80]. Она, как правило, имеет ножку, располагается преимущественно в левых отделах толстой кишки, что легко определяется во время колоноскопии; по внешнему виду TSA напоминает аденоматозный полип [80, 167].

Зубчатые образования смешанного типа представляют собой комбинацию гиперпластического полипа с полиповидным образованием, обладающим зубчатой архитектоникой. Эти образования формируются, как правило, в

правых отделах толстой кишки, имеют небольшие размеры, внешне напоминают обычные аденомы [53; 61; 135].

Ряд авторов указывает, что зубчатые образования чаще встречаются у мужчин, чем у женщин (примерное соотношение – 2:1), а средний возраст к моменту установления диагноза составляет 60–65 лет [148]. Другими авторами указывается гораздо более широкий возрастной диапазон начала заболевания: от 11 до 83 лет [114, 129]. Возраст пациентов к моменту диагностики зубчатых полипов ассоциируют с возрастом манифестации клинической симптоматики, основные проявления которой – кишечные кровотечения, изменения в характере дефекации, абдоминальные боли. Крупными исследованиями, проведенными в Нидерландах, установлено, что риск развития зубчатого полипоза для родственников первой степени родства выше в 5 раз, чем в среднем в популяции [61]. Некоторые исследования показывают, что зубчатый полипоз более характерен для популяции северо-западных европейцев. Это подтверждает исследование, проведенное в Новой Зеландии, в котором все диагностированные 24 случая зубчатых образований наблюдались исключительно у пациентов европейского происхождения [90]. Остается открытым вопрос о необходимой периодичности контрольных обследований родственников пациентов с зубчатыми образованиями [51].

В исследовании Т. Morita с соавт. полиповидные формы зубчатых аденом, близкие по внешнему виду к незубчатому полипу, чаще встречались в дистальных отделах толстой кишки [135]. Их размеры в 70% случаев не превышали 10 мм, в то время как стелющиеся формы зубчатых аденом чаще обнаруживали в проксимальных отделах толстой кишки, их размеры в 70% случаев превысили 10 мм. В исследовании С.С. Huang (2004) плоские зубчатые образования были представлены маленькими полипами со средним размером 3,5 мм (от 2 до 10 мм), а возвышающиеся – полипами на широких основаниях со средним диаметром 5,9 мм (от 2 до 20 мм) [93]. Отмечается корреляция расположения зубчатых образований с возрастом больных: у более молодых пациентов они обнаруживаются в дистальных отделах толстой кишки, а у лиц

старше 50 лет – в проксимальных (более чем в 70% случаев). У молодых людей обнаруживается «генетическая предрасположенность слизистой оболочки» к формированию зубчатых образований, что создает повышенный риск развития рака [87]. Авторы также считают, что при эндоскопическом исследовании зубчатые образования диаметром менее 5 мм невозможно отличить от гиперпластических полипов.

В доступной литературе обнаружено незначительное количество исследований, посвященных описанию случаев колоректального рака, имеющего «зубчатый» путь развития. В работе Mäkinen M.J. с соавторами приводятся данные о том, что у пациентов с колоректальным раком в 5,8% случаев были выявлены остаточные зубчатые аденомы в резецированных участках толстой кишки [133]. Эти формы рака локализовались, большей частью, в слепой (52%) или прямой кишке (33%). Это является свидетельством того, что в дистальных и проксимальных отделах толстой кишки часть раковых опухолей может развиваться из зубчатых образований. Результаты лечения колоректального рака в США и Японии были улучшены благодаря выявлению и удалению через колоноскоп полиповидных и неполиповидных образований, в том числе аденоматозных полипов и ранних колоректальных раков. Данная тактика подтверждает научную гипотезу о последовательном развитии рака из аденоматозного полипа через зубчатую аденому [6; 121].

На протяжении многих лет существовала единая концепция колоректального канцерогенеза через каскад трансформации аденомы в карциному [45]. Наблюдения, сделанные в конце 90-х годов XX века, показали, что в качестве предраковых изменений слизистой оболочки толстой кишки могут выступать и некоторые зубчатые образования. Теорию о взаимосвязи гиперпластических полипов и колоректального рака выдвинул Jass J.R в 1983 году, предложив новую концепцию канцерогенеза: «гиперплазия→карцинома» [102; 107]. Сделать шаг в сторону от концепции «аденома-рак», считавшейся ранее универсальной, позволило изучение молекулярного механизма трансформации зубчатого образования в рак. Было сделано предположение,

что зубчатое образование являет собой некий субстрат, в котором реализуется ранее неизвестный, а поэтому неизученный «зубчатый» механизм трансформации предраковых изменений слизистой толстой кишки в карциному [6]. Это положение находит доказательства в исследованиях, посвященных выявлению персонального и семейного риска малигнизации полипов толстой кишки [58].

Song S.Y. с соавт. в 2007 году сравнили результаты исследования 124 пациентов с зубчатыми образованиями и 419 больных с обычными аденомами толстой кишки [161]. Постановка морфологического заключения о зубчатой аденоме основывалось на том, что $\geq 20\%$ кишечных крипт имели зубчатое строение и характерные для них цитологические изменения клеточных ядер. Было установлено, что частота выявления интраэпителиальной неоплазии высокой степени или раков в аденомах (9,3%) была выше, чем в зубчатых образованиях (3,2%). Несмотря на то, что большинство сидячих зубчатых образований не трансформируются в рак, часть из них, локализующихся в правых отделах ободочной кишки, особенно, имеющих крупные размеры, могут, в течение короткого времени, переродиться в зубчатую карциному. Поэтому, выявленные при эндоскопическом исследовании в правых отделах толстой кишки крупные неполипозидные зубчатые образования, требуют пристального внимания на предмет раннего выявления их малигнизации [161]. Помимо сидячих зубчатых аденом, в группу полипозидных и неполипозидных образований, которые выявляются при эндоскопических исследованиях в правых отделах толстой кишки, могут входить и предшественники незубчатых полипов, такие как плоские или уплощенные аденомы и латерально растространяющиеся образования [47, 94].

Агапов М.Ю. с соавт. утверждают, что частоту выявления рака, развивающегося из зубчатых или незубчатых образований, можно довольно точно установить. Колоректальные раки, развивающиеся из зубчатых образований, имеют четкие гистологические особенности: персистентный зубчатый характер роста, скопления муцина, эозинофилию цитоплазмы клеток

и отсутствие некрозов, вдобавок к специфическим генетическим маркерам и микросателлитной нестабильности (microsatellite instability – MSI) [3]. Характер уникального генетического повреждения в зубчатых образованиях выражается в том, что пролиферация эпителия происходит на уровне нижних отделов крипт [53; 97; 165; 167].

Аденокарционы, имеющие "зубчатое" происхождение, составляют около 7,5% всех раковых опухолей толстой кишки и 17,5% от числа аденокарцином, локализующихся в правых ее отделах [132].

Зубчатое образование по гистогенетическому статусу близко к гиперпластическому полипу, имеет близкий с ним муцинозный иммунофенотип. Это проявляется в мутации протоонкогенов BRAF и KRAS, метаплазии с продукцией муцина MUC5AC и экстенсивном метилировании ДНК [159]. При прогрессии незубчатых образований данной мутации не бывает. В зубчатых аденомах сохраняются бокаловидные клетки MUC2, но по сравнению с неизменным кишечным эпителием и гиперпластическими полипами происходит редукция интестинального муцина MUC4 [173].

Выделяют 2 варианта генома зубчатых образований. Чаще (от 20 до 35% всех колоректальных карцином) после начальной мутации BRAF наступает эпигенетическая метиляция многих генов, инактивация генов MMR с «молчанием» гена MLH1 [104; 173]. Такой профиль (1 и 2 типы по J.R. Jass): CIN – отрицательный, MSI – высокая или низкая и CIMP – высокий [102]. Считается, что прекурсором спорадической карциномы с высоким уровнем MSI является как незубчатая аденома, развившаяся вследствие соматической мутации в гене MLH1, так и зубчатое образование, сформировавшееся вследствие мутации BRAF (т.е. имеется определенное сродство зубчатых и незубчатых предшественников опухоли [106]). Мутация по типу BRAF наиболее часто связана с «сидячей» зубчатой аденомой (SSA) и смешанными зубчатыми полипами. Данная мутация более характерна для поражений в проксимальных отделах толстой кишки.

Реже наблюдается второй путь с начальной мутацией гена KRAS, за которой последуют эпигенетические метилиции многих генов, связанные с нарушением гена репарации ДНК MGMT и генов-супрессоров опухоли. Геномный профиль опухоли CIN – положительный на поздних стадиях прогрессии с потерей гетерозиготности, мутациями p53, низким уровнем MSI или ее отсутствием, низким уровнем CIMP. Этот профиль (3-й тип по J.R. Jass) более характерен для так называемых «традиционных» зубчатых аденом, чем для зубчатых образований на широком основании («сидячих») [102], однако он также наблюдается при реализации классической последовательности «аденома-карцинома» через незубчатые образования [115]. Эти поражения чаще встречаются в дистальных отделах толстой кишки.

Приоритетная роль в диагностике полиповидных и неполиповидных образований, в том числе имеющих зубчатое строение, отведена колоноскопии [9; 13; 19; 30; 34; 93; 100]. Благодаря ранней диагностике и удалению новообразований, являющихся предшественниками карцином, колоноскопия может способствовать снижению частоты рака толстой кишки [25; 35; 81; 113; 117; 120] и уменьшению смертности от него, после обнаружения и лечения рака на ранних стадиях [1; 11; 12; 119]. Точность выявления сидячих зубчатых аденом и их дифференциальной диагностики от других плоских эпителиальных образований толстой кишки повышают современные эндоскопы высокой четкости изображения, в сочетании с применением хромоэндоскопии [70; 73; 153]. Было установлено, что зубчатыми образованиями являются более чем 75% полипов, считавшихся ранее гиперпластическими [101]. Чаще всего такие образования обнаруживаются в дистальных отделах толстой кишки на вершинах складок слизистой оболочки.

Для визуализации наиболее трудны мелкие плоские образования, локализующиеся в правых отделах толстой кишки. В разных исследованиях распространенность таких гиперпластических полипов варьирует от 5 до 40% [7; 101; 105]. По морфологическому строению гиперпластические полипы очень похожи на зубчатые образования. Выделяют три подтипа

гиперпластических полипов: микровезикулярный (может являться предшественником сидячих зубчатых образований), кубически-клеточный или богатый бокаловидными клетками (может являться предшественником традиционных зубчатых аденом), и муцинно-бедный [35].

При рутинном эндоскопическом исследовании плоские (неполиповидные) или уплощенные (полиповидные) эпителиальные образования могут быть обнаружены без увеличения и без применения хромоскопии по наличию любого из следующих признаков: заметной приподнятости или депрессии, изменению цвета слизистой оболочки, обрыву поверхностного микроваскулярного рисунка [35].

Пристальное внимание следует уделять при эндоскопическом осмотре слепой и восходящей кишки, где трудно заметить даже большие плоские образования из-за имеющихся на их поверхности наложений кишечного содержимого и желтоватой слизи. Обнаружить скрывающиеся плоские образования в слепой и восходящей кишке помогает отмывание таких наложений водой, активная аспирация и последующая хромоскопия с индигокармином [73].

Колоноскопия и эндоскопическая полипэктомия играют важную роль в профилактике колоректального рака и в предупреждении его «запущенности». С одной стороны, это выражается в выявлении на ранних курабельных стадиях рака и предраковых состояний путем выборочного и организованного скрининга (у бессимптомных пациентов, у пациентов с положительными тестами кала на скрытую кровь и у лиц из групп повышенного риска) [26; 27; 60; 65; 165]. С другой стороны, колоноскопия используется как терапевтическое средство, с помощью которого выполняются методики эндоскопического удаления предраковых образований, малигнизированных полипов и ранних форм рака с поверхностной подслизистой инвазией [2; 4; 28; 39; 44; 62; 163]. Работоспособность такой эндоскопической тактики может быть изучена при сравнении результатов динамического наблюдения за пациентами без обнаруженной патологии, и за пациентами, с выявленными и удаленными при

первичной колоноскопии неопластическими образованиями [20; 50; 68; 109]. В этой связи, возникает необходимость определения кратности и продолжительности эндоскопического мониторинга у пациентов с неизменной и "дискредитированной" толстой кишкой [30; 50; 82].

Согласно современным представлениям, качественное выполнение эндоскопического исследования требует: видеокколоноскопии высокого разрешения, хромоскопии с индигокармином при оценке любого новообразования, определения подтипа выявленного образования согласно Парижской классификации [71, 164]. В протоколе эндоскопического исследования, а если образование было удалено и исследовано патологоанатомом, то и в протоколе морфологического исследования, такая последовательность должна быть отображена.

При подозрении на наличие в выявленных образованиях тяжелой дисплазии или интраэпителиальной неоплазии показано применение колоноскопии с увеличением изображения [122; 123; 141; 145], в сочетании с виртуальной хромоэндоскопией [67; 139] или с осмотром в узком спектре света [91; 92; 98; 111; 136], для более точной оценки малигнизации образования и глубины её инвазии в подслизистый слой.

В качестве дополнительных (весьма дорогостоящих) методик уточняющей визуальной диагностики применяются: эндоскопическая аутофлюоресценция [29; 95]; конфокальная лазерная эндомикроскопия [37; 40; 48; 54; 57; 63; 85; 112; 124].

Для качественной колоноскопии требуется проведение поэтапного исследования, которое защищает от элементов гипер-, гиподиагностики и необоснованного выбора дальнейшей тактики клинического ведения пациента [125]:

1. Первым этапом в реализации качественной эндоскопической диагностики является идеальная подготовка кишечника [15; 23; 49; 83], так как любое содержимое, которое остается на поверхности слизистой оболочки, может скрывать под собой или маскировать собою небольшие неполипозидные

поражения слизистой [16; 33; 59; 156]. Качество подготовки должно быть оценено по одной из современных шкал – Boston Bowel Preparation Scale (2009); Harefield Cleansing Scale (2012); Chicago Bowel Preparation Scale (2013); Nizhny Novgorod Bowel Preparation Scale (2017) [31; 77; 138].

2. Второй этап – выявление аномальных участков слизистой оболочки толстой кишки, при выполнении стандартной видеокколоноскопии с осмотром в белом свете, без использования уточняющих эндоскопических технологий и хромокопии. На этом этапе, при недостаточной квалификации врача-эндоскописта в обнаружении незначительных нарушений цвета слизистой оболочки и определении границ поражения по изменению архитектоники микроваскулярной сети, плоские, едва заметные образования, с легкостью могут быть пропущены [20; 146]. При рутинной колоноскопии в белом свете выявлению сидячих зубчатых образований помогает наличие на их поверхности налета вязкой слизи [3, 13; 100; 116; 171].

3. Третьим этапом является определение предположительной морфологической принадлежности выявленного образования по визуальным эндоскопическим признакам. Хромоколоноскопия с 0,4% индиго карминовым контурирует границы поражения, а также помогает визуализировать возвышение или углубление на его поверхности [70; 73; 153]. Макроскопический вид выявленного поверхностного образования определяется согласно подтипам Парижской классификации [71; 164]. Увеличительная колоноскопия с 0,2% раствором крезила фиолетового или 0,05% раствором карболового генциана фиолетового проводится с целью выявления мельчайших деталей в выявленном образовании, так как, в отличие от хромокопии с индигокармином, обладает более продолжительной фиксацией красителя [120; 123]. Архитектоника поверхностной микроваскулярной сети исследуется в белом свете, без использования красителей, с небольшим увеличением или в режиме узкого спектра (NBI, I-scan, FICE, др.) [151; 170; 172]. Технология узкоспектральной эндоскопии сейчас является критерием стандарта для

классификации особенностей сосудистого рисунка в ненеопластических и неопластических образованиях [56; 152].

Оценка архитектоники ямок эпителия на поверхности плоского образования выполняется в условиях оптического увеличения в сочетании с хромоскопией или с узкоспектральной эндоскопией. Оценка характера микроструктуры поверхности образования по типам ямочного и сосудистого рисунка необходима для определения наиболее вероятной морфологической принадлежности выявленного поверхностного образования. Для такой оценки применяются: классификация ямочного рисунка "pit pattern" по S. Kudo [121], классификация микроваскулярной сети по Y.Sano и узкоспектральная классификация NICE (NBI International Colorectal Endoscopic Classification) [84] и [150]. Согласно этим классификациям, при осмотре поверхности гиперпластических полипов определяется либо II тип ямочного рисунка по S. Kudo (в 70% случаев), либо I тип по NICE-классификации (в 95%), либо I тип микрососудистого рисунка по Y.Sano (в 96%).

Японский исследователь T.Kimura описал так называемый открытый тип ямок эпителия (II-O тип), наличие которого с чувствительностью 65% и специфичностью 97,3% свидетельствует в пользу выявленного сидячего зубчатого образования [116]. В отличие от папиллярных и звездчатых ямок эпителия при II типе ямочного рисунка по классификации "pit pattern" S.Kudo, ямки при II-O типе по T.Kimura более широкие и округлые [121]. М.Агапов с соавторами сообщают о том, что в проведенном ими исследовании и II-O тип ямок эпителия по T.Kimura, и налет слизи на поверхности плоского образования, имеют относительно низкую чувствительность и высокую специфичность при дифференциальной диагностике зубчатых образований и гиперпластических полипов (60 и 97%, соответственно) [3]. Другие авторы, при проведении дифференциальной диагностики зубчатых образований от гиперпластических полипов, приводят данные о более высокой чувствительности (84%) и более низкой специфичности (86%) открытых ямок эпителия II-O типа по T.Kimura [22; 99].

Традиционные зубчатые аденомы – TSA – наименее изученные новообразования толстой кишки. Считают, что специфичными для TSA являются описанные Т. Fujii IIIH- («напоминающий лист папоротника» – "fern-like pit pattern") и IVH- («похожий на шишку» – "pinecone-like appearance") типы поверхности ямочного эпителия [22].

4. Четвертый этап – постановка диагноза и выбор рациональной тактики клинического ведения пациента с учетом особенностей морфологического строения новообразования и его локализации, что предполагает выбор между: а) динамическим наблюдением, б) эндоскопическим удалением, или в) традиционным хирургическим вмешательством [121]. Для эндоскопического удаления неполипозидных образований единым блоком может потребоваться выполнение мукозэктомии или технически сложной эндоскопической диссекции опухоли в подслизистом слое [86; 131; 163; 169; 174].

До настоящего времени не разработаны универсальные, «обязывающие» клинические рекомендации по клиническому ведению больных с зубчатыми образованиями. Достоверно не установлены и естественные пути развития таких новообразований, в случаях, когда они не удалялись ни хирургическим, ни эндоскопическим путем. Более достоверными представляются рекомендации, относящиеся к «сидячим» зубчатым образованиям (SSA). Даже при отсутствии признаков эпителиальной дисплазии, такие образования должны быть удалены, с проведением последующего динамического наблюдения на протяжении 2-6 месяцев [3; 159]. Динамическое наблюдение за больными должно опираться на результаты морфологического исследования удаленного образования, на наличие дополнительных факторов риска (размеры удаленных образований, их количество, наличие в семье случаев рака толстой кишки и т.д.) [82]. Факт установки наличия эпителиальной дисплазии при первоначальном или последующем эндоскопическом исследовании является показанием для иссечения новообразования и дальнейшего наблюдения за пациентом.

Считается, что при выполнении щипцовой биопсии необходимо получить достаточное количество материала для проведения информативного

гистологического исследования. Поверхностной биопсии следует избегать, так как тонкие различия между зубчатыми образованиями и гиперпластическими полипами достоверно устанавливаются во время последующего гистологического исследования только на основании особенностей морфологической архитектоники их строения [3]. Особенно важно проводить качественное эндоскопическое удаление «сидячих» зубчатых образований, т.к. они могут глубоко проникать в мышечную оболочку кишечной стенки. Невыполнение адекватной эндоскопической резекции SSA повышает риск развития рака, а также рецидива образования на месте его удаления, что увеличивает количество, необходимых в таких случаях, лечебных мероприятий и продлевает сроки наблюдения за пациентом [58]. В ситуациях, когда выявленные образования находятся в труднодоступных участках толстой кишки или их размеры слишком велики для адекватного эндоскопического удаления, может быть принято решение о хирургическом вмешательстве.

При осуществлении диагностики ПЭН и проведении лечения больных с зубчатыми образованиями важно понимать, что из-за схожести визуальной эндоскопической и морфологической картины последних с гиперпластическими полипами ошибка в диагнозе может иметь серьезные последствия для пациента. Не может быть оспорена важность поиска надежных дифференциально-диагностических критериев, позволяющих достоверно идентифицировать зубчатые образования из совокупности схожих с ними гиперпластических полипов, для того, чтобы предпринимать дифференцированную тактику в зависимости от истинной природы таких образований и от степени риска для пациента, обусловленной наличием и выраженностью их злокачественного потенциала.

Резюме

Повышение качества эндоскопической диагностики предраковых заболеваний толстой кишки всегда рассматривалось в качестве приоритетного направления клинической колопроктологии и важнейшим базовым условием, обеспечивающим эффективную вторичную профилактику рака толстой кишки. Кроме того, обнаружение ранних форм колоректального рака оптимизировало прогноз заболевания и обеспечивало возможность гарантированного излечения больных. Реализация этих задач осуществляется по трем важнейшим направлениям: клиническому, техническому и технологическому. Решение клинических задач достигается повышением требований к уровню профессиональной подготовки задействованного медицинского персонала, проведением НИР по соответствующим тематикам. Техничко-технологические задачи решаются в соответствии с запросами медицинского «рынка», во многом предвосхищая последние. Технический и технологический бум последнего десятилетия предоставил клинической медицине уникальные модели эндоскопического оборудования и инструментария, опережающие время технологии уточняющей эндоскопической диагностики и прецизионного малоинвазивного внутриспросветного удаления очагов предрака и раннего рака.

К настоящему времени полиповидные эпителиальные образования толстой кишки в достаточной степени изучены, не вызывают затруднений при их поиске и идентификации, а также при выборе способа лечения пациентов – их «носителей». Эндоскопическая биопсия таких образований не ограничивает возможности их последующего эндоскопического удаления. Единственной, и пока окончательно не решенной, клинической (а не научной) проблемой в этой связи остаются «пропущенные» полипы [20; 128; 144]: ее решение находится на путях повышения методичности выполнения колоноскопии [110; 126; 142], в т.ч. с использованием эндоскопических панорамных систем [14; 38; 76], оригинальных насадок на серийные колоноскопы [47; 88] и специальных retroview-колоноскопов, способных выполнять ретрофлексию на любом участке толстой кишки [69; 79; 89; 127].

Иначе складывается ситуация с т.н. плоскими (или уплощенными, или неполипозидными) эпителиальными образованиями слизистой оболочки толстой кишки. Сложности, ассоциированные с эндоскопической диагностикой таких неоплазий при стандартном эндоскопическом осмотре в белом свете без использования специальных уточняющих технологий, представляются следующими:

- а) эти неоплазии трудно обнаружить;
- б) типы обнаруженных образований (гиперпластические, аденоматозные, «зубчатые», «ранний» рак) трудно различать между собой;
- в) трудно прогнозировать факт наличия и глубину инвазии плоских новообразований в толщу кишечной стенки, что не позволяет ни избирать рациональную тактику, ни осуществлять их эндоскопическое удаление;
- г) плоские образования не следует подвергать щипцовой биопсии, т.к. развивающийся фиброз подслизистого слоя ограничивает либо исключает возможность их последующего эндоскопического удаления.

Кроме того, технологии, позволяющие прецизионно идентифицировать и различать между собой разные типы плоских эпителиальных образований (системы высокой четкости изображения, исследование в узком спектре света, увеличительная эндоскопия, функция близкого фокуса, и др.) и воплощенные лишь в суперсовременных моделях эндоскопов и эндоскопических систем экспертного класса, доступны относительно небольшому числу лечебно-профилактических учреждений; большинство врачей-эндоскопистов нашей страны использует либо электронные системы «среднего» класса, не обладающие технологическими преимуществами, либо, что еще хуже, волоконные эндоскопы.

Следовательно, с учетом реальной оснащенности эндоскопической службы нашей страны, научно-практический интерес в контексте обсуждаемой проблемы заключается в поиске способов повышения качества стандартной эндоскопической диагностики плоских эпителиальных образований толстой кишки в белом свете, осуществляемой с использованием эндоскопов

«среднего» класса без применения современных уточняющих технологий. Установлено, что до 75% от числа «гиперпластических» полипов толстой кишки таковыми не являются, а, в действительности, представляют собой трудно отличимые от гиперпластических полипов, но, в противовес последним, обладающие злокачественным потенциалом, зубчатые аденомы. Следовательно, врачам-эндоскопистам нашей страны предстоит научиться достоверно различать эти неопластические поражения между собой, различать, также типичные плоские аденомы толстой кишки, используя для достижения этой цели эндоскопическое оборудование «среднего» класса.

Среди нескольких типов плоских эпителиальных новообразований толстой кишки зубчатые неоплазии являются перспективным объектом для всестороннего клинического исследования, как недостаточно изученные поражения, обладающие высоким риском развития колоректального рака. До настоящего времени стандарты клинического ведения больных с данной патологией не разработаны.

Актуальность настоящего исследования состоит в том, что решение важной научно-практической задачи, заключающейся в выработке эндоскопической семиотики плоских эпителиальных образований слизистой толстой кишки для применения в условиях использования эндоскопического оборудования «среднего» класса, позволит улучшить результаты лечения больных с небольшими неполипозидными эпителиальными неоплазиями, направив интервенционную «агрессию» лишь на случаи идентифицированных предраковых или ранних злокачественных поражений слизистой толстой кишки.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор клинического материала в нашем исследовании осуществлялся в два этапа (первый этап – с октября 2015 по июнь 2016 года, второй этап – с августа 2016 по ноябрь 2017 года).

Целью первого этапа являлось выявление в «диагностическом потоке» пациентов с плоскими, уплощенными и плоско-углубленными эпителиальными образованиями толстой кишки для: а) основанного исключительно на визуальной эндоскопической картине суждения об их возможном морфологическом строении, б) для детального изучения и систематизации эндоскопической семиотики различных макроскопических типов таких новообразований при их осмотре в белом свете и при использовании с этой целью уточняющих эндоскопических технологий (I-ая группа – 86 больных).

Дизайном этого этапа работы было предусмотрено использование:

- в качестве основной условной подгруппы – результатов стандартной КОЛОНОСКОПИИ С ОСМОТРОМ в белом свете без применения технологий уточняющей диагностики (увеличительная-, узкоспектральная эндоскопия, функция близкого фокуса, хромоэндоскопия) плоских эпителиальных образований слизистой толстой кишки, выявленных у 86 пациентов;
- в качестве условной подгруппы сравнения – результатов эндоскопического исследования в условиях улучшенной визуализации (увеличительная-, узкоспектральная эндоскопия, функция близкого фокуса, хромоэндоскопия) плоских эпителиальных образований слизистой толстой кишки, выявленных у этих же 86 пациентов;
- для контроля результатов эндоскопической диагностики плоских эпителиальных образований толстой кишки и для сравнительной оценки диагностической эффективности стандартного эндоскопического исследования в белом свете с таковым при применении современных визуализирующих технологий были использованы результаты морфологического исследования

операционного материала, полученного в результате полного удаления (эндоскопического или хирургического) обнаруженных у 86 пациентов неполипозидных эпителиальных неоплазий слизистой толстой кишки.

Первый этап работы завершился анализом полученных результатов, направленным на разработку эндоскопической семиотики для применения при выполнении стандартной (в белом свете без использования современных технологий уточняющей диагностики) и на проверку эффективности колоноскопии «экспертного уровня» с использованием в разных сочетаниях технологий увеличения изображения, исследования в узком спектре света, функции близкого фокуса, хромоэндоскопии с индигокармином.

Целью второго этапа исследовательской работы была верификация и валидация разработанной на первом этапе эндоскопической семиотики, выработка тактики клинического ведения пациентов с разными, диагностированными исключительно на основании визуальной эндоскопической оценки, типами ПЭН толстой кишки. Для этого была проспективно набрана еще одна (II-я) группа клинических наблюдений (n =106).

Критериями оценки эффективности применения разработанной эндоскопической семиотики и, в целом, результатов эндоскопической диагностики ПЭН толстой кишки являлись результаты морфологического исследования полностью удаленных тем или иным способом новообразований.

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

В отделении эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (2-я база кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) были обследованы и получили лечение по поводу плоских, уплощенных и плоско-углубленных эпителиальных неоплазий толстой кишки (далее – ПЭН) 192 больных (99 женщин и 93 мужчины в возрасте от 28 до 79 лет, средний возраст женщин – 62,5 лет, мужчин – 62,6 лет). Распределение анализируемых наблюдений по полу и возрасту пациентов представлено в табл. 1:

Таблица 1

Распределение клинических наблюдений по полу и возрасту пациентов

Группа	Пол	Возраст (лет)								Итого: n (%)	
		≤ 39	40-59	≥ 60	мед.	средн.	ст. откл.	max.	min.		
I	Ж	—	16	26	63	62,61	9,000	79	39	42	86 (44,8)
	М	3	12	29						44	
II	Ж	1	23	33	64	62,81	10,846	85	24	57	106 (55,2)
	М	2	15	32						49	
Всего: n (%)		6 (3,1)	66 (34,4)	120 (62,5)	—	—	—	—	—	192 (100)	

Как видно из представленных данных, ПЭН толстой кишки наиболее часто ($n = 120$, — 62,5%) выявлялись у пациентов обоего пола в возрасте старше 60 лет. В обеих группах клинических наблюдений не выявлено существенных различий по полу и возрасту пациентов. U-test (критерий Манна-Уитни) не показал значимых различий между выборками по возрасту ($p=0.772$), а χ^2 – «критерий согласия Пирсона» ($p=0.279$) – значимых различий по полу пациентов, что свидетельствует об однородности сравниваемых групп клинических наблюдений.

В общей сложности у 192 больных обеих групп были оценены и сопоставлены результаты эндоскопической и морфологической диагностики 320 обнаруженных и удаленных эпителиальных образований толстой кишки, характеристика которых по типам роста (согласно Парижской классификации 2002 г. и ее пересмотра 2005 г. [77; 164]) представлена в таблице 2:

Таблица 2

Распределение ПЭН толстой кишки по макроскопическому типу роста

Группы	Макроскопический тип ПЭН [77]					Всего
	Is	IIa	IIa+IIc	III	LST	
I	18	123	11	—	—	152
II	61	87	14	2	4	168
Итого:	79	210	25	2	4	320

Из таблицы следует, что:

— у пациентов I-ой группы при колоноскопии были выявлены, типированы и разными способами удалены 152 эпителиальных образования, в т.ч.: 123 (80,9%) плоских, возвышающихся на 0,1-0,25см над поверхностью окружающей их слизистой оболочки (тип 0-IIa по Парижской классификации), 18 (11,9%) уплощенных, возвышающихся, соответственно, на 0,3-0,4см (тип 0-Is) и 11 (7,2%) плоско-углубленных (тип 0-IIa+IIc) новообразований;

— у пациентов II-ой группы при колоноскопии были выявлены, типированы и разными способами удалены 168 эпителиальных образований, в т.ч.: 87 (51,8%) плоских (тип 0-IIa), 61 (36,3%) уплощенных (тип 0-Is), 14 (8,3%) плоско-углубленных (тип 0-IIa+IIc), 2 (1,2%) язвенных (тип III) и 4 (2,4%) латерально распространяющихся (LST-тип) новообразования.

Во 2-ой группе пациентов, по сравнению с 1-ой, было выявлено и удалено несколько больше образований уплощенного типа роста и латерально распространяющихся неоплазий (LST), чем плоских, а также 2 необычных, не характерных для толстой кишки, небольших (диаметром не более 1,0-1,2см) язвенных образования III типа (по Парижской классификации).

Размеры и локализация выявленных, удаленных и направленных на морфологическое исследование ПЭН толстой кишки у пациентов I и II группы представлены в табл. 3:

Таблица 3

Локализация и размеры удаленных и направленных на морфологическое исследование ПЭН толстой кишки у больных I и II группы

Размеры	Локализация в толстой кишке						Всего n (%)
	Ободочная кишка				Прямая кишка		
	правые отделы		левые отделы				
	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	
≤ 1,0см	47	51	36	40	—	21	195(60,9)
1,1-2,0см	36	35	14	8	—	4	97 (30,3)
> 2,0см	7	7	1	1	11	1	28 (8,8)
Итого n (%)	183 (57,2)		100 (31,3)		37 (11,5)		320 (100)

Из таблицы 3 видно, что из выявленных 320 ПЭН, 183 (57,2%) - локализовались в правых, 100 (31,2%) – в левых отделах ободочной кишки, 37 (11,6%) – в прямой кишке; 195 (60,9%) неоплазий имели размеры до 1,0 см, 97 (30,3%) – от 1,1 до 2,0 см и 28 (8,8%) – более 2,0 см. Критерий χ^2 Пирсона ($p=0.94$) не показал значимых различий по локализации ПЭН в сравниваемых I-ой и II-ой группах клинических наблюдений.

Таким образом, в нашем клиническом материале размеры большинства выявленных и удаленных плоских и уплощенных новообразований не превышали 1,0 см, а такие неоплазии локализовались преимущественно в правых отделах ободочной кишки.

Оценена однородность групп анализа по признаку размера выявленных плоских эпителиальных новообразований толстой кишки – табл. 4:

Таблица 4

Сравнительная характеристика по признаку размера выявленных ПЭН толстой кишки у больных I и II групп анализа

Группа анализа		Размеры образований (мм)								U-test (p)	
№	Кол-во неоплазий	$\leq 10,0$	11-20	> 20	мед.	средн.	ст. откл.	max.	min.		
		n									
I	152	83	50	19	10	11,36	6,48	40	2	>0.089	
II	168	112	47	9	8	8,00	6,07	40	3		
Итого: n (%)	320 (100)	195 (61)	97 (30,3)	28 (8,7)	—						

U-test (Манна Уитни) в пределах ДИ 95% не показал значимых различий между размерами новообразований в группах анализа, недостоверное различие отмечается и в пределах ДИ 90%: во второй группе новообразования несущественно ($p=0.089$) меньших размеров.

Важность идентификации каждого из обнаруженных множественных ПЭН иллюстрируют изображения диагностических находок в одном из наших клинических наблюдений (рис. 1).

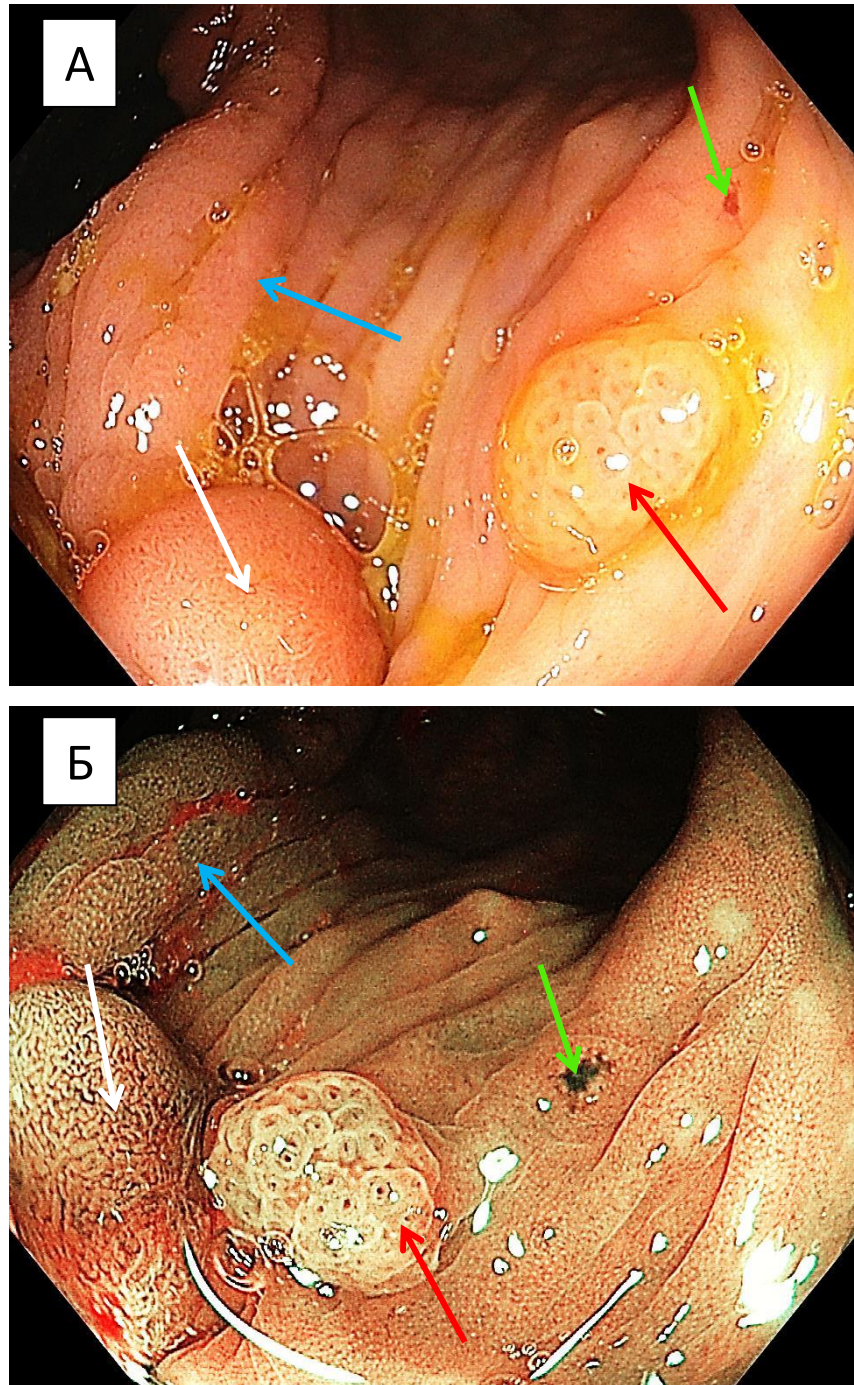


Рисунок 1 — Особенности макроскопической картины ПЭН толстой кишки (пациент К, 29 лет, медицинская карта № 13713-17). Эндофото:

А – при осмотре в белом свете;

Б – то же, при осмотре в узком спектре света (NBI).

Обозначения: белая стрелка – доброкачественная аденома (III-L тип микрорельефа поверхности по S. Kudo), красная стрелка – зубчатая аденома (тип II-O ямочного рисунка по T. Kimura), зеленая стрелка – гиперпластический полип (II тип микрорельефа поверхности по S. Kudo), голубая стрелка – диффузная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки.

1. Новообразования, изображенные на рисунке, представлены разными морфологическими типами (аденоматозный, зубчатый и гиперпластический), что предполагает различную тактику в отношении каждого из них (ПЭН аденоматозного и зубчатого строения подлежат эндоскопической эксцизии, в то время как образование гиперпластического типа не нуждается в удалении, а подлежит динамическому наблюдению).

2. Визуальная оценка выявленных ПЭН при их осмотре в белом свете (рис. 1 а) позволяет обнаружить характерные для каждого типа образований признаки (особенности микрорельефа поверхности), не прибегая к применению уточняющих эндоскопических технологий, что наглядно демонстрирует сравнение изображения, полученного при осмотре в белом свете (рис. 1-а) с изображением при узкоспектральном – NBI – осмотре (рис.1-б): возникающие «ассоциации», на которых основывается диагностический вывод, сопоставимы.

У 117 (60,9%) больных были обнаружены, тем или иным способом удалены и морфологически исследованы в каждом случае по 1-му образованию, у 42 (21,9%) – по 2, у 33 (17,2%) – по 3 и более неоплазии. За исключением 2 пациентов, страдающих классической (1) и аттенуированной (1) формами семейного аденоматоза толстой кишки (выявлено не поддающееся подсчету количество опухолей), наибольшее число выявленных и одновременно удаленных плоских неоплазий у «отдельного» пациента составило: в 1-м случае – 6 (4 аденоматозных и 2 гиперпластических), в другом – 7 (5 сидячих зубчатых- и 2 гиперпластических образования). Эти данные указывают на то, что довольно часто (около 40% наблюдений) ПЭН бывают множественными, и лишний раз утверждают нас в необходимости тщательного осмотра каждой гаустры и межгаустрального промежутка толстой кишки.

Помимо охарактеризованных в табл. 3 неоплазий, у 42 пациентов (у 20 из 1-й группы и у 22 из 2-й группы) были удалены еще 83 (48 и 35, соответственно) ПЭН, размеры которых не превышали 0,3-0,5см: эти новообразования не удалось извлечь для морфологического исследования. Кроме того, у 53 больных в обеих группах, помимо ПЭН были удалены также

не являющиеся предметом нашего исследования 109 полиповидных образований узловой формы. Среди них – 68 на широких основаниях (тип 0-Is, диаметром от 0,5см до 3,0см), 30 – на ножках (тип 0-Is, диаметром от 0,5см до 4,0см) и 1 LST, гранулярного типа, неомогенного строения.

2.2. Аппаратура и инструментарий

Для выполнения диагностической колоноскопии и последующего удаления обнаруженных ПЭН толстой кишки применялись современные видеоколоноскопы, электрохирургические блоки, медицинский краситель (0,4% раствор индигокармина) и соответствующий инструментарий (биопсийные и гемостатические щипцы; игольчатые, шаровые и петлевые электроды; электроножи; клипирующие устройства; распылители красящих веществ и др.) – табл. 5:

Таблица 5

Аппаратура и инструментарий

Названия медицинских изделий	№ гос. Регистрации
Видеоколоноскоп CF-H190L	РЗН №2014/1906
Видеоколоноскоп CF-HQ190L	РЗН №2014/1906
Видеоколоноскоп CF-H180AL	ФС №2006/1765
Видеоколоноскоп PCF-H180AL	ФС №2006/1765
Видеоколоноскоп EC-38i10L	РЗН №2013/613
Видеоколоноскоп EC-3490TLi	РЗН №2013/613
Электрохирургический блок ERBE VIO-300D	ФСЗ №2012/13490
Биопсийные щипцы FB-240U	ФС №2006/1765
Щипцы для горячей биопсии FD-230U	ФС №2006/1899
Диатермическая петля SD-210U-15	ФС №2006/1899
Диатермическая петля SD-210U-25	ФС №2006/1899
Коагуляционный электрод CD-6C-1	ФС №2006/1899
Дистальный колпачок D-201-12704	ФС №2006/1899
Дистальный колпачок D-201-15004	ФС №2006/1899
Электрохирургический нож KD-611L	ФС №2006/1899

Электрохирургический нож KD-640L	ФС №2006/1899
Гемостатические щипцы FD-411QR	ФС №2006/1899
Гемостатические щипцы FD-411UR	ФС №2006/1899
Клипирующее устройство HX-110UR	ФС №2006/1899
Клипсы HX-610-190L	ФС №2006/1899
Клипсы HX-610-090	ФС №2006/1899
Инъекционная игла NM-400U-0425	ФС №2006/1899
Инсуффлятор CO2 UCR	ФСЗ №2011/10660
Видеоэндоскопическая система Evis Exera III	ФСЗ №2012/12909
Видеоэндоскопическая система EPKi-7000	ФСЗ №2012/13385
Видеоколоноскоп с увеличением EC-3890LZi	РЗН №2013/613
Видеоколоноскоп с увеличением CF-Q160ZI,	ФС №2006/1765
Водоструйная помпа AFU-100	ФСЗ №2009/04027
Спрей-катетер PW-205V	РЗН №2015/3098

В работе использованы современные видеоколоноскопы фирм "Olympus" и "Pentax" с возможностью осмотра как в белом свете, так и в узком спектре света (функции NBI, i-Scan), без увеличения и в условиях оптического увеличения (функции ближнего фокуса – Near Focus – и ZOOM).

2.3. Особенности подготовки пациентов с плоскими эпителиальными новообразованиями толстой кишки к колоноскопии

Важным условием, оказывающим существенное влияние на эффективность эндоскопической диагностики ПЭН, большинство из числа которых локализуется в правых отделах толстой кишки, является хорошее качество подготовки кишечника пациентов к исследованию и возможность водоструйного отмывания объекта исследования, так как любое консистентное или жидкое содержимое, покрывающее поверхность слизистой, может скрывать под собой и без того малозаметные неполипозидные поражения последней.

В наших клинических наблюдениях подготовка пациентов к колоноскопии заключалась в следующем:

- соблюдение одно- или двухдневной белковой диеты,
- приём внутрь препаратов на основе полиэтиленгликоля, очищающих кишечник: в амбулаторных условиях, в основном, по одноэтапной (вечерний прием препарата) схеме, в стационарных – по двухэтапной (вечерний и утренний приемы препарата).

В зависимости от схемы подготовки (одно- или двухэтапная), вечером или утром в день исследования к последней дозе препарата добавлялся прием внутрь 80 мг эспумизана, что позволяло избавиться от артефакта (от затрудняющего осмотр слизистой оболочки в ходе выполнения колоноскопии повышенного пенообразования) подобной подготовки.

Такая подготовка позволяла в большинстве случаев хорошо очистить толстую кишку и в достаточной мере подготовить ее для проведения колоноскопии. Небольшое количество остаточной жидкости в просвете толстой кишки не служит помехой в исследовании, так как она легко аспирируется через инструментальные каналы современных эндоскопов.

У 16 больных белковая диета была заменена 2-х дневным энтеральным питанием, в качестве которого использовалась высокобелковая, высококалорийная, низколактозная смесь для специализированного питания – "Нутридринк" [17]. Это сбалансированное питание, в котором оптимизированы количество и соотношение белков, витаминов и жирных кислот. Питательная смесь легко усваивается, комплаенс пациента достигается разными вкусовыми добавками, не содержит аллергенов, глютена и, что самое важное для колоноскопии, не содержит пищевых волокон. Применение энтерального питания оправдано в качестве замены белковой диеты при подготовке к колоноскопии, так как позволяет: качественно подготовить толстую кишку для исследования, обеспечить полную суточную потребность пациента в основных питательных веществах, позволяет улучшить качество жизни пациента в период подготовки к исследованию.

В наших наблюдениях пациенты были, как правило, были хорошо подготовлены к диагностическому исследованию и к выполнению

внутрипросветных оперативных вмешательств, лишь в небольшом числе случаев приходилось дополнительно применять аспирацию остатков кишечного содержимого и отмывание поверхности слизистой оболочки толстой кишки с помощью водяной помпы.

Оценку в ходе колоноскопии эффективности подготовки кишечника к исследованию осуществляли в баллах (от 0 до 4) по Шкале очистки Хэрфилд (Harefield Cleansing Scale [77]) на основании визуальной оценки каждого из 5 сегментов толстой кишки (слепая и восходящая, поперечная ободочная, нисходящая, сигмовидная, прямая кишка):

4 балла – кишечник практически пустой и чистый, отсутствие фекального материала, отсутствие остатков жидкости;

3 балла – в кишечнике имеется прозрачная остаточная жидкость, которая может быть удалена;

2 балла – в кишечнике имеются остаточные количества жидкого и полужидкого фекального материала, которые могут быть удалены;

1 балл – в кишечнике присутствуют полужидкие или твердые остатки стула, исследование затруднено;

0 баллов – исследование невозможно из-за присутствия твердых фекальных масс.

Успешная степень очистки кишечника отображается категориями "А" (во всех пяти сегментах кишки степень чистоты «4» или «3» балла) и "В" (минимум в одном сегменте степень чистоты «2» балла); неудачная – категориями С (минимум в одном сегменте степень чистоты «1» балл, исследование затруднено) и D (минимум в одном сегменте степень чистоты «0» баллов, исследование невозможно из-за присутствия фекальных масс).

Качество подготовки толстой кишки по Harefield Cleansing Scale в наших наблюдениях было оценено, как это представлено в табл. 6:

Качество подготовки толстой кишки 192 пациентов к колоноскопии
(оценено по Harefield Cleansing Scale [77])

Категория оценки качества подготовки толстой кишки				
A	B	C	D	Всего
n (%)				
108 (56,2)	61 (31,8)	22 (11,5)	1 (0,5)	192 (100,0)

Подавляющее большинство пациентов – 169 (88%) были подготовлены «отлично» или «хорошо», что способствовало проведению качественной колоноскопии и выявлению плоских, едва заметных новообразований. У 22 больных с некачественной подготовкой (категория "С" очистки по Harefield Cleansing Scale) в ходе выполнения эндоскопического исследования проводилось отмывание загрязненной поверхности слизистой оболочки толстой кишки от содержимого с последующей аспирацией последнего, что позволило у 20 из них перевести качество очищения толстой кишки в категорию "В" и выполнить полноценный осмотр. 2 из 22 пациентов были качественно подготовлены только к повторному эндоскопическому исследованию. Также успешно после повторной подготовки был осмотрен пациент, у которого первичная колоноскопия была прекращена из-за неадекватной подготовки (категория "D" очистки по Harefield Cleansing Scale).

2.4. Диагностическая колоноскопия

Было достигнуто понимание того, что оснащенность ЛПУ исключительно волоконными колоноскопами не позволяет использовать в реальной практике результаты настоящего исследования (на современном этапе развития медицинской техники такое оборудование представляется устаревшим, более не производится, в ЛПУ не поставляется). В то же время в значительной части медицинских учреждений страны волоконные эндоскопы из «старых запасов», несмотря на их функциональную и диагностическую ограниченность, продолжают использовать из экономических соображений. Наше исследование

ориентировано на средний и оптимальный уровни оснащенности врачей-эндоскопистов, при которых могут применяться полученные нами результаты и использоваться разработанные варианты эндоскопической семиотики ПЭН толстой кишки. При этом:

1. *Минимальное требование*: наличие электронного эндоскопического оборудования уровня «среднего» класса, обеспечивающего возможность качественного осмотра толстой кишки в белом свете (WLE-колоноскопия);

2. *Оптимальные условия*: наличие оборудования экспертного класса, обеспечивающего возможность качественного осмотра толстой кишки в белом свете (WLE-колоноскопия) и предоставляющего возможность применения в ходе одного и того же эндоскопического исследования современных технологий уточняющей эндоскопической диагностики.

Данная научно-исследовательская работа проводилась в учреждении, располагающем самыми современными электронными эндоскопическими системами, что позволило осуществить моделирование условий различной технической и технологической оснащенности врача-эндоскописта.

Колоноскопия у каждого пациента выполнялась с помощью современной электронной видеэндоскопической системы. Способность такого оборудования обеспечить надлежащее качество осмотра толстой кишки в белом свете, а также осмотра с использованием различных электронных технологий уточняющей диагностики, позволяла нам в рамках одного и того же эндоскопического исследования и с помощью одного и того же однократно вводимого колоноскопа моделировать вначале минимальную, а затем оптимальную техническую и технологическую оснащенность. С использованием одного и того же электронного колоноскопа вначале выполнялся осмотр толстой кишки в белом свете (воспроизводящий условия «среднего» уровня диагностических возможностей). После завершения такого осмотра и формирования диагностического вывода, выявленные ПЭН толстой кишки, дополнительно осматривались с использованием технологий уточняющей диагностики (тем самым воспроизводились условия

«оптимального» уровня диагностических возможностей). Результатами такого «уточняющего» осмотра дополнялся либо корректировался сделанный ранее на основании WLE-осмотра диагностический вывод. Такой методический подход избавлял нас от необходимости замены эндоскопа в ходе исследования, чтобы, с одной стороны, не ухудшать комплаенс пациента, с другой – не усложнять диагностический алгоритм, и, наконец, в рамках одного и того же исследования получать всю необходимую для целей диагностики и для разработки 2-х вариантов эндоскопической семиотики (для исследования в белом свете и для исследования с использованием уточняющих технологий) информацию.

Т.о., современными колоноскопами, обладающими возможностью получения изображения высокой четкости, изначально производился детальный осмотр толстой кишки в белом свете (WLE), затем – в узком спектре света (NBI, i-Scan) и/или хромоскопия с индигокармином, и/или увеличительная и/или близкофокусная колоноскопия. По результатам исследования последовательно формировались два протокола, отображающие, соответственно, диагностические находки и их трактовку по результатам: а) осмотра в белом свете и б) осмотра с применением уточняющих технологий.

2.4.1. Методика и техника выполнения диагностической колоноскопии

Для проведения колоноскопа по толстой кишке применялся ротационный способ, предложенный В.П.Стрекаловским (1978) [43]: в отличие от своего предшественника – метода «проталкивания эндоскопа», при небольших ротационных движениях эндоскопа достигается лучший эффект перемещения аппарата по кишке, так как кишечные петли при этом «гофрируются», нанизываясь на тубус колоноскопа, а не растягиваются. Ротационная методика позволяет «сгладить» острые изгибы и перегибы толстой кишки, исключает избыточное растяжение кишечных петель и вызываемые тем самым у пациента болевые ощущения, что позволяет достичь купола слепой кишки при введении лишь небольшой части (60-80 см) рабочей длины колоноскопа.

Основными принципиальными моментами такой техники выполнения колоноскопии являются:

1. Безнасильственное ротационное продвижение эндоскопа по кишке;
2. Пошаговое сборивание ободочной кишки, что в свою очередь обуславливает проведение колоноскопа без образования дополнительных перерастянутых петель и обеспечивает адекватность перемещения аппарата по толстой кишке.

Адекватным считается такой ход колоноскопа, при котором характер продвижения по просвету кишки его дистального конца полностью «дублирует» движения эндоскописта, осуществляющего введение проксимальной части аппарата. Неадекватный ход аппарата наблюдается при образовании в процессе исследования дополнительной кишечной петли в сигмовидной кишке, в области левого изгиба или при значительном провисании поперечной ободочной кишки. Выходом из таких ситуаций является пошаговое сборивание ободочной кишки, которое осуществляется при помощи ротационных движений: при повороте колоноскопа по или против часовой стрелки кишка удерживается им и остается фиксированной на аппарате. При этом необходимо следить за тем, чтобы постоянно был виден просвет кишки, так, как только в этом случае, при частичном извлечении колоноскопа, можно добиться продвижения вперед его дистальной части [11]. Для удерживания кишки в «собранном» состоянии применяется ручное пособие, при котором ладонь ассистента на брюшной стенке пациента является точкой опоры вводимому колоноскопу [30].

Во всех наших наблюдениях была выполнена тотальная колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки у значительного ($n=62$) количества пациентов. Время достижения купола слепой кишки (или зоны илеотрансверзоанастомоза у пациентов после правосторонней гемиколэктомии) составило от 4 до 34 мин. (в среднем – 12 мин. 45 сек.). Толстая кишка осматривалась как при проведении колоноскопа по направлению к устью червеобразного отростка («ориентирующий» осмотр), так и при его выведении

(окончательный, детальный осмотр). Время выведения колоноскопа из толстой кишки составило в среднем 12 минут 10 секунд (от 4 до 31 минуты), ~ половина этого времени использовалась для осмотра в белом свете, другая половина – для осмотра с применением улучшающих технологий. Менее 6 минут на осмотр при извлечении аппарата было затрачено лишь в 4 исследованиях.

Таким образом, подавляющему числу пациентов, включенных в исследование, была выполнена так называемая «качественная» колоноскопия, показателями которой явились:

- осмотр всех отделов толстой кишки у всех 192 (100%) пациентов (рекомендуемый минимальный стандарт – 90%) [142];

- отличное (категория А) и хорошее (категория В) качество подготовки кишки к исследованию, оцениваемое по шкале очистки Хэрфилд, было достигнуто у 169 (88%) пациентов без дополнительного отмывания слизистой оболочки толстой кишки и у 189 (98,4%) – после отмывания и аспирации промывных вод с остатками кишечного содержимого (рекомендуемый минимальный стандарт – 90%) [142];

- среднее время осмотра толстой кишки при извлечении колоноскопа – 12 минут (рекомендуемое время – не менее 6 минут) [142].

2.4.2. Эндоскопическая оценка плоских эпителиальных новообразований толстой кишки при колоноскопии с осмотром «в белом свете»

Плоские образования при WLE-осмотре (рис. 2) обнаруживались по наличию «пятна», несколько отличающегося по цвету от слизистой оболочки, окружающей этот участок, а в ряде сложных для диагностики случаев – только по «обрыву» микроваскулярного рисунка (рис. 2-а.). Уп্লощенные образования выявлялись по явной приподнятости над уровнем окружающей слизистой (рис. 2-б), а углубленные – по наличию участка депрессии (рис. 2-в). Установление этих признаков было достаточным для характеристики макроскопического типа образований по Парижской классификации [77, 164] (рис. 6).

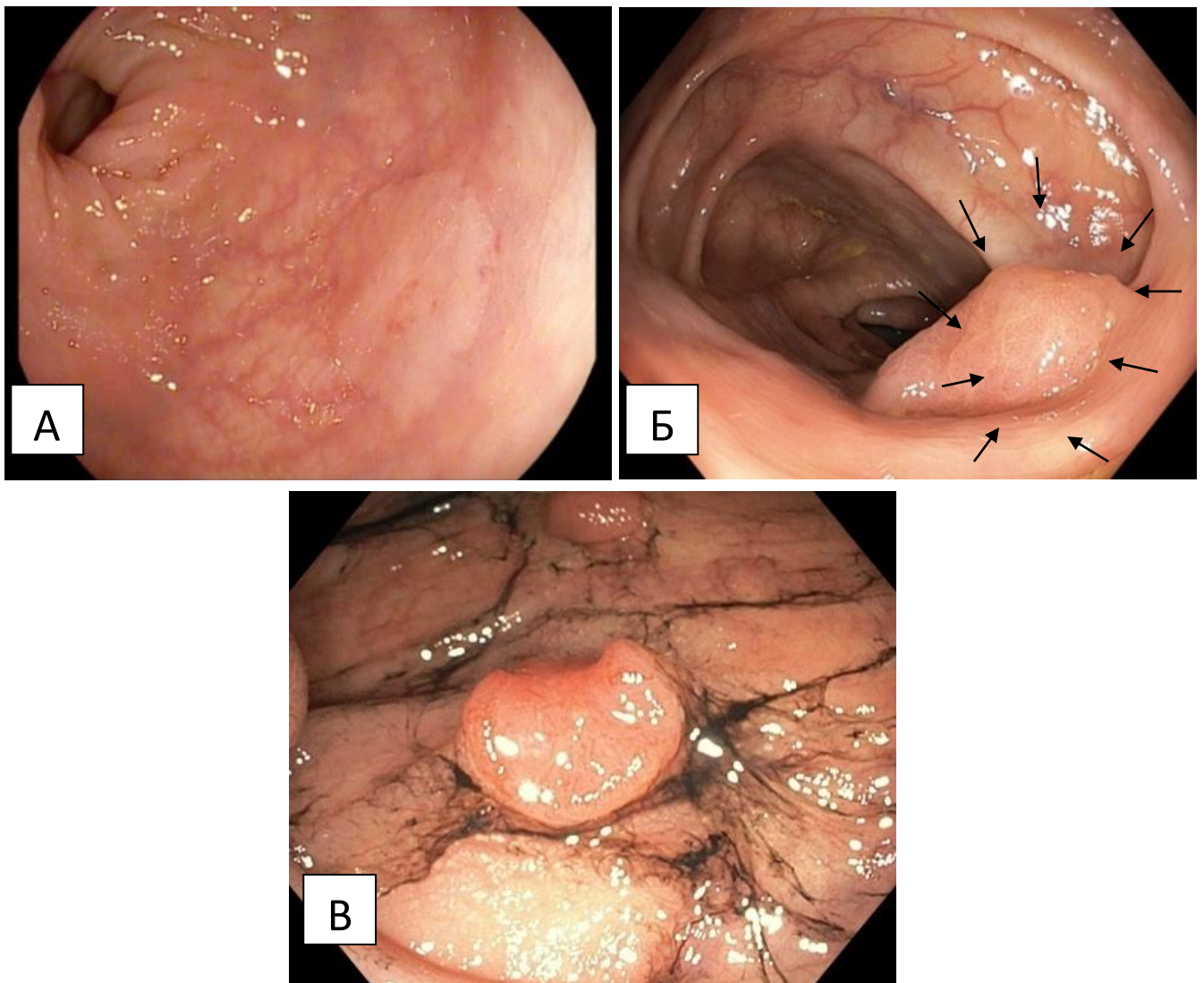


Рисунок 2 — Особенности макроскопической картины ПЭН толстой кишки. Колоноскопия с осмотром в белом свете. Эндофото:

А – плоское, неполипозное образование (тип 0-IIa), едва заметное по обрыву микроваскулярного рисунка (гиперпластический полип);

Б – уплощенное образование (тип 0-Is), хорошо заметное ввиду явной приподнятости (сидячая зубчатая аденома);

В – плоское с углублением новообразование с наличием выраженной депрессии в центральной части (тип 0-IIa+IIc), с намечающейся демаркационной линией (карцинома с поверхностной подслизистой инвазией).

Для улучшения условий осмотра и оценки, обнаруженных ПЭН (при WLE-осмотре и при осмотре с использованием уточняющих технологий) производилось отмывание поверхности новообразований от слизи и других наложений водой (или раствором Симетикона (40 мг) с Ацетилцистеином (400 мг) в 100 мл воды) с помощью водоструйной помпы (рис. 3):

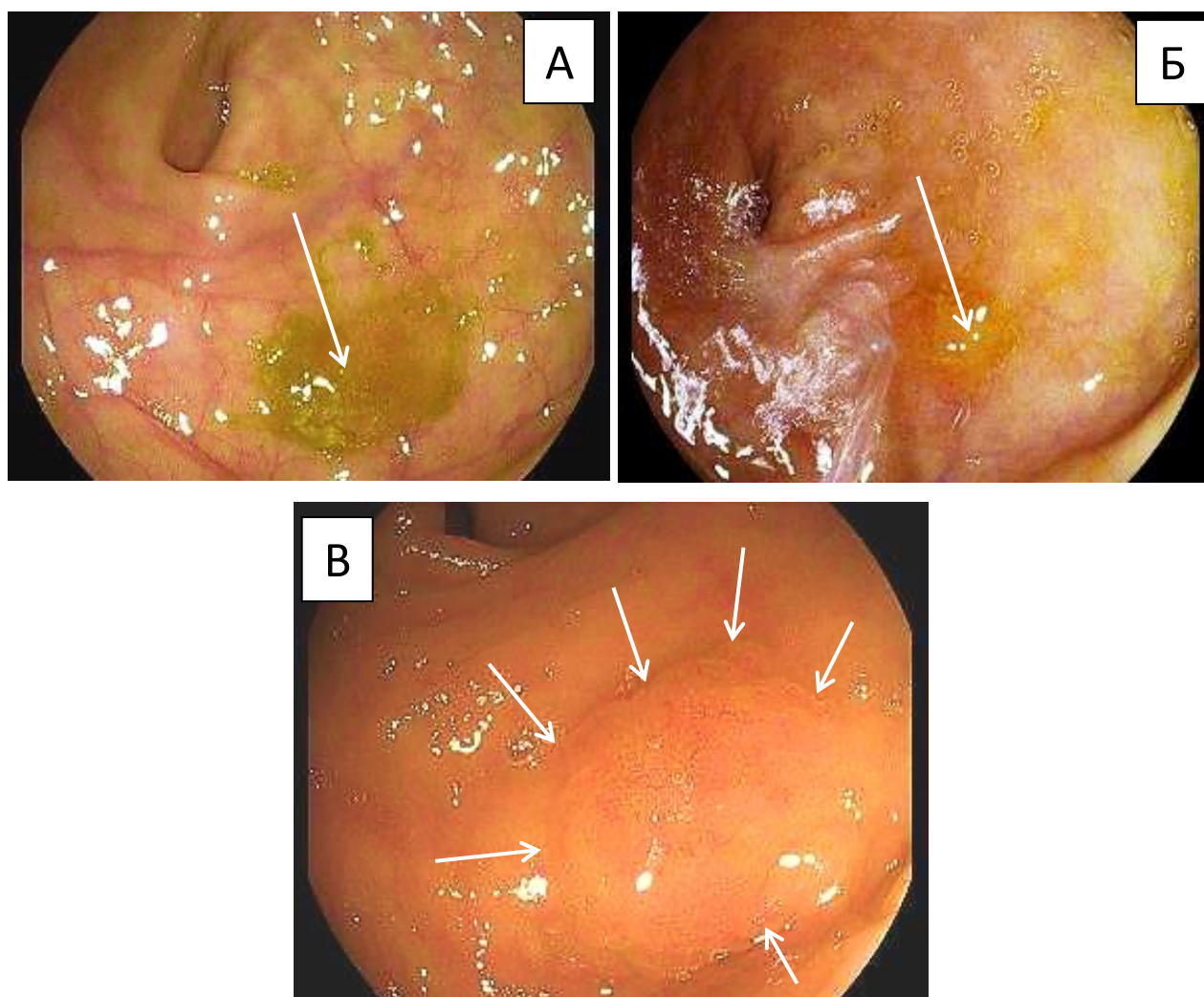


Рисунок 3 — Сложности эндоскопической индикации ПЭН толстой кишки. Колоноскопия с осмотром в белом свете. Эндофото:

А – до отмыывания (видно пятно кишечной слизи в куполе слепой кишки);

Б – отмыывание слизи с помощью водяной помпы;

В – после отмыывания слизи визуализировано ПЭН, которое по визуальным признакам интерпретировано как «волнистая» зубчатая аденома.

При WLE-осмотре внимание акцентировалось, прежде всего, на оценке следующих признаков, характеризующих ПЭН:

- наличие/отсутствие слизи, покрывающей поверхность новообразования,
- наличие/отсутствие окаймляющего венчика кишечного содержимого,
- характер поверхности (гладкая, дольчатая, волнистая, неровная),
- наличие/отсутствие демаркационной линии,
- особенности краевой линии (ровная, фестончатая, волнистая),

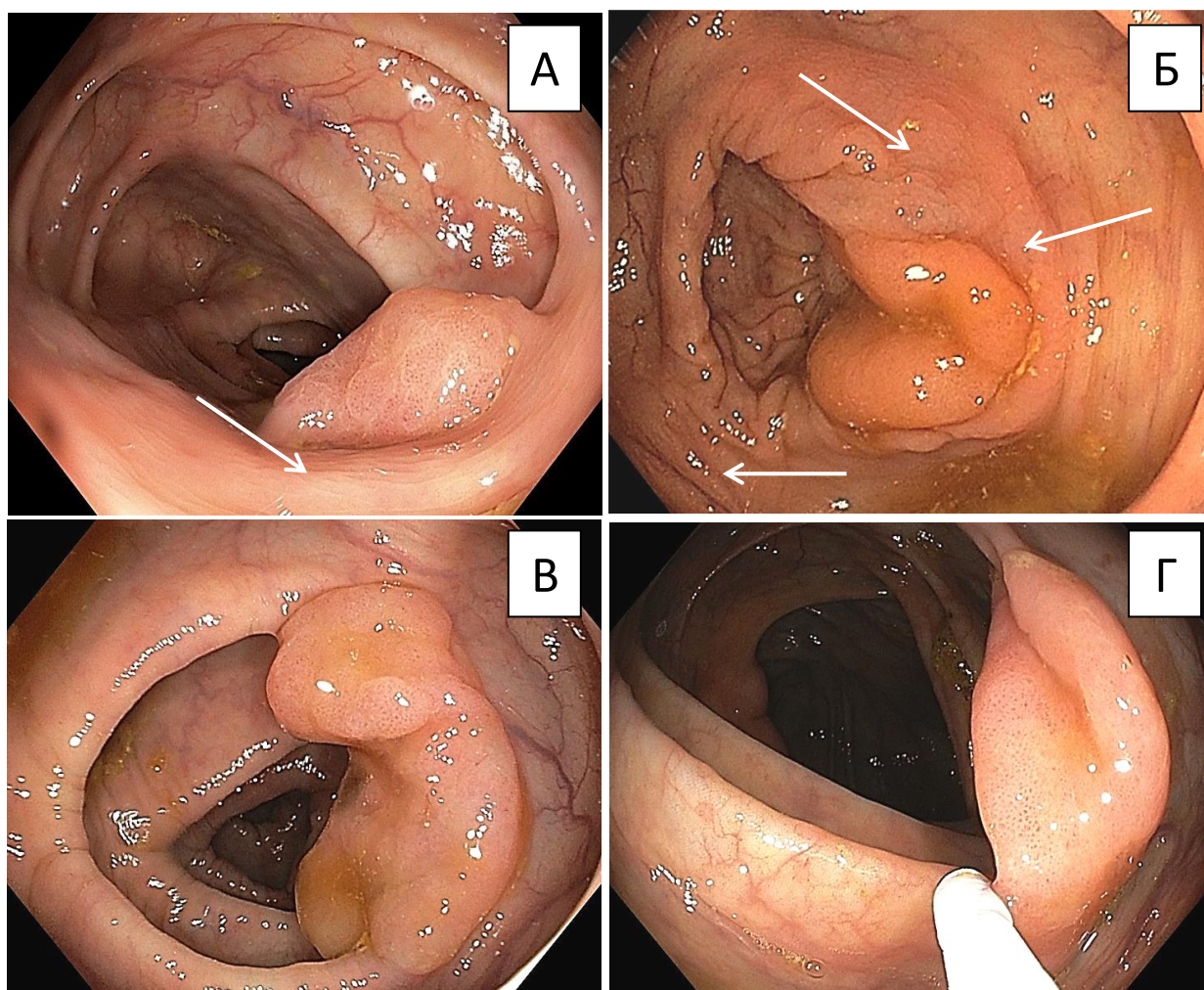


Рисунок 4 — Варианты макроскопических типов сидячей зубчатой аденомы. Колоноскопия с осмотром в белом свете. Эндофото:

А — сидячая зубчатая аденома: уплощенное образование (тип 0-Is), у дистального края слизистая с признаками диффузной гиперплазии (стрелка);

Б — сидячая зубчатая аденома: уплощенное образование (тип 0-Is), окружающая слизистая с признаками диффузной гиперплазии (стрелки);

В — сидячая зубчатая аденома: латерально растущее уплощенное образование (тип LST-NG), окружающая слизистая обычного вида;

Г — сидячая зубчатая аденома: плоское образование (тип 0-IIIa), окружающая слизистая обычного вида.

- контактная кровоточивость (отсутствует, минимальная, выраженная),
- подвижность (полная, ограниченная, отсутствует),
- консистенция (мягкая, эластичная, плотно-эластичная, плотная),
- наличие ямочного рисунка и его особенности (наиболее соответствующие типам такого рисунка в классификациях S. Kudo [121] и T. Kimura [116]),
- наличие и особенности микроваскулярного рисунка поверхности.

Отдельное внимание (рис. 1 и рис. 4) обращалось на состояние слизистой оболочки, окружающей выявленное образование, а именно: на отсутствие или наличие в ней признаков диффузной гиперплазии, характеризующейся локальным отсутствием или смазанностью сосудистого рисунка, едва заметной «зернистостью» или шероховатой «исчерченностью».

2.4.3. Эндоскопическая оценка плоских эпителиальных новообразований толстой кишки при колоноскопии «с улучшенной визуализацией»

Понятие «улучшенная визуализация» в контексте настоящего исследования означает применение с целью оптимизации качества оцениваемого эндоскопического изображения как дополнительных функциональных возможностей современных колоноскопов (узкоспектральная-, увеличительная эндоскопия, применение функции «близкого фокуса»), так и рутинной методики использования контрастных красителей (0,4% раствор индигокармина), как в самостоятельном варианте, так и в разных сочетаниях.

2.4.3.1. Хромоколоноскопия

Хромоскопия – это прижизненное (витальное) окрашивание тканей, один из методов, благодаря которому усиление контрастности изображения патологических тканей, либо характерное изменение их цвета обеспечивает наилучшую диагностику.

Различные красители обладают разными цветом и механизмом взаимодействия с тканями организма, используются в диагностических целях при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Для диагностики колоректальных новообразований применяют, в основном, индигокармин, метиленовый синий, генциан фиолетовый [45; 70; 73; 111].

Анатомически поверхность нормальной слизистой оболочки толстой кишки разделена мельчайшими углублениями на многочисленные участки. На каждом участке есть порядка 40-60 ямок диаметром 40-50 мкм каждая.

При обычном (стандартном в белом свете) эндоскопическом осмотре микроструктура поверхности слизистой едва заметна, но после применения хромокопии микроструктурный рельеф становится четким. Использование хромокопии и эндоскопии с увеличением способствовало созданию классификации состояния нормальной слизистой оболочки и её изменений на основе картины ямок эпителия желез [121].

Для хромокопии нами использовался контрастный краситель индигокармин в виде 0,4% раствора (индигокармин не абсорбируется и не реагирует с мембранами эпителиальных клеток, а скапливается в щелях между ними, усиливает рельефность слизистой оболочки).

Для того чтобы краситель проник в ямки эпителия необходимо отмыть поверхность новообразования от слизи. С этой целью применялся раствор следующего состава: пеногаситель (симетикон, 40 мг) и муколитик (ацетилцистеин, 400 мг), растворенные в 100 мл воды. Раствор наносился с помощью спрей-катетера на поверхность исследуемого объекта и выдерживался с экспозицией 2-3 минуты.

Введение индигокармина проводилось с помощью спрей-катетера фирмы Olympus (PW-205V), проводимого через инструментальный канал эндоскопа. Использование катетера позволяло равномерно распределять краситель по поверхности образования и существенно экономить его расходование (рис. 5).

Выполнение хромоколоноскопии с индигокармином без применения функции увеличения изображения позволило четко визуализировать края ПЭН и определять наличие возвышений или депрессии их поверхности. Внешний вид новообразований оценивался по критериям Парижской классификации [77; 164] (рис. 6).

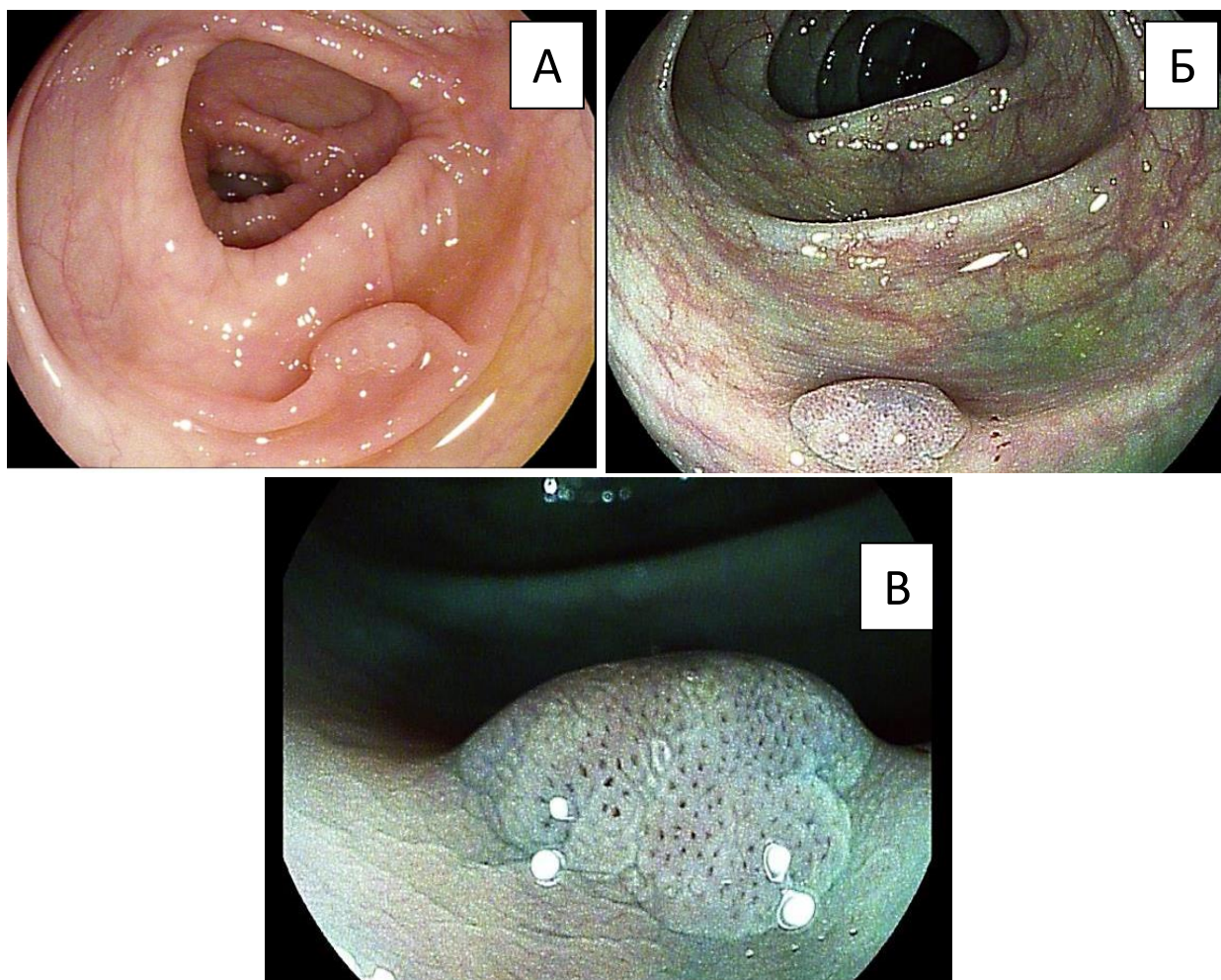


Рисунок 5 — Возможности «улучшенной визуализации» в распознавании ПЭН толстой кишки (на примере гиперпластического полипа ободочной кишки (тип 0-Па). Пациент К., 61 год, медицинская карта № 1030/16. Эндофото:

А – осмотр в белом свете без увеличения и хромокопии (ямки эпителия и микроваскулярная сеть не видны);

Б – осмотр в узком спектре света (i-Scan) без увеличения (видны ямки эпителия, соответствующие II типу по S. Kudo);

В – осмотр при хромокопии (индигокармин) с увеличением (хорошо видны ямки эпителия II типа по S. Kudo).

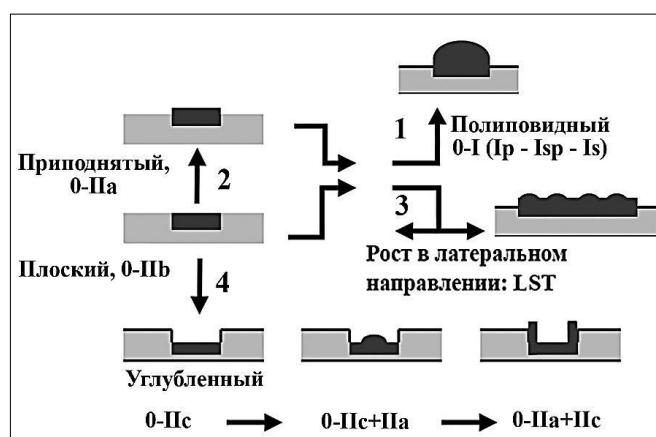


Рисунок 6 — Парижская классификация типов неопластического роста [77, 164]

Согласно этой классификации, выделяют:

- неполиповидные образования, возвышающиеся над окружающей слизистой не более чем на 2,5мм, в т.ч.: плоско-приподнятые (тип 0-IIa), плоские (тип 0-IIb), углубленные (тип 0-IIc) и плоские с углублением (тип 0-IIa+IIc);
- полиповидные образования, возвышающиеся более чем на 2,5мм: на широких основаниях (тип 0-Is) или на ножках (тип 0-Ip);
- латерально распространяющиеся образования: плоско-приподнятые, диаметром более 2,0см (LST).

Помимо этого, при хромоскопии была возможной оценка рисунка ямок эпителия, который, в зависимости от морфологического строения образований, мог быть идентифицирован, согласно классификации S.Kudo, как регулярный (II-IV-), нерегулярный (Vi-) или бесструктурный (Vn-) тип (табл. 7).

2.4.3.2. Магнификационная колоноскопия

Метод увеличительной эндоскопии основан на изменении фокусного расстояния между линзами на дистальном конце аппарата, осуществляемом с помощью специального оптического привода.

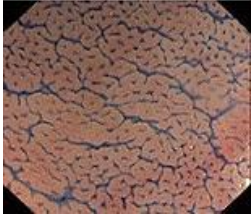
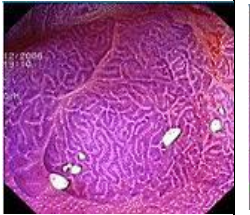


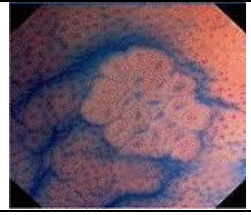

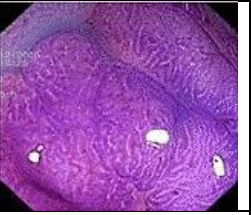

При этом на экране монитора отображается кратно увеличенная, без искажений и артефактов картина слизистой.

Проведение эндоскопии с увеличением позволяет обнаруживать изменения архитектоники слизистой оболочки толстой кишки, ее неоднородность, нерегулярность, которая появляется при различных патологических процессах.

При использовании сочетания увеличительной эндоскопии с хромоскопией производилась оценка ямочного рисунка по классификации S.Kudo, согласно которой ямки эпителия подразделяются на 5 типов [121] (табл. 7):

- Тип I – круглые, правильно расположенные ямки одинакового размера (соответствуют нормальной слизистой оболочке толстой кишки);

Классификация микрорельефа эпителиальной поверхности толстой кишки
по S. Kudo [121]

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

– 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).

Как следует из таблицы 7, особое внимание следует уделять ямкам V-типа. При выявлении нерегулярных ямок [Vi (+) тип] и отсутствии демаркационной линии, что указывает на наличие тяжелой дисплазии или

поверхностной инвазии карциномы, возможно выполнение эндоскопической полипэктомии (мукозэктомии, диссекции в подслизистом слое). При обнаружении же нерегулярных ямок [Vi (+++) - тип] в сочетании с демаркационной линией или бесструктурных ямок (Vn-тип), указывающих на карциному с глубокой подслизистой инвазией, адекватным является хирургическое вмешательство.

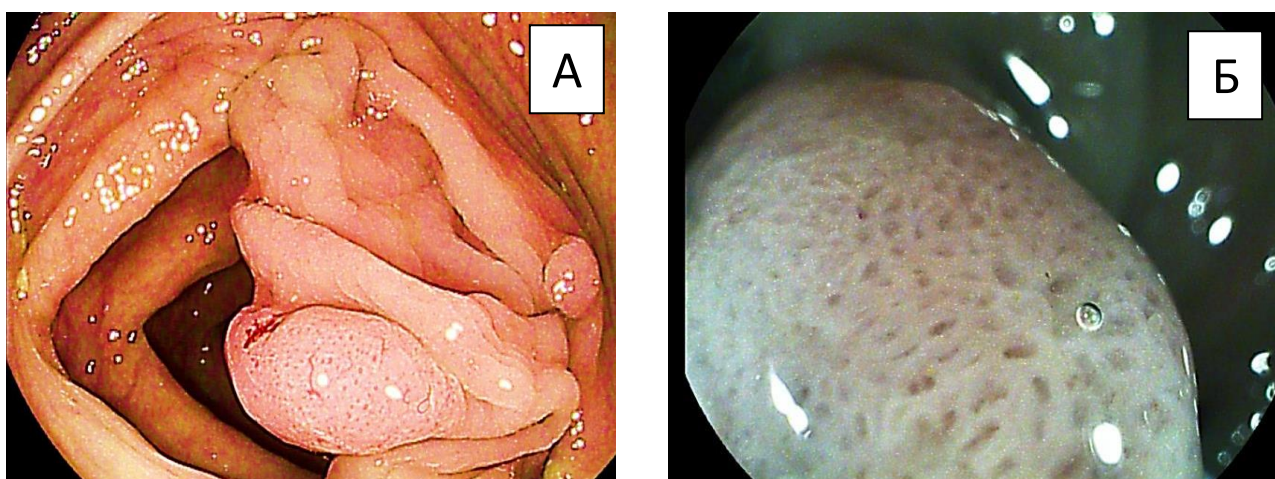


Рисунок 7 – Возможности технологий «улучшенной визуализации» в распознавании ПЭН толстой кишки (на примере «обычной» сидячей зубчатой аденомы (тип 0-IIa по Парижской классификации). Пациент К., 61 год, медицинская карта № 1030/16. Эндофото:

А – осмотр в белом свете без увеличения (видны ямки эпителия, соответствующие II типу по классификации S. Kudo, прилежащая слизистая оболочка с признаками диффузной гиперплазии);

Б – осмотр с увеличением изображения и хромоскопией (видны ямки эпителия II типа (по S. Kudo), а также более широкие открытые ямки II-О типа (по Т. Kimura).

Для оценки зубчатых образований помимо стандартной классификации S.Kudo нами учитывалось наличие в плоских образованиях толстой кишки «II-О» типа ямок эпителия, описанных в 2012 году Т. Kimura [116]., которые в сравнении с папиллярными и звездчатыми ямками II типа (по S. Kudo), более широкие и более округлые (рис. 7).

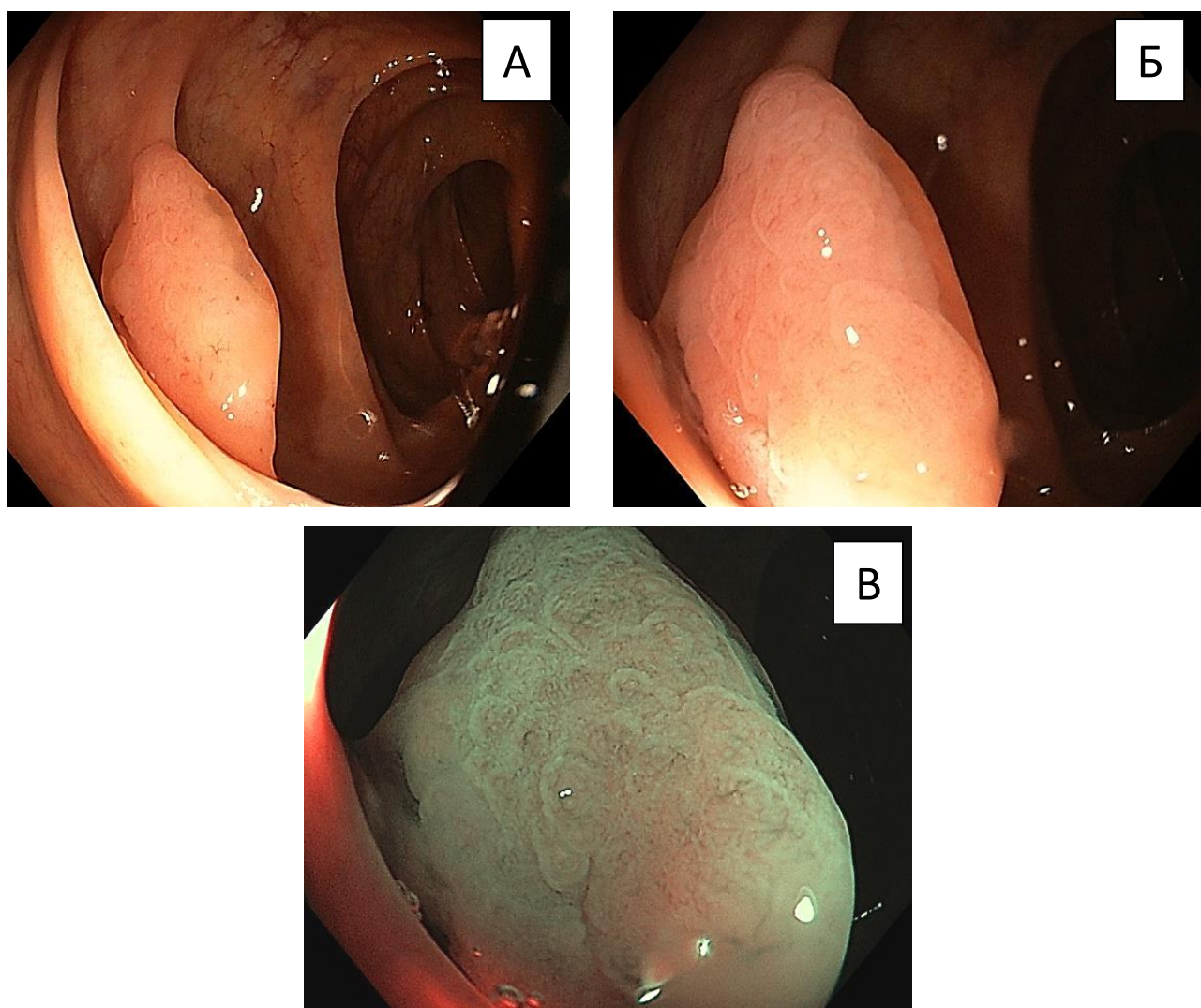


Рисунок 8 — Особенности эндоскопической манифестации «волнистой» сидячей зубчатой аденомы (тип 0-Is по Парижской классификации). Пациент Щ., 64 года, медицинская карта № 90/17. Эндофото:

А – осмотр в белом свете (ямки эпителия не видны, видны едва заметные капилляры по типу изогнутых линий);

Б – осмотр в белом свете и в близком фокусе (волнистая поверхность, видны капилляры по типу изогнутых линий);

В – осмотр в близком фокусе и в узком спектре света NBI (видны капилляры по типу изогнутых линий).

Кроме магнификационной эндоскопии (оптическое увеличение), нами применялась технология «близкого фокуса», эффект которой заключается в уменьшении фокусного расстояния эндоскопа в ходе исследования с 0,3 см до 0,1 см (рис. 8), что позволяет получить высококачественное резкое изображение рассматриваемого объекта, увеличенное в 20 раз.

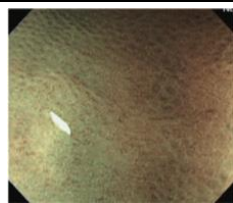


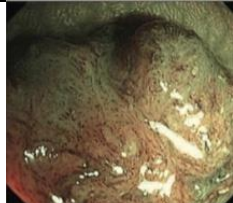




2.4.3.3. Узкоспектральная колоноскопия

Методика узкоспектральной эндоскопии (NBI, i-Scan) основана на преимущественном поглощении света определенной длины волны гемоглобином.

Применение этой методики в сочетании с оптическим увеличением позволяет оценить микроваскулярный рисунок поверхности неоплазий с использованием классификации Y. Sano с соавт. [151] – (табл. 8):

Таблица 8

Классификация капиллярного рисунка слизистой толстой кишки по Y. Sano

Сосудистый рисунок	I	II	IIIА	IIIВ
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

Синий свет рассеивается в поверхностных слоях и поглощается поверхностными капиллярами – в результате появляется возможность контрастного выделения капилляров и рельефа слизистой оболочки. Зеленый свет проникает в более глубокие слои и поглощается венулами слизистой оболочки, которые визуализируются в виде сосудов голубого цвета. Иллюстрация возможностей узкоспектральной эндоскопии – на рис. 9:

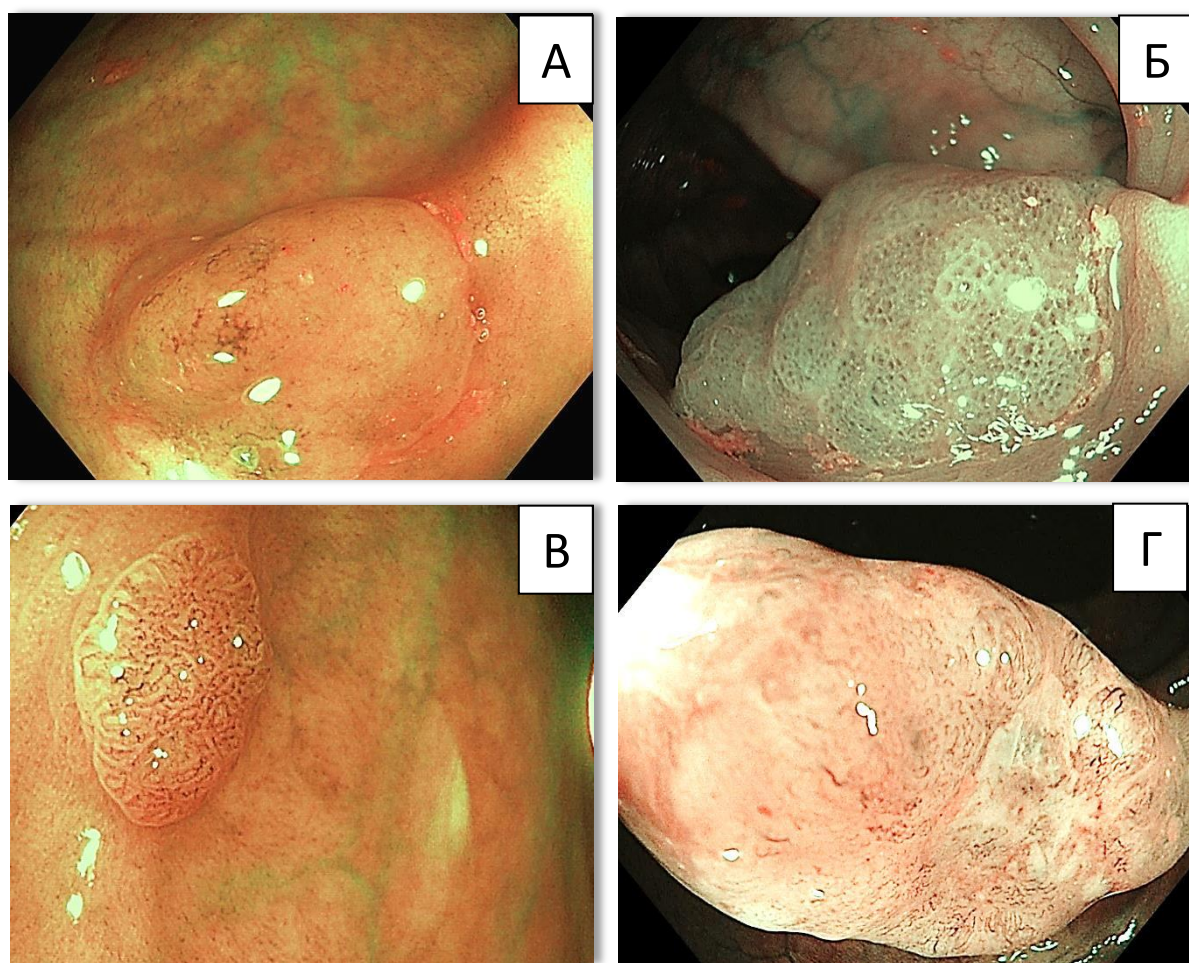


Рисунок 9 – Типы микроваскулярного рисунка поверхности ПЭН толстой кишки разного морфологического строения (по Y.Sano [151]). Осмотр в узком спектре света (NBI). Эндофото:

А – гиперпластический полип (I тип, капиллярная сеть не видна);

Б – обычная сидячая зубчатая аденома (I тип, капиллярная сеть не видна; хорошо видны ямки эпителия II типа по S.Kudo и II-O типа по T.Kimura);

В – тубулярная аденома (II тип, капилляры регулярно окружают железы слизистой оболочки);

Г – карцинома с глубокой подслизистой инвазией (IIIА и IIIВ типы, нерегулярный и искаженный капиллярный рисунок).

Данная классификация позволяет отнести выявленные образования при эндоскопической картине капилляров I-типа к зубчатым (гиперпластическим) образованиям, II-типа – к доброкачественным аденомам, IIIА-типа – к аденомам с тяжелой дисплазией или интраэпителиальной неоплазией, IIIВ-типа – к новообразованиям с глубокой подслизистой инвазией рака.

2.4.4. Особенности формирования заключения колоноскопии, основанного на визуальной оценке выявленных ПЭН толстой кишки

После завершения перечисленных выше этапов эндоскопического осмотра, предположительная морфологическая принадлежность выявленных ПЭН основывалась на ассоциациях, «построенных» на визуальной картине:

- а) «гиперпластический полип»,
- б) «сидячая зубчатая аденома»,
- в) «аденоматозный полип без тяжелой дисплазии эпителия»,
- г) «аденоматозный полип с возможной малигнизацией (с тяжелой дисплазией или интраэпителиальной неоплазией),
- д) карцинома с подслизистой инвазией (поверхностной или глубокой).

Результат такой оценки регистрировался в протоколе колоноскопии отдельно: а) для WLE-осмотра без применения уточняющих технологий, б) для эндоскопического осмотра с применением уточняющих технологий.

По результатам комплексной эндоскопической диагностики (осмотр в белом свете и с применением уточняющих технологий) определялся индивидуальный план клинического ведения пациентов, зависимый от оцениваемого исключительно по визуальной картине характера ПЭН:

— динамическое наблюдение (мелкие гиперпластические, зубчатые или аденоматозные образования диаметром 1-3мм, при убедительных эндоскопических признаках их доброкачественности);

— эндоскопическое удаление (все гиперпластические, зубчатые или аденоматозные ПЭН диаметром > 3-4 мм: с эндоскопическими признаками их доброкачественности, тяжелой дисплазии или интраэпителиальной неоплазии);

— пробное введение в подслизистый слой жидкости для оценки эффективности "лифтинга" или биопсия ПЭН для верификации его возможной злокачественности (образования с признаками подслизистой инвазии);

— биопсия образования с целью морфологического подтверждения его злокачественности (все новообразования с признаками глубокой инвазии).

2.5. Способы получения образцов ткани плоских эпителиальных образований толстой кишки для морфологического исследования

В проведенном исследовании ключевая роль отводилась морфологической идентификации удаленных новообразований, поэтому важным компонентом работы был выбор способа получения образцов ткани для их морфологического исследования и его практическая реализация.

В табл. 9 представлены примененные в работе способы получения материала для морфологического исследования в каждой из 2-х групп анализа:

Таблица 9

Способы получения материала для окончательного морфологического исследования ПЭН толстой кишки

Группа	Способ						Всего n (%)
	Щипцов. биопсия	Эксцизия «холодной петлей»	Электро- эксцизия	Мукоз- эктомия	Диссекция	Опера- ция	
I	—	—	13	135	1	3	152 (47,5)
II	2	4	45	98	6	13	168 (52,5)
Итого n (%)	2 (0,6)	4 (1,3)	58 (18,1)	233 (72,8)	7 (2,2)	16 (5,0)	320 (100,0)

Как видно из таблицы, чаще выполнялось эндоскопическое удаление ПЭН, при этом предпочтение отдавалось мукозэктомии (endoscopic mucosal resection – EMR) с предварительным введением в подслизистый слой жидкости для лифтинга слизистой с опухолью (n = 233, – 72,8%) или моноблочной/пофрагментарной петлевой электроэксцизии (n = 58, – 18,1%).

Значительно реже для удаления ПЭН (с целью т.н. «тотальной» биопсии) применялась диссекция в подслизистом слое (n = 7, – 2,2%), а для удаления небольших неоплазий (n = 4, – 1,3%) – методика «холодной петли», предупреждающая характерное для электрохирургических методик сгорание мелких фрагментов ткани и позволяющая проводить морфологическое исследование сохраненных таким образом и извлеченных новообразований.

Если же эндоскопическое удаление ПЭН не представлялось возможным (при обнаружении злокачественности и местной распространенности опухоли) – выполняли щипцовую биопсию (n = 21, – 6,6%), которая только в 2-х случаях (как это представлено в табл. 9) явилась единственным и окончательным источником получения образцов ткани для морфологической идентификации неоплазии. В остальных 19 из 21 случая, после получения результатов щипцовой биопсии было выполнено эндоскопическое (n = 7) или хирургическое (n = 12) удаление, с морфологическим исследованием операционного материала – полностью удаленных новообразований.

Морфологическая идентификация по операционному материалу удаленных в ходе лапароскопических вмешательств ПЭН была проведена в 16 случаях (в 3-х – без предварительной щипцовой биопсии), в т.ч. по поводу злокачественных ПЭН с эндоскопическими признаками глубокой инвазии (n = 13) и по поводу доброкачественных образований (n = 3). По поводу 2-х из этих 3-х доброкачественных опухолей (вследствие их неудобной локализации) эндоскопическое удаление не предпринималось, а в 1 (из-за перфорации кишки при попытке эндоскопического удаления) – выполнена конверсия в лапароскопическую резекцию сегмента кишки с опухолью.

2.5.1. Щипцовая биопсия

Эффективность щипцовой биопсии не превышает 40-45%, к тому же она способствует ухудшению условий выполнения эндоскопического вмешательства по удалению ПЭН толстой кишки путем эндоскопической мукозэктомии с опухолью или путем диссекции в подслизистом слое кишечной стенки, так как вызывает развитие фиброза последнего [13].

Поэтому, для морфологической идентификации ПЭН оправдано исследование полностью удаленных через колоноскоп новообразований, а щипцовую биопсию следует выполнять только в тех случаях, когда, по ряду причин и обстоятельств, эндоскопическое удаление любым из известных способов расценивается как нецелесообразное или невозможное.

В нашем материале щипцовая биопсия для морфологического подтверждения вывода эндоскопического исследования, основанного на визуальной оценке ПЭН, была выполнена у 21 пациента (у 5 из первой группы и у 16 – из второй). Эффективной она оказалась в 11 (52,4%) из 21 случаев, подтвердив (в 1-м случае после повторного выполнения) в 10 из них наличие карциномы, а в 1 – гиперпластического образования. В 10 (47,6%) наблюдениях результаты исследования биопсийного материала не совпали с данными морфологического исследования операционного материала: биопсийный материал оказался более «благополучным», (там, где в «щипцовых» биоптатах обнаруживалась умеренная дисплазия, в операционном материале – интраэпителиальная неоплазия (pTis), а где тяжелая дисплазия – аденокарцинома с поверхностной подслизистой инвазией (pT₁Sm₁).

2.5.2. Недиатермическая эксцизия – удаление «холодной» петель

«Холодная» полипэктомия – методика удаления плоских эпителиальных образований и уплощенных полиповидных образований на широких основаниях эндоскопической петлей без применения тока высокой частоты (режимов резания и коагуляции) [5]. Для срезания полипов используются как обычные петли из витой многожильной проволоки, так и специальные гексагональные петли небольшого диаметра из одножильной проволоки. «Холодной петлей» удаляются, как правило, мелкие образования диаметром не более 1,0 см, без предварительного введения в подслизистый слой жидкости.

Техника выполнения «холодной» петлевой эксцизии плоских эпителиальных образований толстой кишки:

- после выявления образования, подлежащего эндоскопическому удалению, оно выводится в удобное для вмешательства положение (в нижний полюс изображения новообразования на экране видеомонитора);

- эндоскопическая петля в раскрытом положении накидывается на образование и затягивается с захватом небольшой части (около 1-2 мм) прилежащей к нему неизменной слизистой оболочки по всей окружности;

– далее (желательное действие) – производится небольшая инсуффляция воздуха, петля несколько приоткрывается, из-под нее выходит избыток захваченных тканей в области основания образования, что предотвращает повреждение глубоких слоёв кишечной стенки;

– петля повторно закрывается полностью с пересечением слизистой оболочки и удалением образования.

После отсечения опухоли ее ложе представляет собой скальпированную раневую поверхность, дном которой является глубинный остаток подслизистого слоя. Эта поверхность и раневые края – с несущественной паренхиматозной кровоточивостью, сопоставимой по интенсивности с таковой в результате выполнения щипцовой биопсии. Для быстрого и надежного гемостаза в отдельных случаях возможно орошение поверхности раствором препарата «Гемоблок» или ее клипирование эндоклипсами.

Как видно из данных, представленных в табл. 9, «холодная» петлевая эксцизия была успешно и без осложнений применена в отношении 4 плоских эпителиальных новообразований толстой кишки небольших размеров. Методика использована с целью сохранения всего объема ткани ПЭН для их морфологической идентификации, т.к. применение диатермического тока могло привести к утрате удаленных мелких образований в результате их обугливания.

2.5.3. Диатермическая электроэксцизия

Из представленных в табл. 9 данных видно, что наиболее часто эндоскопическое удаление ПЭН толстой кишки осуществлялось путем так называемой «мукозэктомии» (эндоскопической электрорезекции слизистой оболочки кишки вместе с опухолью – Стрекаловский В.П., Одарюк Т.С., Веселов В.В., 1986) [44]. Методика выполнения эндоскопической мукозэктомии включала в себя несколько этапов (рис. 10):

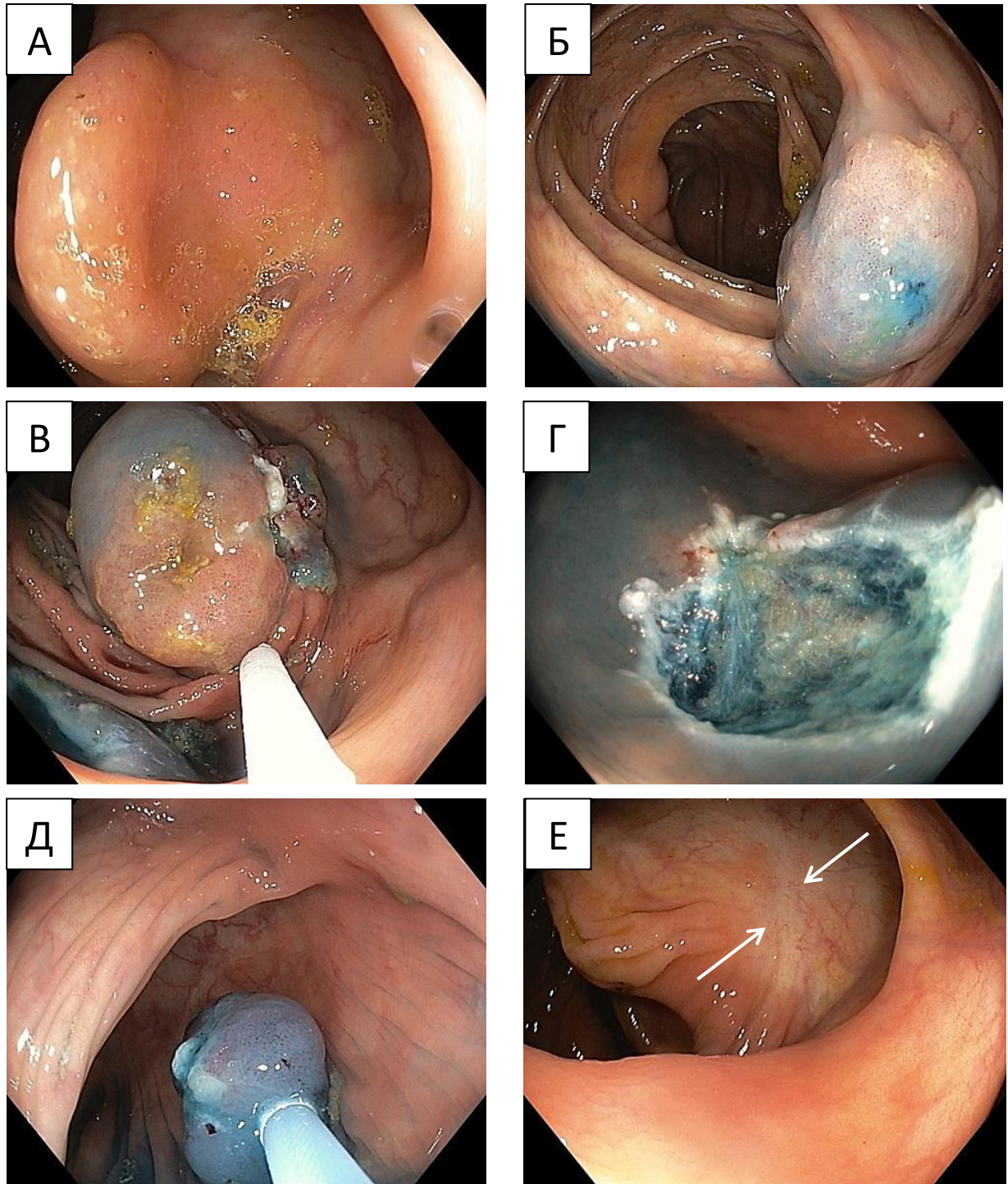


Рисунок 10 — Иллюстрация этапов эндоскопической мукозэктомии. Пациент А., 58 лет, медицинская карта № 3815/16. Эндофото:
 А — «волнистая» зубчатая аденома восходящей кишки (тип 0-Па), вид перед мукозэктомией при исследовании в белом свете;
 Б — то же после создания «гидроподушки»;
 В — этап выполнения петлевой электроэксцизии;
 Г — раневая поверхность после завершения мукозэктомии;
 Д — извлечение удаленного новообразования диатермической петлей;
 Е — рубец (стрелки) на месте удаленного образования через 1 год после эндоскопической мукозэктомии.

1. Для отграничения опухолевой ткани от мышечного слоя кишечной стенки под основание патологического очага (в подслизистый слой) эндоскопической иглой вводилась жидкость, тем самым формировалась «гидроподушка», приподнимающая ПЭН и предупреждающая повреждение глубоких слоёв кишечной стенки при иссечении новообразования. Для этого использовался раствор «Гелофузина» (желатин + натрия хлорид), подкрашенный 0,4% раствором индигокармина. Объем жидкости для создания «гидроподушки» составлял от 4 до 25 мл и зависел от размера подлежащей удалению опухоли.

Точка для выполнения инъекции с целью создания «гидроподушки» в подслизистом слое избиралось с соблюдением следующих условий:

- при небольшом плоском образовании – в его центральной части;
- при крупном плоском образовании – первая инъекция у проксимального полюса новообразования, последующие – из нескольких точек по условной линии, окаймляющей такое образование;
- при необходимости выполнялись инъекции раствора «Гелофузина» из нескольких точек, всегда сохранялась возможность повторных дополнительных инъекций в процессе выполнения мукозэктомии.

Создание подслизистой «гидроподушки» под подлежащим удалению и, возможно, злокачественным ПЭН предоставляло дополнительную информацию: равномерное отслоение и лифтинг слизистой с опухолью над «гидроподушкой» – свидетельство отсутствия инвазии в подслизистый слой. Наоборот, неравномерное поднятие образования либо отсутствие его поднятия над окружающей слизистой – свидетельство возможных:

– злокачественности опухоли с инвазией в подслизистый или более глубокие слои кишечной стенки,

– рубцовых изменений или фиброза в подслизистом слое вследствие ранее выполненных щипцовых биопсий. В любом случае, в подобных ситуациях принималось решение об изменении тактики в пользу отказа от удаления образования эндоскопическим способом.

2. Диатермической петлёй производился захват новообразования с небольшим «ободком» окружающей его неизменной слизистой оболочки и, после частичной аспирации через эндоскоп воздуха из просвета кишки, производилось отсечение опухоли на смешанном режиме «резания» и «коагуляции», в результате чего образовывалась раневая поверхность, дном которой был подслизистый слой или граница подслизистого и мышечного слоёв кишечной стенки.

3. Осмотр раневой поверхности после иссечения опухоли осуществлялся:

- Для проверки гемостаза: при подозрении на возможное отсроченное кровотечение проводилась его профилактика, при наличии кровотечения или кровоточивости раневого ложа – остановка кровотечения (электрокоагуляция, аргоно-плазменная коагуляция, клипирование, др.);

- Для проверки полноты удаления опухоли: при выявлении оставшихся неудаленных участков ПЭН производилась их дополнительная петлевая электроэксцизия или аргоно-плазменная коагуляция.

4. Извлечение удаленного образования:

- При небольших плоских образованиях чаще всего использовалась вакуумэкстракция через инструментальный канал колоноскопа в специальную ловушку, присоединяемую к аспирационному штуцеру на его коннекторе;

- Образования бóльших размеров извлекались, как правило, той же петлей, которой выполнялась эксцизия ПЭН, либо эндоскопическими «треногой», «сачком», др.

После каждого проведенного эндоскопического вмешательства оформлялось «Направление операционного материала на морфологическое исследование». В бланке «Направления...» отмечались наиболее важные, относящиеся к удаленному образованию и полученные путем его исключительно визуальной оценки сведения: размер, локализация, предположительное морфологическое строение (гиперпластический полип, обычная сидячая зубчатая аденома, волнистая зубчатая аденома,

аденоматозный полип), наличие признаков тяжелой дисплазии, поверхностной или глубокой инвазии. Оформленное таким образом направление позволяло нам сравнить результаты предварительной эндоскопической и окончательной патоморфологической оценок удаленных плоских новообразований и объективно оценить их эффективность эндоскопической и морфологической диагностики.

2.5.4. Диссекция в подслизистом слое

Из таблицы 9 видно, что в 7 случаях удаление новообразований было осуществлено методикой диссекции в подслизистом слое, которая была разработана в Японии 1990-е годы для удаления единым блоком ранних злокачественных новообразований в верхних отделах ЖКТ, а в качестве методики удаления новообразований толстой кишки начала применяться с 2003 года [163; 174].

Причины, потребовавшие разработки данной методики - это недостатки мукозэктомии: сложность удаления единым блоком образований размером более 20 мм, требующая применения фрагментации опухоли, что обуславливает сложность ее морфологической оценки и высокий риск местного рецидивирования.

Основные показания: LST, не поддающиеся удалению единым блоком, новообразования с фиброзом, спровоцированным ранее произведенной биопсией или рецидивирующие опухоли после эндоскопической резекции, а также малигнизированные новообразования с признаками поверхностной подслизистой инвазии.

Необходимая аппаратура и инструментарий: эндоскопические электрохирургические ножи разной конфигурации, гемостатические щипцы, эндоскопические клипсы, прозрачные дистальные колпачки.

Этапы диссекции в подслизистом слое: маркировка краев образования, инъекция в подслизистый слой для поднятия образования, окаймляющий разрез, собственно диссекция подслизистого слоя, тракция удаляемого

образования, ушивание дефекта слизистой оболочки (при необходимости) и извлечение образования для гистологического исследования. Извлеченное образование размещается на специальной подставке, расправляется, края его закрепляются иглками, что позволяет морфологу полностью оценить макроскопическую картину образования, выполнить необходимые срезы и, в дальнейшем, при микроскопическом исследовании, изучить полноценность эндоскопического вмешательства.

2.6. Статистическая обработка данных

В рамках диссертационного исследования применялись следующие инструменты статистического анализа:

- построение таблиц сопряженности и использование критерия χ^2 -Пирсона для определения статистической значимости различий между сравниваемыми показателями,

- непараметрический критерий Манна-Уитни (u-тест) для оценки различий между используемыми в работе выборками клинических наблюдений,

- построение логистических регрессий (в основном парных): при построении логистической регрессии мы принимали во внимание значения, что статистически значимым считается коэффициент при $p < 0.05$,

- расчет диагностической точности различных методов исследования, на основании расчета диагностических чувствительности и специфичности.

Расчеты производились с помощью разных статистических пакетов: свободной среды RStudio (для языка программирования R), Stata 11, а также, частично, в MS Excel.

Все вышеизложенное позволило у пациентов I группы сравнить результаты предварительной эндоскопической диагностики, основанной исключительно на оценке визуальных данных при WLE-осмотре и осмотре с использованием уточняющих технологий, с результатами окончательной морфологической идентификации удаленных плоских неоплазий, а также

оценить эффективность рутинного эндоскопического осмотра в белом свете в сравнении с эффективностью эндоскопического осмотра с использованием уточняющих методик. Сопоставление результатов визуальной эндоскопической диагностики с результатами морфологического исследования операционного материала позволило обнаружить эндоскопические признаки, наиболее характерные для плоских неоплазий толстой кишки того или иного морфологического строения. Совокупность таких признаков составила эндоскопическую семиотику плоских эпителиальных новообразований толстой кишки различного морфологического строения, обладающих разным злокачественным потенциалом и, по этой причине, «требующих» применения в отношении их «носителей» различающейся тактики клинического ведения.

Анализ результатов комплексного обследования пациентов II группы позволил оценить эффективность разработанной эндоскопической семиотики в диагностике и выборе тактики клинического ведения пациентов с плоскими эпителиальными новообразованиями толстой кишки.

РАЗРАБОТКА, ВЕРИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ СЕМИОТИКИ ПЛОСКИХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Основными задачами первого этапа исследовательской работы, основанного на эндоскопической и морфологической диагностике ПЭН толстой кишки у пациентов I-й условной группы анализа, являлись:

- изучение возможностей колоноскопии в диагностике ПЭН;
- разработка эндоскопической семиотики ПЭН: визуально оцениваемых особенностей неоплазий, наблюдаемых при осмотре в белом свете без применения уточняющих эндоскопических технологий;
- уточнение эндоскопической семиотики ПЭН: визуально оцениваемых особенностей неоплазий, наблюдаемых при осмотре с использованием уточняющих технологий (хромоскопии, узкого спектра света, оптического увеличения или близкого фокуса).

Решение перечисленных задач было необходимо для дифференцированного внедрения результатов в клиническую практику ЛПУ с различающимися уровнями технической оснащенности и технологической вооруженности эндоскопических подразделений.

3.1. Дизайн 1-го этапа исследования

Дизайн 1-го этапа исследования содержал в себе следующие позиции:

1. Выявление ПЭН при выполнении рутинной (осмотр в белом свете, examination in White Light, WL-endoscopy, WLE) колоноскопии.
2. WLE-осмотр обнаруженного ПЭН без использования при этом уточняющих технологий и без выполнения эндоскопической биопсии:
 - визуальная оценка ПЭН до и после отмывания его поверхности от слизистого и иных наложений (форма, цвет, размеры, поверхность, края, подвижность, консистенция, наложения на поверхности, др...).

— фотографирование ПЭН до и после отмывания его поверхности от слизистого и иных наложений и архивирование изображений для последующего поиска характерных эндоскопических признаков.

3. Формулирование (исключительно на основании визуальных данных, полученных при WLE-осмотре без использования уточняющих технологий) диагностического вывода о вероятном морфологическом строении ПЭН.

4. Осмотр обнаруженного ПЭН с использованием одной из уточняющих технологий (хромоскопия, осмотр в узком спектре света, осмотр в условиях оптического увеличения / близкого фокуса), или их сочетания.

— визуальная оценка на основе классификаций S.Kudo, NICE, T.Kimura, Y.Sano эндоскопических характеристик ПЭН, полученных при осмотре в условиях применения уточняющих технологий (особенности микрорельефа и микроваскулярного рисунка поверхности, краевой линии, демаркационной линии, др...);

— фотографирование ПЭН в условиях применения уточняющих технологий и архивирование изображений для последующего поиска характерных эндоскопических признаков.

5. Формулирование диагностического вывода о вероятном морфологическом строении ПЭН, основанного на совокупных визуальных данных, полученных при осмотре в белом свете и при осмотре с использованием уточняющих технологий.

6. Удаление обнаруженного новообразования тем или иным способом (зависимым от особенностей диагностического вывода колоноскопии о возможной морфоструктуре, характере и местной распространенности ПЭН толстой кишки) – эндоскопическим или хирургическим:

— при мотивированном отказе от эндоскопического удаления ПЭН в пользу проведения хирургического вмешательства – обязательное выполнение эндоскопической биопсии с целью дооперационной морфологической верификации диагноза.

— направление для морфологического исследования операционного материала, полученного в результате эндоскопического или хирургического удаления ПЭН толстой кишки.

7. Морфологическая идентификация удаленных тем или другим способом новообразований.

8. Сопоставление диагностических результатов рутинной колоноскопии (с WLE-осмотром без использования уточняющих технологий), а также результатов колоноскопии, полученных при использовании уточняющих технологий, с результатами морфологического исследования удаленных эндоскопическим или хирургическим способом ПЭН толстой кишки.

9. Анализ полученных данных, выявление закономерностей.

10. Формирование эндоскопической семиотики ПЭН толстой кишки из наиболее характерных для новообразований того или иного морфологического строения (и той или иной местной распространенности) визуальных признаков, установленных при эндоскопическом осмотре в белом свете без использования уточняющих технологий;

11. Уточнение эндоскопической семиотики ПЭН толстой кишки из наиболее характерных для новообразований того или иного, морфологического строения (и той или иной местной распространенности) визуальных признаков, установленных при осмотре с использованием уточняющих технологий.

11. Определение диагностической ценности визуальных признаков, обнаруживаемых при рутинной колоноскопии (в белом свете) и позволяющих высказывать достоверные суждения:

- о возможном морфологическом строении ПЭН,
- о возможном характере новообразования,
- о возможных факте и глубине инвазии ПЭН в стенку толстой кишки,
- о возможности эндоскопического удаления ПЭН толстой кишки.

3.2. Результаты диагностики плоских эпителиальных новообразований толстой кишки путем колоноскопии с осмотром «в белом свете»

У 86 пациентов I-й группы при эндоскопическом исследовании были выявлены, типированы на основании данных исключительно визуального осмотра, тем или иным способом (эндоскопическим/хирургическим) удалены 152 ПЭН толстой кишки.

Все 152 удаленные новообразования были извлечены и направлены на морфологическое исследование для их идентификации. Последняя, кроме своей клинической значимости, была необходима и как эталон оценки адекватности и эффективности диагностической колоноскопии в прогнозировании (на основании исключительно визуальных данных) морфологической структуры выявленных ПЭН, их характера и местной распространенности.

По данным гистологического исследования, 152 удаленных новообразований толстой кишки были представлены следующими вариантами морфологического строения:

– 58 (38%) – «сидячие» зубчатые образования, среди них: 37 – без дисплазии (Д –), 20 – с незначительной (Д+) или умеренной (Д++) дисплазией, 1 – с тяжелой (Д+++) дисплазией эпителия;

– 71 (47%) – тубулярные и тубулярно-ворсинчатые аденомы, среди них: 65 – с незначительной (Д+) или умеренной (Д++) дисплазией эпителия, 3 – с тяжелой (Д+++) дисплазией и наличием фокусов «carcinoma in situ» (Cis), 3 – с комплексами аденокарциномы (Cr), прорастающей в поверхностные (n=1) и в глубокие (n=2) отделы подслизистого слоя;

– 23 (15%) – гиперпластические полипы (ГП).

Особенности локализации плоских эпителиальных новообразований по отделам толстой кишки в зависимости от их морфологического строения, представлены в табл. 10:

Локализация у пациентов I-ой группы плоских и уплощенных эпителиальных новообразований толстой кишки различного морфологического строения

Локализация	Морфологическое строение ПЭН							Итого: n (%)
	ГП	Зубчатые			Аденоматозные			
		Д–	Д+/++	Д+++	Д+/++	Д+++	CiS/Cr	
Правые отделы ободочной кишки	9	28	15	1	32	1	2	88 (57,9)
Левые отделы ободочной кишки	12	9	5	–	24	2	1	53 (34,9)
Прямая кишка	2	–	–	–	9	–	–	11 (7,2)
Всего: n (%)	23 (15,1)	37 (24,3)	20 (13,2)	1 (0,7)	65 (42,7)	3 (2,0)	3 (2,0)	152 (100)

Как следует из данных таблицы 10, большинство (14 из 23, – 61%) гиперпластических и половина (36 из 71, – 51%) аденоматозных образований локализовались в левых отделах ободочной кишки и в прямой кишке, тогда как все образования зубчатого строения располагались исключительно в ободочной кишке, а их подавляющее большинство (44 из 58, – 76%) – в ее правых отделах.

Все 152 обнаруженные и комплексным образом (WLE + осмотр с применением уточняющих технологий) исследованные новообразования толстой кишки были удалены эндоскопическим (n = 149, – 98,0%) или хирургическим (n = 3, – 2,0%) способом, а операционный материал был направлен для его морфологической идентификации.

Показаниями к выбору способа эндоскопического удаления 146 (96,1%) из 149 новообразований послужили убедительные данные (достоверные признаки доброкачественности ПЭН, либо косвенные признаки наличия тяжелой дисплазии / поверхностной инвазии малигнизированного ПЭН в подслизистый слой кишечной стенки), свидетельствующие о возможности применения с этой целью эндоскопического вмешательства без предварительного выполнения щипцовой биопсии.

7 (4,6%) из 152 опухолей были удалены одномоментной, а 6 (3,9%) – пофрагментарной петлевой электроэксцизией, 133 (87,5%) – единым блоком (132 – путем мукозэктомии, 1 – путем подслизистой диссекции) – табл. 11:

Таблица 11

Интервенционные вмешательства у пациентов I-й группы, направленные на удаление выявленных ПЭН толстой кишки

Предвар. щипцовая биопсия	Эндоскопическое вмешательство				Опера- ция	Всего n (%)
	Петлевая электроэксцизия		Мукоз- эктомия	Диссекция		
	Одномоментная	Пофрагментарная				
Нет	7	6	132	1	–	146 (96,1)
Да	–	–	3	–	3	6 (3,9)
Итого n (%)	7 (4,6)	6 (3,9)	135 (88,8)	1 (0,7)	3 (2,0)	152 (100,0)
	149 (98,0)					

Кроме того, была выполнена щипцовая биопсия 3 (3,9%) из 149 ПЭН, т.к. указанные опухоли вызвали при их визуальной эндоскопической оценке подозрение на наличие начальных явлений злокачественной трансформации.

Морфологическим исследованием биопсийного материала ни в одном из этих 3-х ПЭН не были обнаружены свидетельства злокачественности, поэтому каждое из них было удалено способом эндоскопической мукозэктомии и направлено для планового морфологического исследования. Морфологическим же исследованием операционного материала (представляющего собой целиком удаленные опухоли) было, всё же, установлено наличие признаков злокачественности (аденокарцинома с поверхностной инвазией в подслизистый слой) в каждом из трех новообразований. Таким образом, была подтверждена обоснованность предположений о принадлежности каждого из 3-х обсуждаемых новообразований к раннему раку, которые содержались в диагностических выводах, основанных исключительно на визуальных данных, полученных в ходе колоноскопии.

Перфораций толстой кишки во время эндоскопических операций не было.

В 6 наблюдениях эндоскопические операции осложнились кровотечениями (4 эпизода – в ходе эндоскопической операции, 2 – в отсроченном периоде), которые во всех случаях были успешно остановлены эндоскопическим способом (клипированием кровоточащего сосуда), рецидивов кровотечения не было.

Хирургические операции были выполнены у 3 (2,0%) из 152 пациентов:

– Показаниями для выполнения правосторонней гемиколэктомии у 2-х из этих 3-х пациентов послужили явные эндоскопические признаки глубокой подслизистой инвазии малигнизированных аденоматозных образований. Злокачественный характер этих ПЭН был доказан по материалу щипцовой биопсии, а факт глубокой инвазии в подслизистый слой кишечной стенки – по результатам морфологического исследования операционного материала.

– Показанием для выполнения лапароскопической илеоцекальной резекции по поводу 1 из указанных выше 3 ПЭН стало распространяющееся на баугиниеву заслонку гиперпластическое образование слепой кишки размерами более 2,0 см, морфологическая структура которого была правильно предсказана по визуальной картине, полученной в ходе колоноскопии. Предпочтение, отданное лапароскопической операции, было обусловлено особенностями расположения ПЭН, ограничивавшими возможность его эндоскопического удаления. Диагностический вывод колоноскопии о гиперпластическом характере ПЭН был в последующем подтвержден морфологическим исследованием операционного материала.

3.2.1. Эндоскопическая диагностика ПЭН гиперпластического типа

При осмотре в белом свете выявленных ПЭН учитывались их доступные для визуальной оценки свойства: цвет, форма, поверхность, край, консистенция, подвижность, тип по Парижской классификации, наличие и характер видимой капиллярной сети, демаркационная линия, особенности видимого ямочного рисунка, контактная кровоточивость и др. – табл. 12:

Таблица 12

Макроскопическая характеристика (по данным эндоскопического осмотра в белом свете) ПЭН толстой кишки (n=152), выявленных при колоноскопии и морфологически идентифицированных по операционному материалу на 1-м этапе исследования (I-я группа наблюдений)

Новообразование Признак	Доказанная морфологическая структура ПЭН толстой кишки							Всего n (%)
	Гиперпластический полип (n = 23)	Сидячая зубчатая аденома			Аденома			
		«Обычная»		«Волнистая» (n= 8)	Д +/++ (n= 65)	Д+++ / CiS (n= 3)	Д+++ / Cr (n= 3)	
		Д – (n = 33)	Д + (n = 17)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Цвет:								
• розовый	23	31	15	8	61	3	3	144 (94,7)
• красный	—	—	—	—	4	—	—	8 (5,3)
• неоднородный	—	2	2	—	—	—	—	
Форма:								
• округлая	14	5	2	—	30	—	—	51 (33,5)
• овальная	8	15	11	2	24	—	—	60 (39,5)
• неправильная	1	13	4	6	11	3	3	41 (27,0)
«Шапочка слизи»:								
• есть	7	26	14	7	2	—	—	56 (36,8)
• нет	16	7	3	1	63	3	3	96 (63,2)
Окаймляющий основание венчик содержимого:								
• есть	4	23	14	3	—	—	—	44 (28,9)
• нет	19	10	3	5	65	3	3	108 (71,1)

Таблица 12, продолжение:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Поверхность:								
• гладкая	19	19	7	—	10	—	—	55 (36,1)
• дольчатая	2	—	1	—	52	1	—	56 (36,8)
• волнистая	2	6	8	8	—	—	—	24 (15,9)
• неровная	—	8	1	—	3	2	2	16 (10,6)
• изъязвленная	—	—	—	—	—	—	1	1(0,6)
Демаркационная линия:								
• нет	23	33	17	8	65	3	—	149 (98,0)
• есть	—	—	—	—	—	—	3	3 (2,0)
Контактная кровоточивость:								
• нет	23	33	17	8	64	—	—	145 (95,3)
• есть	—	—	—	—	1	3	3	7 (4,7)
Подвижность:								
• полная	23	33	17	8	64	1	—	146 (96,0)
• ограниченная	—	—	—	—	1	2	3	6 (4,0)
• отсутствует	—	—	—	—	—	—	—	—
Край образования								
• ровный	16	6	2	—	53	2	—	79 (52,0)
• неровный	7	27	15	8	12	1	3	73 (48,0)

Таблица 12, продолжение:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Консистенция:								
• мягкая	11	27	16	7	5	—	—	66 (43,5)
• мягко-эластичная	1	1	—	—	5	—	—	7 (4,6)
• эластичная	11	5	1	1	55	—	—	73 (48,0)
• плотная	—	—	—	—	—	3	3	6 (3,9)
Тип образования по Парижской классификации:								
• 0-Па	22	31	13	8	49	—	—	123 (80,9)
• 0-Is	1	2	3	—	12	—	—	18 (11,8)
• 0-Па+Пс	—	—	1	—	4	3	3	11 (7,3)
Ямки эпителия:								
Видны:								
• тип II	4	10	3	2	—	—	—	19 (12,5)
• тип III	—	—	1	—	52	1	—	54 (35,5)
• Vi, Vn	—	—	—	—	—	2	3	5 (3,2)
Не видны	19	23	13	6	13	—	—	74 (48,6)
Капиллярная сеть:								
Видна:								
• тип I	—	—	—	—	—	—	—	—
• тип II	—	—	1	—	9	—	—	10 (6,5)
• извитые линии	2	1	—	8	—	—	—	11 (7,3)
• ША - ШВ	—	—	—	—	—	—	—	—
Не видна	21	32	16	—	56	3	3	131 (86,2)

- Цвет ПЭН толстой кишки. Из данных, представленных в таблице, видно, что 144 (94,7%) из 152 выявленных новообразований толстой кишки характеризовались розовым цветом поверхности независимо от их морфологического типа, наличия / отсутствия предраковых изменений или свидетельств состоявшейся злокачественной трансформации.

Из-за низкой специфичности варианта «розовый», этот вариант признака «цвет поверхности...», несмотря на то, что все 23 (100%) гиперпластические образования были розового цвета, не может рассматриваться как характерный для ПЭН гиперпластического строения, поскольку большинство ПЭН иного морфологического строения, характера и распространенности тоже обладали розовым цветом поверхности.

- Форма: 111 (73%) ПЭН толстой кишки имели округлую (n=51, – 33,5%) или овальную (n=60, – 39,5%) форму независимо от морфоструктуры, наличия предраковых изменений или свидетельств злокачественной трансформации.

Среди 23 (100%) ПЭН гиперпластического типа лишь 1(4,4%) образование было неправильной формы. Это позволило нам рассматривать «округлую» или «овальную» форму в качестве признака, характерного (95,6%) для образований гиперпластического типа, как и в целом для доброкачественных ПЭН.

- «Шапочка» слизи на поверхности: обнаруживалась в большинстве ПЭН зубчатого типа в 47 (81%) из 58 образований зубчатого строения, в то время, как в гиперпластических полипах в 7 (30%) из 23-, а в неоплазиях аденоматозного строения – в 2 (3%) из 71 образования.

Такое распределение признака позволяет рассматривать его наличие в качестве характерного лишь для зубчатых аденом, а его отсутствие – признаком, свойственным для ПЭН гиперпластического и аденоматозного типов.

- Окаймляющий основание венчик содержимого: отмечен в 40 (69%) из 58 зубчатых неоплазий, в гиперпластических полипах обнаруживался редко (17,4%), а в аденомах – отсутствовал в 100% случаев. Такое распределение

признака позволяет рассматривать его наличие в качестве характерного лишь для зубчатых, а отсутствие – для гиперпластических и аденоматозных ПЭН.

- Характер поверхности: Наиболее часто поверхность ПЭН, независимо от их морфологической структуры была представлена вариантами «гладкая» (36,1%) и «дольчатая» (36,8%). Существенно реже обнаруживалась «волнистая» (15,9%), «неровная» (10,6%) и «изъязвленная» (0,6%) поверхность. Гиперпластические же образования в 19 (82,6%) из 23 случаев обладали гладкой, в 2 (8,7%) – дольчатой и в 2 (8,7%) – волнистой поверхностью. В этой связи «гладкая поверхность» может рассматриваться в качестве характерной для гиперпластических ПЭН.

- Демаркационная линия: обнаруживалась исключительно в малигнизированных ПЭН аденоматозного строения, отсутствовала – в образованиях гиперпластического, зубчатого строения и в доброкачественных аденомах. Применительно к гиперпластическим ПЭН толстой кишки, равно как и для доброкачественных новообразований иного морфологического строения, характерным признаком является отсутствие демаркационной линии.

- Контактная кровоточивость: в подавляющем большинстве – 6 (86%) из 7 выявленных случаев – обнаруживалась в малигнизированных аденомах, поэтому для доброкачественных образований любого типа, включая гиперпластические полипы, характерным представляется отсутствие контактной кровоточивости.

- Подвижность (смещаемость) образования: Полная смещаемость ПЭН относительно глубоких слоев стенки толстой кишки при выполнении «инструментальной пальпации» обнаруживалась исключительно в доброкачественных ПЭН любого типа, включая образования гиперпластического строения. Ограниченная смещаемость была отмечена лишь в малигнизированных аденомах. Т.о., характерным для доброкачественных ПЭН любого типа, включая гиперпластический, представляется сохраненная смещаемость образования.

- Край образования: в половине – 79 (52%) из 152 ПЭН толстой кишки был ровным, независимо от их морфологического типа, наличия предопухолевых изменений или раннего рака, в то время, как волнистым, зазубренным или неровным был в 50 (86%) из 58 неоплазий зубчатого строения. Ровный край отмечен в 16 (70%) из 23 гиперпластических полипов и в 55 (78%) из 71 неоплазии аденоматозного строения, поэтому характерным для гиперпластических и аденоматозных образований признаком представляется наличие ровного края.

- Консистенция: все без исключения доброкачественные ПЭН любого типа – 146 (96%) из 152 – были мягкой (мягко-эластичной, эластичной) консистенции, а плотный характер неоплазии отмечен во всех случаях (n=6, – 100%) малигнизированных аденом. Таким образом, эластичность образования – признак, характерный для немалигнизированных ПЭН любого типа, включая гиперпластический.

- Тип образования по Парижской классификации: 147 (97%) из 152 ПЭН без признаков злокачественной трансформации характеризовались 0-IIa (n=123, – 81%) и 0-Is (n=18, – 11,8%) макроскопическими типами роста, в то время, как тип 0-IIa+IIc отмечен исключительно в аденоматозных доброкачественных (4 из 65, – 6%) и во всех малигнизированных аденомах (6 из 6, – 100%). В качестве характерного признака для доброкачественных образований любого, в т.ч. гиперпластического строения, представляется их принадлежность к 0-IIa макроскопическому типу ПЭН.

- Ямки эпителия: при исследовании в белом свете без применения уточняющих технологий были визуализированы (равно как и не визуализированы) с сопоставимой частотой: в 78 (51,4%) и в 74 (48,6%) из 152 случаев, соответственно. Однако среди гиперпластических образований пропорции вариантов признака оказались иными: в 19 (83%) из 23 случаев ямочная структура поверхности ПЭН не дифференцировалась. В этой связи отсутствие видимого ямочного рисунка поверхности можно рассматривать в качестве характерного признака образований гиперпластического строения.

• Микроваскулярная сеть. При исследовании в белом свете без уточняющих технологий в большинстве (131 из 152, – 86%) случаев капиллярная сеть поверхности ПЭН любого типа не была видна, что характерно, в т.ч. и для образований гиперпластического строения (21 из 23, – 91%). В этой связи, при WLE-осмотре, ни наличие, ни отсутствие видимой капиллярной сети не следует расценивать как характерное свойство гиперпластических образований.

Т. о., выводы WLE- колоноскопии о возможной принадлежности ПЭН к гиперпластическим полипам основывались на различных сочетаниях признаков, формирующих визуальный образ такого очагового изменения слизистой толстой кишки – табл. 13:

Таблица 13

Семиотические признаки ПЭН толстой кишки (по данным стандартной колоноскопии), идентифицированных по операционному материалу как образования гиперпластического типа

№	Признак	Частота (%)	Примечания
1	Отсутствие демаркационной линии	100,0	**
2	Отсутствие контактной кровоточивости	100,0	**
3	Полная подвижность (смещаемость)	100,0	**
4	Мягкость в сочетании с эластичностью	100,0	**
5	0-Па макроскопический тип по Парижской классификации	96,0	***
6	Округлая или овальная форма	96,0	
7	Отсутствие видимой капиллярной сети поверхности	91,0	
8	Отсутствие видимого ямочного рисунка поверхности	83,0	
9	Гладкая поверхность	83,0	
10	Отсутствие окаймляющего венчика кишечного содержимого	83,0	*
11	Ровный край	70,0	*
12	Отсутствие «шапочки» вязкой слизи на поверхности	70,0	*

Примечание: * – наблюдался также в доброкачественных аденомах

** – наблюдался в доброкачественных ПЭН любого типа

*** – наблюдался, также, в доброкачественных зубчатых аденомах

По данным WLE-осмотра 23 ПЭН, позднее идентифицированных по операционному материалу как гиперпластические полипы, эндоскопический прогноз о вероятном морфологическом строении ПЭН оказался (табл. 14):

Таблица 14

Прогноз WLE-колоноскопии о структуре ПЭН (n=23), в последующем идентифицированных морфологически как гиперпластические полипы

Качество прогноза WLE-колоноскопии	Прогнозируемая морфоструктура ПЭН			Всего: n (%)
	Гиперпластическая	Зубчатая	Аденоматозная	
Утвердительный и правильный	14	16	–	14 (69,6)
Предположительный, но правильный	2		–	
Ошибочный	–	6	1	7 (30,4)
Итого:	16 (69,6)	6 (26,1)	1 (4,4)	23 (100,0)

– утвердительным и правильным в 14 (61%),
 – предположительным, но правильным – в 2 (9%),
 – ошибочным (предполагалась принадлежность 6 ПЭН к зубчатым аденомам и 1 образования – к аденоматозному полипу) – в 7 (30%) случаях.

В совокупности, основанные на визуальных признаках верные (утвердительные и предположительные) суждения о принадлежности новообразований к гиперпластическим полипам составили 70%.

При оценке визуальных данных, полученных с помощью уточняющих эндоскопических технологий, суждение о возможной принадлежности образования к гиперпластическому полипу основывалось (рис. 11, табл. 15):

– на обнаружении II типа ямочного рисунка микрорельефа поверхности образования по S. Kudo [121] (он же I тип ямочного рисунка микрорельефа поверхности по NICE-классификации [84]). Иллюстрация эндоскопической картины ПЭН гиперпластического строения при осмотре в сочетании ZOOM с хромоскопией (индигокармин) представлена на рис. 11-в;

– на обнаружении I типа микроваскулярного рисунка (по Y. Sano [151]) при осмотре в узком спектре света (NBI, i-Scan) – рис. 11-б.

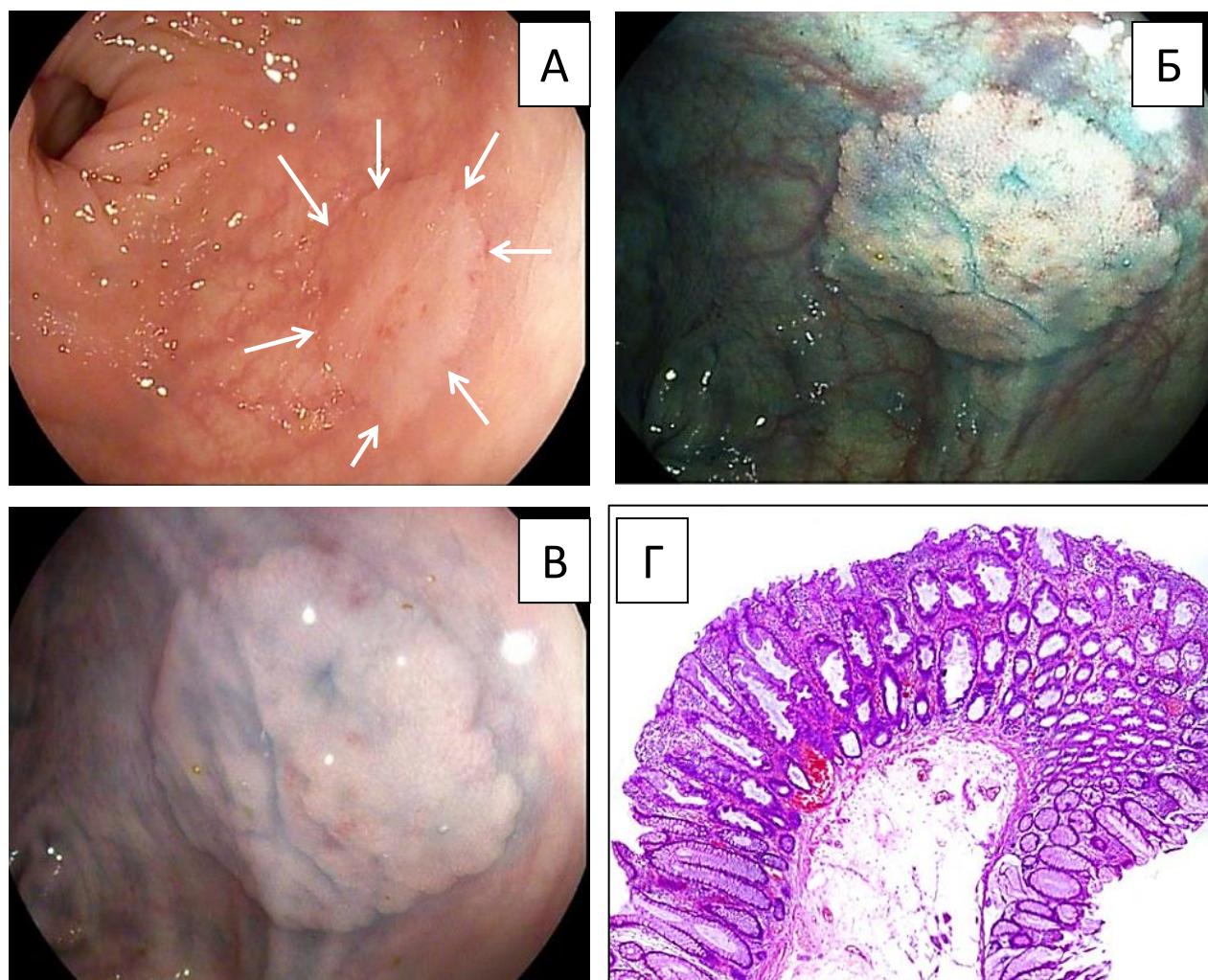


Рисунок 11 — Иллюстрация наблюдения ПЭН толстой кишки, интерпретированного по визуальным признакам, как принадлежащего к гиперпластическому полипу. Пациент З., 56 лет, медицинская карта № 2064/16. А-В – эндотофото, Г – микрофото (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$):

А – исследование в белом свете: отсутствие визуализируемых ямок эпителия и визуализируемой микроваскулярной сети.

Б – осмотр в режиме *i-Scan* без увеличения: микрорельеф поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo.

В – осмотр в условиях хромокопии с индигокармином: микрорельеф поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo.

Г – *Гиперпластический полип*: расширение преимущественно верхних отделов крипт с наличием зубчатого контура эпителия, небольшим содержанием муцина в эпителии, гиперхромными клетками в базальных отделах крипт – микровезикулярный тип гиперпластического полипа.

Как следует из представленных в табл. 15 данных:

Характеристика (по данным эндоскопических уточняющих технологий) микроструктурных особенностей ПЭН толстой кишки (n=152), морфологически идентифицированных по операционному материалу

		Доказанная морфологическая структура ПЭН толстой кишки						
Новообразование Признак	Гиперпластические полипы (n = 23)	Сидячие зубчатые аденомы			Плоские и уплощенные аденомы			Всего n (%)
		Обычные		Волнистые (n= 8)	D +/++ (n= 65)	D+++ / CiS (n= 3)	Cr (n= 3)	
		D – (n = 33)	D + (n = 17)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
NBI / i-Scan : оценка типа ямочного рисунка по S. Kudo [121], T. Kimura [116]								
Всего, в т.ч.:	23	26	15	8	57	1	2	132 (86,8)
• II	13	1	2	3	—	—	—	
• II-O	8	25	12	5	3	—	—	
• III-S	—	—	—	—	5	—	—	
• III-L	2	—	—	—	21	—	—	
• IV	—	—	1	—	26	—	—	
• Vi	—	—	—	—	2	1	—	
• Vn	—	—	—	—	—	—	2	
Хромоскопия с индигокармином : оценка ямочного рисунка по S. Kudo [121], T. Kimura [116]								
Всего, в т.ч.:	10	23	16	6	48	3	2	107 (70,4)
• I	—	—	—	—	—	—	—	
• II	5	1	1	2	—	—	—	
• II-O	5	22	14	4	2	—	—	
• III-S	—	—	—	—	4	—	—	
• III-L	—	—	—	—	18	—	—	
• IV	—	—	1	—	23	1	—	
• Vi	—	—	—	—	1	2	1	
• Vn	—	—	—	—	—	—	1	

Таблица 15, продолжение:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NBI / i-Scan + «близкий фокус»: оценка микроваскулярного рисунка поверхности по Y. Sano [151]								
Всего, в т.ч.:	14	19	12	6	38	1	—	89 (58,6)
• I	12	19	12	6	3	—	—	
• II	2	—	—	—	35	—	—	
• III	—	—	—	—	—	1	—	
«Близкий фокус» / увеличение изображения (ZOOM-endoscopy): оценка ямочного рисунка по S. Kudo [121], T. Kimura [116]								
Всего, в т.ч.:	11	23	15	6	52	2	—	109 (71,7)
• II	4	1	1	1	1	—	—	
• II-O	5	22	14	5	2	—	—	
• III-S	—	—	—	—	3	—	—	
• III-L	1	—	—	—	23	—	—	
• IV	1	—	—	—	23	—	—	
• Vi	—	—	—	—	—	2	—	
• Vn	—	—	—	—	—	—	—	

– при осмотре в узком спектре света II тип ямочного рисунка по S. Kudo (он же – I тип ямочного рисунка по NICE-классификации) был установлен для 19 ПЭН, среди которых 13 (68%) образований гиперпластического и 6 (32%) – зубчатого строения;

– при осмотре в условиях NBI / i-Scan + «близкий фокус» характерным признаком для доброкачественных ПЭН гиперпластического и зубчатого строения было расценено наличие I типа микроваскулярного рисунка по Y. Sano: среди 89 исследованных подобным образом ПЭН различного строения этот тип сосудистого рисунка определен в 12 (86%) из 14 гиперпластических и в 37 (100%) из 37 зубчатых и образований, в то время, как среди 39 аденоматозных неоплазий I тип сосудистого рисунка по Y. Sano был установлен лишь в 3 (7,7%) случаях.

Применительно к 23 ПЭН, которые на этапе визуальной эндоскопической оценки предположительно были отнесены к гиперпластическим образованиям, уточняющие эндоскопические технологии применены в 14 (61%) из обсужденных выше 23 наблюдений: в 10 (72%) из них, как показал результат морфологического исследования полностью удаленных образований, последние были правильно расценены как гиперпластические полипы. Частоты правильных диагностических выводов («гиперпластический полип») по визуальной картине при WLE-осмотре и при использовании с этой же целью рутинных и экспертных диагностических технологий, оказались сопоставимыми (70% против 72%, соответственно).

3.2.2. Эндоскопическая диагностика ПЭН зубчатого типа

Осмотр в белом свете. Выводы эндоскопического исследования в белом свете (режим WLE) о вероятной принадлежности ПЭН к сидячим зубчатым аденомам (SSA) основывались на следующих, характеризующих новообразование и представленных выше признаках (см. табл. 12).

Как следует из представленных в таблице данных:

- Форма: 51 (88%) из 58 зубчатых ПЭН толстой кишки имели овальную (28 из 51, – 55%) или неправильную (23 из 51, – 45%) форму независимо от наличия или отсутствия предраковых изменений, в то время как округлая форма встретилась лишь в 7 (12%) из 58 образований. Несмотря на то, что такие варианты формы нередко встречались в ПЭН аденоматозного строения (овальная – в 24 (34%)-, неправильная – в 11 (16%) из 71), варианты признака «овальная» и «неправильная» в сочетании с другими характерными признаками могут дополнять семиотическую картину зубчатых неоплазий.

- «Шапочка» слизи на поверхности: обнаружена в большинстве (в 47 из 58, – 81%) образований зубчатого типа, в то время, как в гиперпластических полипах и неоплазиях аденоматозного строения – существенно реже. Такое распределение обсуждаемого признака позволяет рассматривать его наличие в качестве характерного лишь для зубчатых аденом.

- Окаймляющий основание венчик содержимого: отмечен в 40 (69%) из 58 неоплазий зубчатого строения, в гиперпластических полипах обнаруживался редко (17,4%), а в аденомах – отсутствовал в 100% случаев. Такое распределение признака позволяет рассматривать его наличие в качестве характерного лишь для зубчатых аденом.

- Характер поверхности: Наиболее часто поверхность зубчатых ПЭН была представлена вариантами «гладкая» (26 из 58, – 45%) и «волнистая» (22 из 58, – 38%). Существенно реже обнаруживалась «неровная» (9 из 58, – 16%) поверхность. Гиперпластические же образования в 19 (82,6%) из 23 случаев обладали гладкой, в 2 (8,7%) – дольчатой и в 2 (8,7%) – волнистой поверхностью. В этой связи варианты признака «гладкая» и «волнистая» могут рассматриваться в качестве характерных для ПЭН зубчатого строения.

- Край образования: в 50 (86%) из 58 ПЭН толстой кишки зубчатого строения неровным, в то время как ровный край отмечен в 16 (70%) из 23 гиперпластических полипов и в 55 (78%) из 71 неоплазии аденоматозного строения, поэтому характерным для образований зубчатого строения признаком представляется наличие неровного края.

- Консистенция: все без исключения доброкачественные ПЭН любого типа – 146 (96%) из 152 – были мягкой (мягко-эластичной, эластичной) консистенции, а плотный характер отмечен во всех (n=6, – 100%) случаях малигнизированных аденом. Т. о., эластичность – признак, характерный для немалигнизированных ПЭН любого типа, включая зубчатый.

- Тип образования по Парижской классификации: 147 (97%) из 152 ПЭН без признаков злокачественной трансформации характеризовались 0-IIa (n=123, – 81%) и 0-Is (n=18, – 11,8%) макроскопическими типами роста, в то время, как тип 0-IIa+Ic отмечен исключительно в аденоматозных доброкачественных (4 из 65, – 6%) и во всех малигнизированных аденомах (6 из 6, – 100%). В качестве характерного признака для образований зубчатого строения ПЭН представляется принадлежность к 0-IIa типу ПЭН по Парижской классификации (52 из 58, – 90%).

- Ямки эпителия: при исследовании в белом свете без уточняющих технологий ямки были визуализированы / не визуализированы с сопоставимой частотой: в 78 (51,4%) и в 74 (48,6%) из 152 случаев, соответственно. Среди зубчатых образований: в 42 (72%) из 58 случаев ямочная структура ПЭН не дифференцировалась. В этой связи отсутствие видимого ямочного рисунка поверхности можно рассматривать в качестве характерного признака образований гиперпластического строения. В случаях же, когда ямочный микрорельеф поверхности обнаруживается (в нашем материале – n=16) – характерным для зубчатых неоплазий представляется тип II ямочного рисунка по S. Kudo (в 15 из 16 новообразований, – 94%).

- Капиллярная сеть. При исследовании в белом свете без уточняющих технологий в большинстве (131 из 152, – 86%) случаев капиллярная сеть ПЭН любого типа не была видна. Такая же закономерность отмечена в ПЭН зубчатого строения (42 из 58, – 72%). В этой связи, отсутствие видимой капиллярной сети можно рассматривать в качестве характерного признака зубчатых образований. В тех же случаях, когда при исследовании в белом свете всё же обнаруживается капиллярный рисунок (в нашем материале – в

10 из 58, – 17%) – для ПЭН зубчатого строения характерен рисунок в виде «изогнутых линий» (8 из 10, – 80%).

Т. о., выводы эндоскопического исследования с осмотром в белом свете (режим WLE) о возможной принадлежности ПЭН к зубчатой неоплазии основывались на различных сочетаниях признаков, характеризующих такое образование – табл. 16, рис. 12:

Таблица 16

Семиотические признаки ПЭН толстой кишки (по данным WLE-колоноскопии), верифицированных по операционному материалу как неоплазии зубчатого типа

№	Признак	Частота (%)	Примечания
1	Отсутствие демаркационной линии	100,0	**
2	Отсутствие контактной кровоточивости	100,0	**
3	Полная подвижность (смещаемость)	100,0	**
4	Мягкость в сочетании с эластичностью	100,0	**
5	0-Па макроскопический тип по Парижской классификации (в случаях, когда виден микрорельеф поверхности)	90,0	*
6	Неровный край	86,0	
7	«Шапочка» вязкой слизи на поверхности	81,0	
8	Капиллярный рисунок в виде «изогнутых линий» (в случаях, когда виден микроваскулярный рисунок поверхности)	80,0	
9	Отсутствие видимой капиллярной сети	72,0	*
10	Отсутствие видимого ямочного рисунка поверхности	72,0	*
11	Наличие окаймляющего венчика кишечного содержимого – рис. 12-а	69,0	
12	Овальная форма	55,0	*
13	Гладкая поверхность	45,0	*
14	Волнистая поверхность	38,0	

Примечание: * – наблюдался, также, в гиперпластических образованиях,

** – наблюдался в доброкачественных ПЭН любого типа.

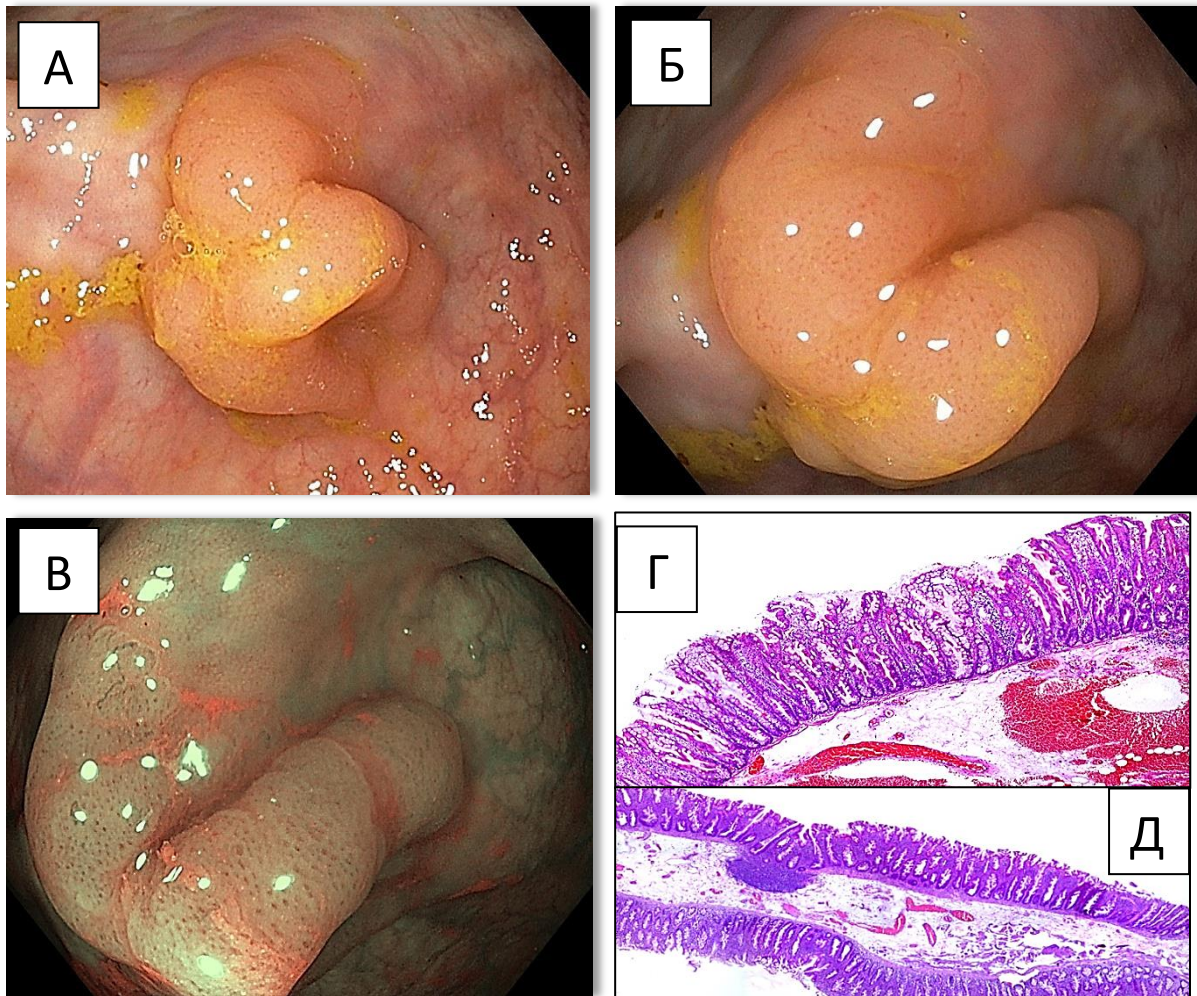


Рисунок 12 — Иллюстрация наблюдения ПЭН толстой кишки, интерпретированного по визуальным признакам, как принадлежащего к «обычной» сидячей зубчатой аденоме. Пациент А., 58 лет, медицинская карта № 3815/16. А-В – эндифото (А – до-, Б, В – после отмыивания поверхности). Г, Д – мифрофто, окраска гематоксилином и эозином: Г – удаленная аденома ($\times 50$), Д – деталь ($\times 100$):

А – исследование в белом свете: неправильная овальная форма, фестончатые края, негладкая поверхность, налет вязкой, желтоватой слизи на поверхности, наличие венчика содержимого, окаймляющего образование.

Б – осмотр с использованием функции «близкого фокуса»: мифрорельеф поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo, мифроваскулярная сеть не определяется.

В – осмотр в режиме NBI: на фоне мифрорельефа поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo определяются ямки эпителия II-О типа по T. Kimura, мифроваскулярная сеть не определяется.

Г, Д – зубчатая аденома на широком основании: расширение и деформация базальных отделов крипт относительно собственной мышечной пластинки с большим количеством бокаловидных клеток, зубчатый контур эпителия на всем протяжении крипт.

По данным WLE-осмотра (без применения уточняющих эндоскопических технологий и без щипцовой биопсии) 58 ПЭН, идентифицированных в итоге как «сидячие» зубчатые аденомы, эндоскопическое заключение (диагностический вывод) оказалось (табл. 17):

Таблица 17

Прогноз WLE-колоноскопии о морфоструктуре обнаруженных ПЭН (n=58), в последующем идентифицированных как зубчатые образования

Качество прогноза WLE-колоноскопии	Прогнозируемая морфоструктура ПЭН			Всего: n (%)
	Гиперпластическая	Зубчатая	Аденоматозная	
Утвердительный и правильный	–	55	56	55 (94,8)
Предположительный, но неправильный	(1)*	1		–
Ошибочный	1	–	1	2 (3,5)
Итого: n (%)	1 (1,7)	56 (96,6)	1 (1,7)	58 (100,0)

*Примечание: * - дифференциальный диагноз по данным визуальной WLE-оценки был затруднительным, диагностический вывод был представлен в виде дилеммы: гиперпластический полип (?) или зубчатая аденома (?).*

- утвердительным и правильным в 55 (95%) случаях,
- предположительным, но правильным (зубчатая аденома либо гиперпластический полип) – в 1 (2%) случае,
- ошибочным (в 1 – гиперпластический полип, в 1 – аденоматозный полип) – в 2 (3%) случаях.

Осмотр с использованием технологий уточняющей диагностики. По визуальным данным, полученным при эндоскопическом осмотре в условиях оптического увеличения (режим ZOOM, или "близкий фокус"), в узком спектре света (NBI или i-Scan), и при хромокопии (индигокармин), суждение о вероятной принадлежности новообразования к сидячим зубчатым аденомам основывалось, также, на (табл. 15, см. выше):

а) наличие ямочного рисунка микрорельефа поверхности II типа (по S. Kudo [121]) в сочетании с открытыми ямками II-О типа (по Т. Kimura [116]),

б) отсутствие видимого микроваскулярного рисунка (рис. 12-б, в – см. выше).

Как видно из представленных в таблице 15 (см. выше) данных:

– при осмотре в условиях «близкого фокуса» и оптического увеличения II-О тип ямочного рисунка по Т. Kimura был установлен для 41 (93%) из 44 ПЭН доказанного зубчатого строения, что составило 80,3% от всех случаев (n=51) выявления такого типа ямочного рисунка в ПЭН различного строения;

– при осмотре в условиях хромокопии с индигокармином II-О тип ямочного рисунка по Т. Kimura был установлен для 40 (89%) из 45 ПЭН доказанного зубчатого строения, что составило 85,1% от всех случаев (n=47) выявления такого типа ямочного рисунка в ПЭН различного морфологического строения;

– при осмотре в условиях NBI / i-Scan II-О тип ямочного рисунка по Т. Kimura был установлен для 42 (85,7%) из 49 ПЭН доказанного зубчатого строения, что составило 79,3% от всех случаев (n=53) выявления такого типа ямочного рисунка в ПЭН различного морфологического строения;

– при осмотре в условиях NBI / i-Scan + «близкий фокус» характерным для доброкачественных ПЭН зубчатого строения признаком было расценено наличие I типа микроваскулярного рисунка по Y. Sano: среди 89 исследованных подобным образом ПЭН этот тип сосудистого рисунка определен в 12 (86%) из 14 гиперпластических и в 37 (100%) из 37 зубчатых образований, в то время как среди аденоматозных неоплазий I тип сосудистого рисунка был установлен лишь в 3 (7,7%) из 39 случаев.

Диагностические выводы WLE-колоноскопии о вероятной морфологической принадлежности обнаруженных ПЭН оказались сопоставимо точными в сравнении с выводами эндоскопических исследований, дополненных применением современных уточняющих технологий – табл. 18:

Сравнительная оценка прогноза колоноскопии о вероятной морфоструктуре ПЭН в зависимости от примененных диагностических технологий – n (%)

Качество прогноза, основанного на визуальных данных	Диагностическая колоноскопия			
	WLE	Уточняющая технология		
		Хромоскопия	NBI, i-Scan	ZOOM
Правильный	55 (95,0)	46 (96,0)	48 (96,0)	44 (98,0)
Ошибочный	3 (5,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,0)
Итого:	58 (100,0)	48 (100,0)	50 (100,0)	45 (100,0)

а) WLE-осмотр – диагностическая точность 95% (прогноз совпал с результатами морфологической идентификации полностью удаленных новообразований в отношении 55 из 58 ПЭН),

б) хромоскопия с индигокармином – 96% (46 из 48),

в) осмотр в узком спектре света – 96% (48 из 50),

г) оптическое увеличение – 98% (44 из 45 новообразований).

Эффективность диагностики зубчатых неоплазий на основании исключительно визуальной оценки демонстрирует приведенный пример:

Клинический пример 1

Пациент Г., 78 лет, (И.б. № 3610/16). В ходе колоноскопии в проксимальной части поперечной ободочной кишки выявлено плоско-приподнятое с углублением (тип 0-IIa+IIc по Парижской классификации) образование диаметром до 2,0 см, возвышающееся над уровнем окружающей слизистой оболочки на 0,2 см. По визуальным эндоскопическим признакам образование трактовалось как «аденома с тяжелой дисплазией эпителия». Основанием для такого вывода по результатам WLE-осмотра стало сочетание следующих характеристик образования: овальная форма, ровные края, мелко-дольчатая, розовая, без налета слизи поверхность, отсутствие окаймляющего образования венчика кишечного содержимого, сохраненная подвижность, отсутствие демаркационной линии, ямки эпителия, ассоциирующиеся с ямками IIIs-типа по S. Kudo (рис. 13-а).

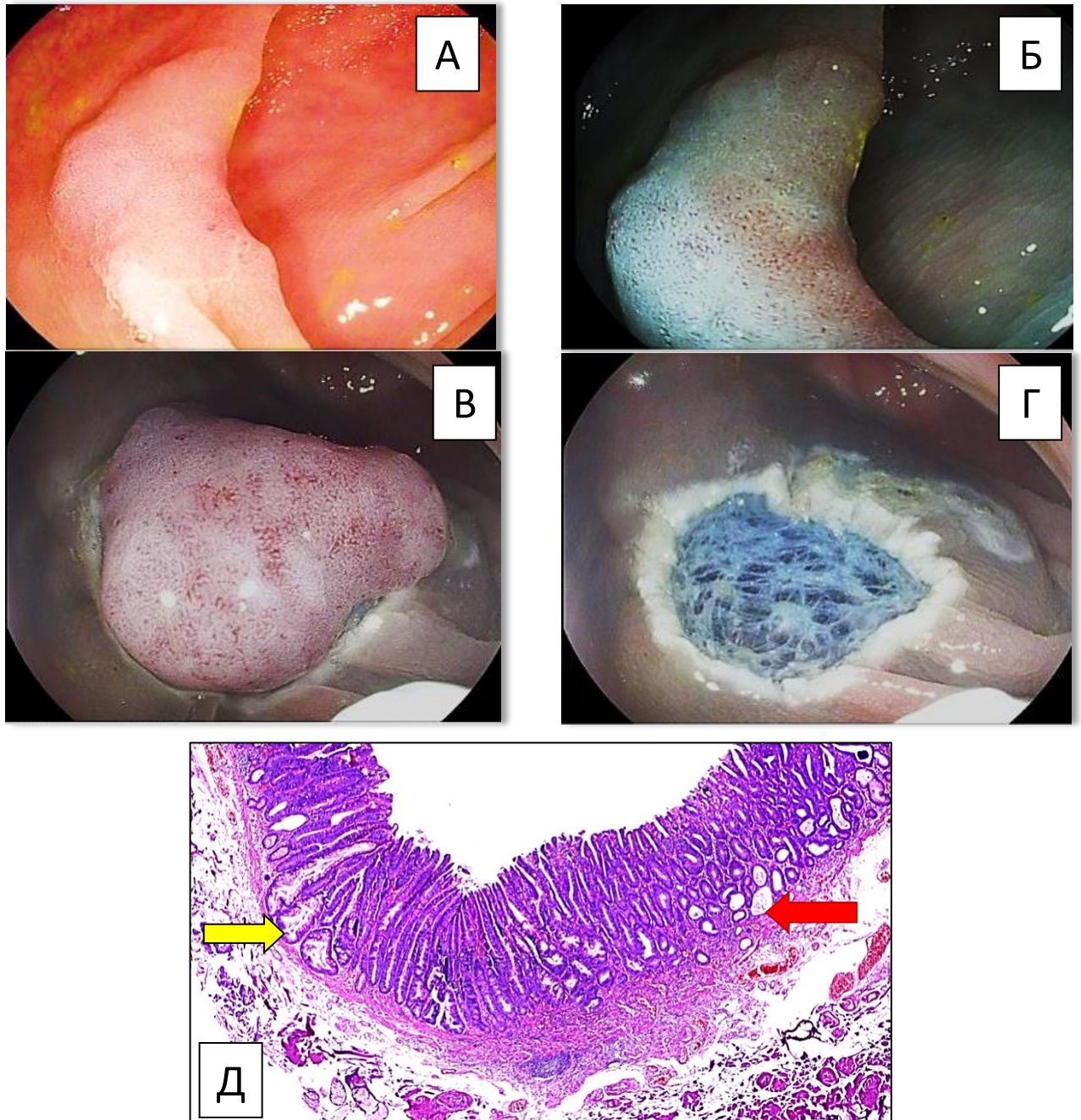


Рисунок 13 — Иллюстрация к клиническому наблюдению пациента Г., 78 лет, (медицинская карта. № 3610/16). Сидячая зубчатая аденома с тяжелой дисплазией, тип 0-IIa+IIc. А-Г – эндософото после отмывания поверхности ПЭН от налета слизи и от кишечного содержимого, Д – микрофото, окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$.

А – исследование в белом свете: микрорельеф поверхности с ямками эпителия IIIs типа по S. Kudo.

Б – осмотр в режиме i-Scan: помимо ямок эпителия IIIs типа в центральной зоне видны нерегулярные ямки эпителия Vi типа по S. Kudo, демаркационная линия отсутствует.

В – вид образования после его удаления методом мукозэктомии.

Г – раневая поверхность после мукозэктомии.

Д – зубчатая аденома на широком основании с тяжелой дисплазией эпителия кишечного типа: наличие выраженной клеточной атипичии и изменением структуры крипт с утратой зубчатого контура (красная стрелка). Сохраненная типичная структура крипт с зубчатым контуром эпителия (желтая стрелка).

В узком спектре света (I-scan) и при хромокопии с индигокармином уточнены особенности визуальной эндоскопической картины обнаруженного образования: а) ямки эпителия видны, расценены, как соответствующие III_s и VI типам микрорельефа поверхности (по S. Kudo); б) демаркационная линия отсутствует.

Вывод – аденома с тяжелой дисплазией эпителия (рис. 13-б).

ПЭН было удалено через колоноскоп путем моноблочной мукозэктомии (рис. 13-в, г). При гистологическом исследовании удаленного полностью новообразования установлено, что последнее представляет собой «зубчатую аденому на широком основании с умеренной и очаговой тяжелой дисплазией эпителия» (рис. 13-д).

Приведенный клинический пример подтверждает тот факт, что на основании визуальных данных, полученных в режиме WLE-осмотра, нами был правильно установлен факт наличия тяжелой эпителиальной дисплазии в выявленном ПЭН.

По визуальной картине новообразование было расценено как принадлежащее к «аденоме», тогда как в действительности представляло собой «зубчатую» неоплазию, что в последующем и было установлено морфологическим исследованием удаленной опухоли. Однако, несмотря на эту неточность, нами была правильно диагностирована принадлежность ПЭН к группе предраковых поражений, что диктовало безусловную необходимость удаления опухоли одним из известных способов.

Кроме того, указанная неточность не повлияла на выбор лечебной тактики: новообразования и того и другого строения таят в себе риск злокачественной трансформации, поэтому подлежат удалению, а последнее представляется эффективным способом вторичной профилактики рака толстой кишки.

Не исключено, что сидячие зубчатые аденомы в результате развития в них тяжелой эпителиальной дисплазии претерпевают макроскопические

метаморфозы, делающие их визуально схожими с аденоматозными образованиями. Однако такая возможность – всего лишь гипотеза, нуждающаяся в адекватной проверке.

В результате неоднократного пересмотра эндofотографий 58 новообразований, в последующем удаленных и морфологически идентифицированных по операционному материалу как «сидячие зубчатые аденомы», мы сочли целесообразным выделить из их числа 8 (14%) образований, существенно отличающихся по визуальной картине от остальных 50 (86%). Особенности заключались в том, что все эти 8 новообразований при осмотре в белом свете характеризовались:

а) отсутствием визуализируемого ямочного рисунка микрорельефа поверхности,

б) отчетливо визуализируемой яркой микроваскулярной сетью по типу "изогнутых линий",

в) волнистой поверхностью (рис. 8, см. выше),

а, также, иными признаками, наблюдающимися при визуальной оценке в сидячих зубчатых аденомах.

При хромоскопии: видны ямки эпителия II-О типа (по Т. Kimura) – 92%; при осмотре в узком спектре света без увеличения – ямки эпителия II-О типа (по Т. Kimura) – 93%; при увеличительной эндоскопии – виден микроваскулярный рисунок I типа (по SANO) – 100%; при увеличительной эндоскопии в сочетании с хромоскопией – ямки эпителия II-О типа (по Т. Kimura) – 95%.

Зубчатые неоплазии подобного типа, как не соответствующие сложившемуся представлению о наиболее характерных для этой разновидности плоских эпителиальных новообразований толстой кишки визуальных признаках, мы считаем необходимым выделить в особую подгруппу, условно обозначенную нами как «волнистые сидячие зубчатые аденомы», в то время, как все остальные «сидячие» зубчатые новообразования – предлагаем считать «обычными».

3.2.3. Эндоскопическая диагностика ПЭН аденоматозного типа

В клиническом материале, составившем 1-группу анализа, аденомы были представлены 71 (46,7%) из 152 новообразований. По данным морфологической идентификации полностью удаленных тем или иным способом 71 ПЭН аденоматозного типа, 65 (92%) из их числа были доброкачественными, 6 (8,0%) – малигнизированными и характеризовались в той или иной степени выраженным инвазивным ростом.

3.2.3.1. Принципы отнесения ПЭН к доброкачественным (на модели неоплазий аденоматозного типа)

Предположение о принадлежности новообразований к аденомам доброкачественного строения при осмотре в белом свете основывалось на признаках, отображенных в табл. 12 (см. выше) и на рис. 14.

Как следует из представленных в табл. 12 данных, при визуальном осмотре учитывались следующие, характеризующие ПЭН, признаки:

- Форма. 65 (92%) из 71 ПЭН толстой кишки, по данным визуальной оценки в белом свете были предположительно отнесены к доброкачественным аденомам. имели округлую (n=30, – 42,3%), овальную (n=24, – 33,8%) или неправильную (n=11, – 15,5%) форму. Среди 23 ПЭН гиперпластического типа лишь 1(4,4%) образование было неправильной формы, а среди зубчатых – 23 (39,7%) из 58. Это не позволяет нам рассматривать ни один из вариантов макроскопической формы образования в качестве характерного критерия его принадлежности к доброкачественным аденомам.

- «Шапочка» слизи на поверхности: обнаружена лишь в 2 (3,1%) из 65 доброкачественных аденом толстой кишки, поэтому для таких новообразований характерным признаком следует считать не наличие, а отсутствие таких наложений на поверхности (в нашем клиническом материале – в 63 из 65 случаев – 96,9%).

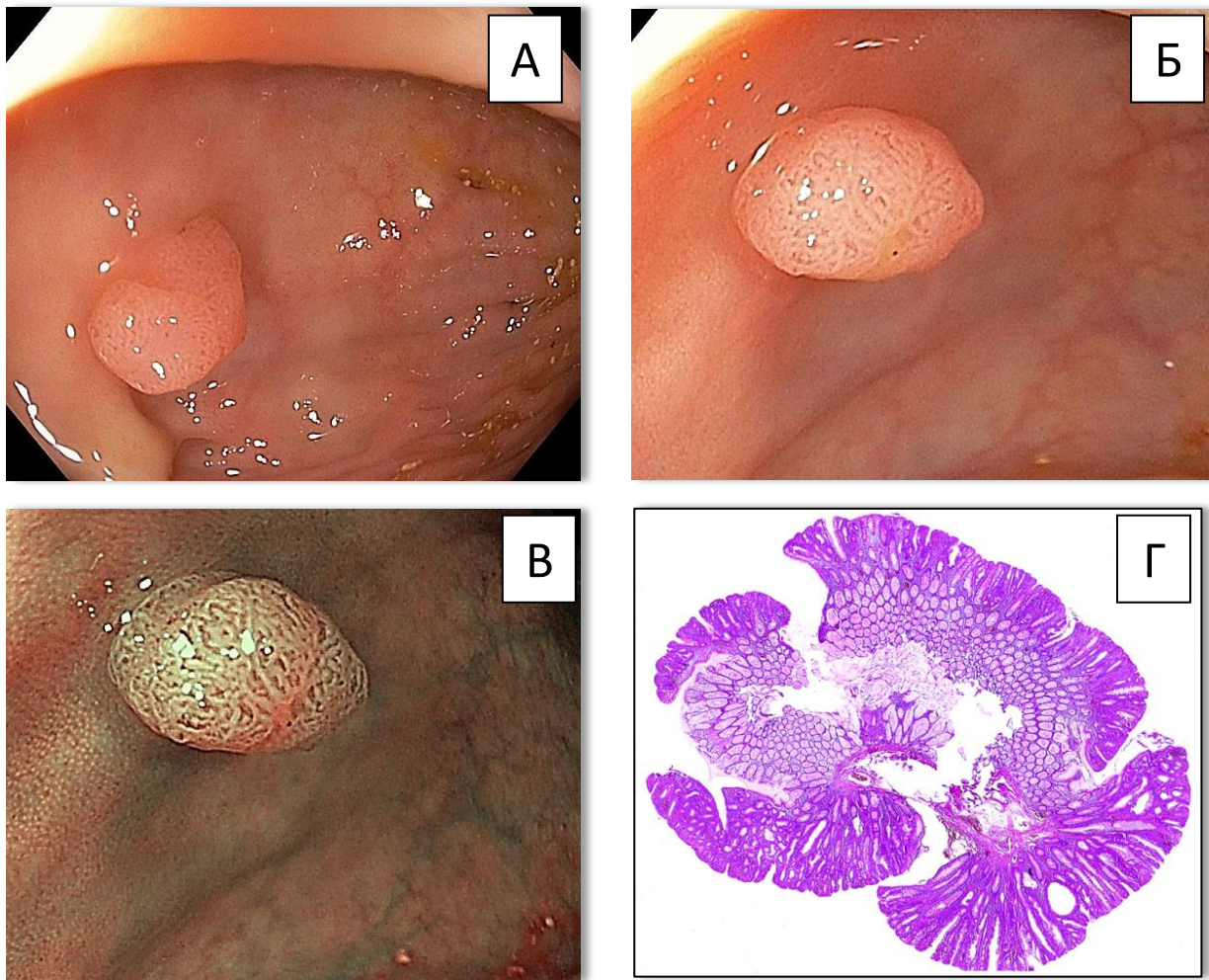


Рисунок 14 — Иллюстрация наблюдения ПЭН сигмовидной кишки, интерпретированного по визуальным признакам, как принадлежащего к уплощенной тубулярной аденоме (тип 0-Is по Парижской классификации). Пациент Ш., 60 лет, медицинская карта № 8827-16. А-В – эндифото, Г – мифрофото: окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$).

А – исследование в белом свете: наличие мифрорельефа поверхности с ямками эпителия III типа по S. Kudo, мифроваскулярная сеть не видна.

Б – осмотр в белом свете с функцией «близкого фокуса»: ямки эпителия III_L и III_s типа по S.Kudo, плохо визуализируется мифроваскулярная сеть.

В – осмотр в режиме NBI с функцией «близкого фокуса»: на фоне ямок эпителия III_L и III_s типа по S.Kudo хорошо визуализируется мифроваскулярная сеть II типа по Y.Sano.

Г – тубулярные аденоматозные структуры расположены в толще слизистой с признаками low grade дисплазии.

- Окаймляющий основание венчик содержимого: отсутствовал во всех без исключения ПЭН аденоматозного строения (65 из 65, – 100,0%), независимо от их характера (доброкачественный, злокачественный). Поэтому для таких новообразований характерным признаком следует считать не наличие, а отсутствие окаймляющего их основания венчика кишечного содержимого.

- Характер поверхности: Наиболее часто поверхность доброкачественных ПЭН аденоматозного строения была дольчатой (52 из 65, – 80%). В этой связи признак «дольчатая поверхность» может рассматриваться в качестве характерного для доброкачественных аденом толстой кишки.

- Демаркационная линия: обнаруживалась исключительно в малигнизированных ПЭН аденоматозного строения, характеризующихся инвазией в толщу кишечной стенки (3 из 71, – 4,2%), отсутствовала в 68 (95,8%) из 71 аденоматозных образований с диспластическими изменениями эпителия (в т.ч. в 3 из них – с явлениями Cis). Применительно к доброкачественным новообразованиям иного типа, так же, как и для доброкачественных аденом, характерным признаком является отсутствие демаркационной линии.

- Край образования: ровный край отмечен в 55 (78%) из 71 неоплазии аденоматозного строения, поэтому характерным для доброкачественных аденоматозных, равно как и для гиперпластических, образований признаком представляется наличие ровного края.

- Консистенция: все без исключения – 146 (96%) из 152 – доброкачественные ПЭН любого, включая аденоматозный, типа были мягкой (мягко-эластичной, эластичной) консистенции, а плотная консистенция неоплазии отмечена во всех случаях (n=6, – 100%) малигнизированных аденом. Таким образом, эластичность образования – признак, характерный для немалигнизированных ПЭН любого типа, включая аденоматозный.

- Тип образования по Парижской классификации: 61 (93,9%) из 65 аденоматозных ПЭН без признаков злокачественной трансформации характеризовались 0-IIa (49 из 61, – 80,3%) и 0-Is (18 из 61, – 29,5%) макроскопическими типами роста, в то время, как тип 0-IIa+IIs отмечен исключительно в аденоматозных доброкачественных (4 из 65, – 6%) и во всех малигнизированных аденомах (6 из 6, – 100%). В качестве характерного признака для доброкачественных образований любого, в т.ч. гиперпластического строения, представляется принадлежность к 0-IIa типу ПЭН по Парижской классификации – рис. 14-а.

- Ямки эпителия: среди аденоматозных образований ямочная микроструктура поверхности ПЭН была видна в 58 (81,7%) из 71 случая. В 52 (89,7%) из 58 доброкачественных аденом ямочная структура поверхности ПЭН соответствовала типу III (по S. Kudo). Т. о., тип III ямочного рисунка можно рассматривать в качестве характерного признака доброкачественных образований аденоматозного строения – рис. 14-б.

- Капиллярная сеть. При исследовании в белом свете без применения уточняющих технологий в подавляющем большинстве (131 из 152, – 86%) случаев капиллярная сеть поверхности ПЭН любого типа не была видна, в т.ч. в 56 (86,2%) из 65 доброкачественных аденом. Такая же закономерность отмечена в образованиях гиперпластического строения (21 из 23, – 91%). В этой связи, отсутствие видимой капиллярной сети можно рассматривать в качестве характерного признака аденоматозных образований, в тех же случаях, когда капиллярная сеть была видна – она соответствовала типу II по Y. Sano – рис. 14-в.

Т. о., выводы эндоскопического исследования с осмотром в белом свете (режим WLE) о возможной принадлежности плоского эпителиального новообразования доброкачественной аденоме основывались на различных сочетаниях признаков, характеризующих такое образование – табл. 19:

Таблица 19

Семиотические признаки доброкачественных ПЭН толстой кишки аденоматозного типа (по данным колоноскопии с осмотром в белом свете), верифицированные по операционному материалу на 1-м этапе клинического исследования

№	Признак	Частота (%)	Примечания
1	Отсутствие контактной кровоточивости	100,0	**
2	Полная подвижность (смещаемость)	100,0	**
3	Мягкость в сочетании с эластичностью	100,0	**
4	Отсутствие окаймляющего венчика кишечного содержимого	100,0	*
5	Отсутствие «шапочки» вязкой слизи на поверхности	96,9	*
6	Отсутствие демаркационной линии	95,8	**
7	Отсутствие видимой капиллярной сети поверхности	86,2	
8	III тип ямочного рисунка микрорельефа поверхности (по S. Kudo)	83,0	
9	0-IIa макроскопический тип по Парижской классификации	80,3	***
10	Дольчатая поверхность	80,0	
11	Ровный край	78,0	*

Примечание: * – наблюдался, также, в гиперпластических образованиях

** – наблюдался в доброкачественных ПЭН любого типа

*** – наблюдался, также, в зубчатых аденомах

По результатам WLE-осмотра 65 выявленных новообразований, оказавшихся в итоге доброкачественными аденомами толстой кишки, эндоскопическое заключение по визуальным признакам было (табл. 20):

- утвердительным и правильным в 60 (92%) случаях,
- предположительным, но правильным – в 2 (3%),
- ошибочным – в 3 (5%) наблюдениях (в 1 – зубчатая аденома, в 2 – гиперпластический полип).

Прогноз WLE-колоноскопии о морфологической структуре обнаруженных, в последующем идентифицированных как доброкачественные аденомы, ПЭН толстой кишки (n=65)

Качество прогноза WLE-колоноскопии	Прогнозируемая морфоструктура ПЭН			Всего: n (%)
	Гиперпластическая	Зубчатая	Аденоматозная, Д+, ..., Д+++	
Утвердительный и правильный	–	–	60	60 (92,0)
Предположительный, но правильный	–	–	2	2 (3,0)
Ошибочный	2	1	–	3 (5,0)
Итого: n (%)	2 (3,0)	1 (1,5)	62 (95,5)	65 (100,0)

Кроме того, по визуальным данным, полученным с применением уточняющих эндоскопических технологий, суждение о вероятной принадлежности новообразования к доброкачественным аденомам основывалось, также, на (табл. 15, см. выше):

– при эндоскопическом осмотре в условиях «близкого фокуса» или оптического увеличения III-L – IV типы ямочного рисунка по S. Kudo были с равной частотой (по 23 случая) установлены для 46 (88,5%) из 52 доброкачественных ПЭН аденоматозного строения;

– при осмотре в условиях хромоскопии с индигокармином III-L – IV типы ямочного рисунка по S. Kudo были установлены для 41 (85,4%) из 48 доброкачественных ПЭН аденоматозного строения;

– при осмотре в условиях NBI / i-Scan III-L – IV типы ямочного рисунка по S. Kudo были установлены для 47 (82,5%) из 57 доброкачественных ПЭН аденоматозного строения;

– при осмотре в условиях NBI / i-Scan + «близкий фокус» характерным для доброкачественных ПЭН аденоматозного строения признаком было наличие II типа микроваскулярного рисунка по Y. Sano: среди

исследованных подобным образом доброкачественных аденом этот тип сосудистого рисунка определен в 35 (92%) из 38 случаев.

Т.о., при применении уточняющих технологий характерными признаками доброкачественных аденом считали:

— II тип ямочного рисунка микрорельефа поверхности (по NICE-классификации) при эндоскопическом осмотре в узком спектре света (NBI или i-scan) без увеличения;

— II тип микроваскулярного рисунка (по Y. Sano) при эндоскопическом осмотре в узком спектре света (NBI или i-Scan), в режиме увеличительной эндоскопии;

— III-L и/или IV-типы ямочного рисунка микрорельефа поверхности (по S. Kudo) при увеличительной эндоскопии и при осмотре в условиях хромоскопии (индигокармин).

Точная эндоскопическая идентификация доброкачественных аденом по визуальным признакам была получена (табл.21):

Таблица 21

Сравнительная оценка качества прогноза о вероятной морфоструктуре ПЭН, в последующем идентифицированных как доброкачественные аденомы, в зависимости от примененных эндоскопических технологий

Качество прогноза, основанного на визуальных данных	Диагностическая колоноскопия n (%)			
	WLE	Уточняющая технология		
		Хромоскопия	NBI, i-Scan	ZOOM
Правильный	62 (96,0)	53 (91,0)	59 (92,0)	50 (94,0)
Ошибочный	3 (4,0)	5 (9,0)	5 (8,0)	3 (6,0)
Итого:	65 (100,0)	58 (100,0)	64 (100,0)	53 (100,0)

— при WLE-исследовании – в 62 (96%) из 65-,

— при хромоскопии с индигокармином – в 53 (91%) из 58-,

— при осмотре в узком спектре света – в 59 (92%) из 64-,

— при оптическом увеличении – в 50 (94%) из 53 случаев.

Очевидна сопоставимость результатов диагностики (частот правильных диагностических выводов о принадлежности выявленных неоплазий аденоматозного строения к доброкачественным образованиям) в условиях WLE-осмотра и в условиях эндоскопического осмотра с применением современных визуализирующих технологий.

3.2.3.2. Принципы отнесения ПЭН к малигнизированным (на модели неоплазий аденоматозного типа)

Предположение о принадлежности выявленных ПЭН к малигнизированным аденомам основывалось как на результатах визуальной оценки при выполнении стандартной диагностической колоноскопии в белом свете, так и при эндоскопическом осмотре, дополненном применением современных уточняющих технологий.

При WLE-колоноскопии с целью идентификации морфологического типа и характера (доброкачественный/злокачественный) обнаруженных ПЭН оценивались доступные для визуальной оценки без применения уточняющих технологий параметры: цвет поверхности, форма, наличие/отсутствие вязкой слизи на поверхности, наличие/отсутствие венчика кишечного содержимого вокруг основания новообразования, характер поверхности, эластичность, смещаемость, край образования, демаркационная линия, контактная кровоточивость, др.

Признаки, обнаруживаемые при исследовании в белом свете и свидетельствующие в пользу принадлежности обнаруженных ПЭН к малигнизированным аденомам представлены в табл. 12 (см. выше):

- «Шапочка» слизи на поверхности: в неоплазиях аденоматозного строения не обнаруживалась независимо от их характера (доброкачественный / злокачественный).
- Окаймляющий основание венчик содержимого: в неоплазиях аденоматозного строения не обнаруживалась независимо от их характера (доброкачественный / злокачественный).

- Характер поверхности. Неровная поверхность обнаружена в 5 (83%) из 6 неоплазий, что было обусловлено: а) наличием участков депрессии – в 4 (66%) из 6, б) наличием изъязвления – в 1 (17%) из 6 малигнизированных аденом. В сочетании с иными визуально оцениваемыми признаками злокачественности неровная поверхность может рассматриваться в качестве характерного свойства малигнизированных ПЭН аденоматозного строения.

- Ямочный рисунок микрорельефа поверхности: V_i , V_n типы ямочного рисунка по S. Kudo, выявлены в 5(83%) из 6 малигнизированных аденом толстой кишки.

- Демаркационная линия: обнаруживалась исключительно в малигнизированных ПЭН аденоматозного строения (в 6 из 6, – 100%), является характерным признаком малигнизированных аденом толстой кишки.

- Контактная кровоточивость: в подавляющем большинстве – 6 (86%) из 7 выявленных случаев обнаруживалась в малигнизированных аденомах, для которых является характерным признаком.

- Подвижность (смещаемость) образования: полная смещаемость ПЭН относительно глубоких слоев стенки толстой кишки при выполнении «инструментальной пальпации» обнаруживалась исключительно в доброкачественных ПЭН любого типа, включая образования гиперпластического строения. Ограниченная смещаемость была отмечена лишь в малигнизированных аденомах (в 5 из 6, – 83%), для которых является характерным признаком.

- Консистенция: все без исключения доброкачественные ПЭН любого типа – 146 (96%) из 152 – были мягкой (мягко-эластичной, эластичной) консистенции, а плотный характер неоплазии отмечен во всех случаях (6 из 6, – 100%) малигнизированных аденом. Таким образом, отсутствие эластичности и плотность образования – признак, характерный для малигнизированных новообразований и, в частности, для малигнизированных ПЭН аденоматозного типа.

• Тип образования по Парижской классификации: тип 0-Па+Пс отмечен исключительно в аденоматозных доброкачественных (4 из 65, – 6%) и во всех малигнизированных аденомах (6 из 6, – 100%).

Т. о., выводы эндоскопического исследования с осмотром в белом свете (режим WLE) о возможной принадлежности плоского эпителиального новообразования малигнизированной аденоме основывались на различных сочетаниях признаков, характеризующих такое образование – табл. 22:

Таблица 22

Семиотические признаки (по данным WLE- осмотра) ПЭН толстой кишки, идентифицированных по операционному материалу как малигнизированные аденомы

№	Признак	Частота (%)	Примечания
1	Демаркационная линия	100,0	
2	Контактная кровоточивость	100,0	
3	Плотность, утрата эластичности	100,0	
4	0-Па+ Пс макроскопический тип по Парижской классификации	100,0	
5	Отсутствие видимой капиллярной сети поверхности	100,0	
6	Отсутствие окаймляющего венчика кишечного содержимого	100,0	*
7	Отсутствие «шапочки» вязкой слизи на поверхности	100,0	*
8	Ограниченная подвижность (смещаемость)	83,0	
9	Vi, Vn типы ямочного рисунка по S. Kudo	83,0	
10	Неровная поверхность	83,0	

Примечание: * – наблюдался, также, в доброкачественных аденомах

Признаки, обнаруживаемые при использовании уточняющих технологий и свидетельствующие в пользу малигнизированной аденомы:

– для аденом с «carcinoma in situ» – нерегулярный (Vi) тип ямочного рисунка микрорельефа слизистой (по S. Kudo) без демаркационной линии;

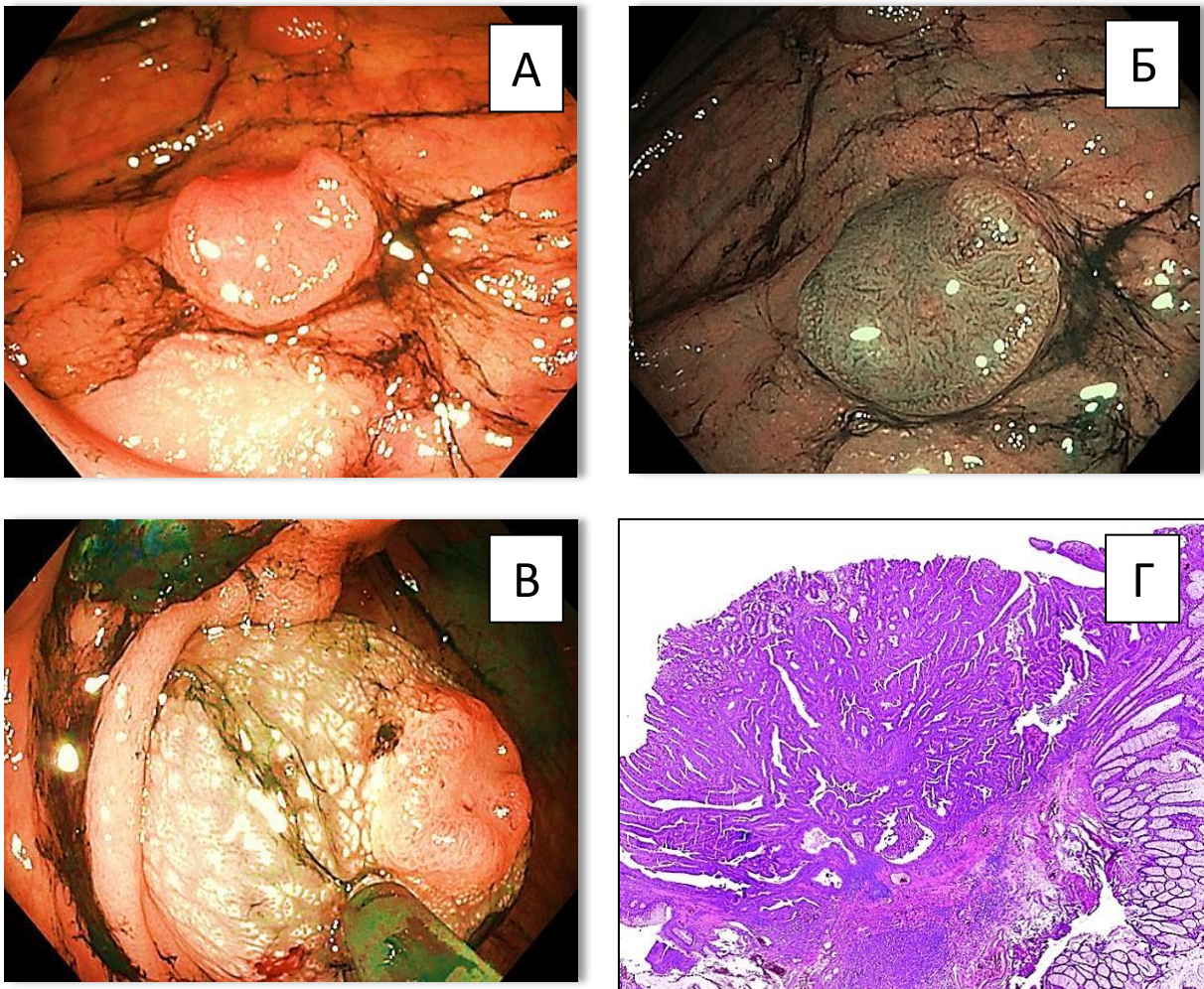


Рисунок 15 — Иллюстрация наблюдения ПЭН толстой кишки, интерпретированного по визуальным признакам, как принадлежащего к малигнизированной аденоме толстой кишки (тип 0-IIa+IIc), с эндоскопическими признаками поверхностной подслизистой инвазии. Пациент Ц., 58 лет, медицинская карта № 2089/16. А-В – эндофото, Г – микрофото: окраска гематоксилином и эозином, ×50):

А – исследование в белом свете: регулярные ямки эпителия по периферии, нерегулярные - в центре, нечетко контурируется демаркационная линия.

Б – осмотр в режиме NBI с функцией «близкого фокуса»: нерегулярные ямки эпителия Vi типа по S.Kudo и микроваскулярная сеть ША типа по Y.Sano.

В – хороший лифтинг позволил выполнить эндоскопическое удаление образования способом диссекции в подслизистом слое;

Г – микропрепарат: тубуло-ворсинчатая аденома с high grade интраэпителиальной неоплазией и участком аденокарциномы с инвазией в собственную мышечную пластинку.

– для аденом с комплексами аденокарциномы – нерегулярный (Vi) или бесструктурный (Vn) типы ямочного рисунка микрорельефа поверхности (по S.Kudo) в сочетании с наличием демаркационной линии – рис. 15-а, б.

По результатам морфологической диагностики: 6 удаленных плоских эпителиальных новообразований были идентифицированы как малигнизированные аденомы и характеризовались наличием тяжелой дисплазии эпителия в сочетании с фокусами «carcinoma in situ» (n=3) и с комплексами аденокарциномы (n=3) – табл. 23:

Таблица 23

Прогноз WLE-колоноскопии о структуре обнаруженных и, в последующем, морфологически идентифицированных как малигнизированные аденомы ПЭН толстой кишки (n=6)

Качество прогноза WLE-колоноскопии	Прогнозируемая морфоструктура ПЭН			Всего: n (%)
	Гиперпластическая	Зубчатая	Аденоматозная Д+++/Cis, Cr	
Утвердительный и правильный	–	–	6	6 (100,0)
Предположительный, но правильный	–	–	–	–
Ошибочный	–	–	–	–
Итого:	–	–	6	6 (100,0)

Таблица 24

Сравнительная оценка точности прогноза о вероятной морфоструктуре ПЭН, морфологически идентифицированных как малигнизированные аденомы, в зависимости от примененных технологий диагностической колоноскопии

Качество прогноза, основанного на визуальных данных	Диагностическая колоноскопия			
	WLE	Уточняющая технология		
		Хромоскопия	NBI, i-Scan	ZOOM
Правильный	6 (100,0)	–	4 (100,0)	4 (100,0)
Ошибочный	–	–	–	–
Итого: n (%)	6 (100,0)	–	4 (100,0)	4 (100,0)

Правильная утвердительная оценка вероятного характера этих неоплазий, как представлено в табл. 24, была сделана во всех (6 из 6, – 100%) случаях при WLE-осмотре, в 4 из 4 (100%) случаев – при исследовании в узком спектре света (NBI), а также в 4 из 4 (100%) случаев – при осмотре в условиях оптического увеличения.

3.3. Резюме

Разрабатывая эндоскопическую семиотику ПЭН толстой кишки, которая была бы потенциально пригодной для придания стандартной колоноскопии диагностической точности, сопоставимой с точностью колоноскопии экспертного уровня, мы использовали в качестве инструмента контроля оборудование и уточняющие технологии доказавшей свою высокую эффективность колоноскопии «экспертного» уровня.

Практическая ценность технологий, используемых в экспертного уровня эндоскопической диагностике, заключается не только и не столько в высоком оптическом разрешении электронного оборудования, но, и прежде всего, в возможности интеллектуального анализа получаемых изображений с помощью получивших признание мирового профессионального сообщества классификаций NICE, S.Kudo, T.Kimura, Y.Sano, отображающих особенности микроваскулярного рисунка и микрорельефа поверхности эпителиальных новообразований толстой кишки. Применение высоких технологий позволяет на основании совокупности исключительно визуальных характеристик обнаруженных эпителиальных новообразований формировать диагностические выводы, максимально приближенные к результатам морфологической диагностики.

Опираясь на ранее накопленный нами положительный опыт применения этих технологий, и используя их в качестве «инструмента» контроля мы предприняли попытку получить доказательства достоверности основанных на этих классификациях суждений по результатам стандартной

(неэкспертной) колоноскопии: а) о вероятной морфологической структуре ПЭН, б) о вероятном характере ПЭН (неопухолевый, доброкачественный, предраковый, злокачественный), в) о наличии и глубине инвазивного роста, г) о должной тактике клинического ведения пациентов с выявленными ПЭН толстой кишки в зависимости от выраженных в виде соответствующих диагностических предположений результатов эндоскопической диагностики.

Такой подход был реализован путем отнесения обнаруженных при стандартной колоноскопии ПЭН толстой кишки к тому или иному известному их морфологическому типу исключительно на основании данных визуальной оценки и последующего сопоставления наших диагностических предположений с результатами «экспертной колоноскопии» и морфологической идентификации ПЭН, удаленных эндоскопическим или хирургическим способом.

В результате, совпадение диагностических выводов (прогноза) о морфологическом строении выявленных ПЭН с заключениями гистологического исследования операционного материала (полностью удаленных новообразований) составило:

- для гиперпластических образований – 70%;
- для зубчатых образований – 96,6%;
- для аденоматозных образований – 95%;
- для малигнизированных аденом – 100%.

Даже с учетом того, что на обсуждаемом (I-м) этапе исследования нами накапливался опыт распознавания при колоноскопии с осмотром в белом свете ПЭН толстой кишки исключительно по их визуальной картине, полученный результат превзошел ожидания: по морфологическим типам неоплазий, обладающих злокачественным потенциалом (зубчатые, аденоматозные), либо претерпевших злокачественную трансформацию (малигнизированные ПЭН аденоматозного типа) показатели диагностической точности при использовании разработанной семиотики находились в диапазоне значений от 95% до 100%.

На следующем (II-м) этапе исследования предстояло проверить эффективность применения разработанной эндоскопической семиотики ПЭН толстой кишки с учетом приобретенного на предыдущем этапе практического опыта, кроме того – изучить возможность исключительно визуального распознавания характера (неопухолевый, доброкачественный, предраковый, злокачественный) выявленных ПЭН, наличия инвазивного роста малигнизированных неоплазий и возможность оценки глубины инвазии.

В случае подтверждения наших ожиданий, становилось возможным дифференцированно избирать надлежащую тактику клинического ведения пациентов с выявленными ПЭН толстой кишки (динамическое наблюдение, или эндоскопическая эксцизия одним из известных способов, или удаление новообразования путем лапароскопического или традиционного хирургического вмешательства), основываясь исключительно на результатах их визуальной оценки в условиях стандартной колоноскопии с осмотром в белом свете.

ГЛАВА IV

ВОЗМОЖНОСТИ «СТАНДАРТНОЙ» ЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПЛОСКИХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Как было показано выше, 1-й этап исследовательской работы основывался на результатах обследования одних и тех же пациентов с ПЭН толстой кишки путем выполнения поисковой колоноскопии неэкспертного уровня (стандартной, с осмотром в белом свете) с ее последующей конверсией в колоноскопию экспертного класса (с применением уточняющих технологий). Результаты экспертной колоноскопии (приближающейся по точности к результатам морфологической диагностики) в дальнейшем были использованы для сравнения с результатами колоноскопии в белом свете, а также с морфологическим исследованием разными способами удаленных ПЭН толстой кишки. Это позволило разработать эндоскопическую семиотику эпителиальных неоплазий разного типа, характера и распространенности по частоте встречаемости наиболее характерных для них визуальных эндоскопических признаков. На 2-м этапе исследования была оценена эффективность применения разработанной эндоскопической семиотики ПЭН толстой кишки в зависимости от реальной аппаратно-инструментальной и технологической оснащенности врача-эндоскописта.

4.1. Дизайн 2-го этапа исследования

Дизайн 2-го этапа исследования содержал в себе следующие позиции:

1. Выявление ПЭН путем выполнения «стандартной» колоноскопии.
2. WLE-осмотр обнаруженного ПЭН без использования при этом уточняющих технологий и без выполнения эндоскопической биопсии:
 - визуальная оценка эндоскопических характеристик ПЭН до и после его отмывания от слизистых наложений (форма, цвет, размеры, поверхность, края, подвижность, консистенция, наложения на поверхности, др.).
 - фотографирование ПЭН до и после отмывания его поверхности от слизистых и иных наложений, архивирование изображений.

3. Формулирование (на основании визуальных данных, полученных при осмотре в белом свете без использования уточняющих технологий и оцененных в соответствии с разработанной на 1-м этапе WLE-семиотикой ПЭН) диагностического вывода о вероятном морфологическом строении, характере и местной распространенности последних:

- а) «гиперпластический полип»,
- б) «обычная сидячая зубчатая аденома»,
- в) «волнистая сидячая зубчатая аденома»,
- г) «аденоматозный полип без тяжелой дисплазии эпителия (без интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени)»,
- д) «аденоматозный полип с тяжелой дисплазией эпителия (интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени)»,
- е) «аденоматозный полип с тяжелой дисплазией эпителия (интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени) и возможной малигнизацией,
- ж) карцинома с поверхностной подслизистой инвазией.
- з) карцинома с глубокой подслизистой инвазией.

4. Осмотр обнаруженного ПЭН с использованием одной из уточняющих технологий (хромоскопия, осмотр в узком спектре света, осмотр в условиях оптического увеличения / близкого фокуса), или их сочетания.

— визуальная оценка эндоскопических характеристик ПЭН на основе классификаций S.Kudo, NICE, T.Kimura, Y.Sano (особенности микрорельефа и микроваскулярного рисунка, краевой линии, демаркационной линии, др...);

— фотографирование ПЭН в условиях применения уточняющих технологий и архивирование изображений.

5. Формулирование диагностического вывода о вероятном морфологическом строении ПЭН, характере и местной распространенности последних, основанного на совокупных визуальных данных, полученных при осмотре в белом свете, при осмотре с использованием уточняющих технологий и оцененных в соответствии с разработанной семиотикой:

- «гиперпластический полип»,
- «обычная сидячая зубчатая аденома»,
- «волнистая сидячая зубчатая аденома»,
- «аденоматозный полип без тяжелой дисплазии эпителия (без интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени)»,
- «аденоматозный полип с тяжелой дисплазией эпителия (интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени)»,
- «аденоматозный полип с тяжелой дисплазией (интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени) и возможной малигнизацией,
- карцинома с поверхностной подслизистой инвазией.
- карцинома с глубокой подслизистой инвазией.

6. Определение должной тактики клинического ведения пациента, с учетом основанного на разработанной эндоскопической семиотике диагностическом выводе по результатам эндоскопического исследования:

- динамическое наблюдение,
- эндоскопическое удаление,
- выполнение традиционного хирургического вмешательства.

7. При мотивированном отказе от эндоскопического удаления ПЭН в пользу традиционного хирургического вмешательства – выполнение эндоскопической биопсии для морфологической верификации диагноза.

8. Эндоскопическое или хирургическое удаление ПЭН и направление операционного материала для его морфологического исследования.

9. Морфологическая идентификация удаленных ПЭН.

10. Анализ полученных данных, выявление закономерностей.

11. Оценка эффективности клинического применения эндоскопической семиотики ПЭН, разработанной для использования при рутинном эндоскопическом осмотре в белом свете и при осмотре в условиях применения уточняющих технологий.

4.2. Результаты эндоскопической диагностики, основанной на разработанной семиотике ПЭН толстой кишки

За период с августа 2016 по ноябрь 2017 года в отделении эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ "ГНЦ колопроктологии им. А.Н.Рыжих" (2-я база кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) были обследованы и получили лечение по поводу плоских, уплощенных и плоско-углубленных эпителиальных новообразований толстой кишки 106 больных (57 женщин и 49 мужчин в возрасте от 28 до 79 лет).

Были оценены и сопоставлены результаты эндоскопической (табл. 25) и морфологической диагностики 168 обнаруженных у этих пациентов, полностью удаленных и направленных на морфологическое исследование плоских эпителиальных новообразований толстой кишки, в т.ч.:

Таблица 25

Структура ПЭН толстой кишки, выявленных и удаленных у 106 больных

Тип новообразования (Парижская классификация [11]) n (%)					Всего n (%)
0-Is	0-IIa	0-IIa + IIc	III	LST	
61 (36,3)	87 (51,8)	14 (8,3)	2 (1,2)	4 (2,4)	168 (100,0)

– плоских, возвышающихся на 0,1-0,2см над поверхностью окружающей их слизистой оболочки («тип 0-IIa» по Парижской классификации [11]) – 87 (51,8%);

– уплощенных, возвышающихся, соответственно, на 0,3-0,4см: («тип 0-Is») – 61 (36,3%);

– плоско-углубленных («тип 0-IIa + IIc») – 14 (8,3%);

– язвенных («тип III») – 2 (1,2%);

– латерально распространяющихся (LST-тип) – 4 (2,4%), в т.ч. гранулярного гомогенного (2) и негранулярного (2) строения.

У 69 (65,1%) из 106 больных были обнаружены, тем или иным способом удалены и морфологически исследованы одиночные ПЭН, у 22 (20,8%) – по 2-, у 15 (14,1%) – по 3 и более образований. Размер и локализация этих новообразований представлены в табл. 26.

Таблица 26

Локализация и размеры выявленных и удаленных у 106 больных ПЭН толстой кишки

Локализация	Размер новообразования			Всего n (%)
	до 1 см	1,1 - 2,0см	более 2,0см	
<u>Ободочная кишка,</u> в т.ч.:	91	43	8	142 (84,5)
-правые отделы	51	35	7	93 (55,3)
-левые отделы	40	8	1	49 (29,2)
<u>Прямая кишка</u>	21	4	1	26 (15,5)
Итого: n (%)	112 (66,7)	47 (28,0)	9 (5,3)	168 (100,0)

Как следует из данных в таблице 26:

а) ПЭН, независимо от их размеров, наиболее часто (55,3%) обнаруживались в правых отделах ободочной кишки, реже (29,2%) – в левых отделах, наиболее редко (15,5%) – в прямой кишке;

б) для ПЭН наименьших размеров (до 1,0 см) обнаружена такая же закономерность: 51 (45,5%) из 112 таких образований располагались в правых отделах, 40 (35,7%) – в левых отделах ободочной кишки, наиболее редко – 21(18,8%) – в прямой кишке;

в) ПЭН средних (1,1 – 2,0 см) и наибольших (более 2,0 см) размеров, также наиболее часто располагались в правых отделах, существенно реже (единичные случаи) – в левых отделах ободочной кишки и в прямой кишке.

Помимо 168 обнаруженных, полностью удаленных и морфологически идентифицированных ПЭН, у 60 (56,6%) из 106 пациентов были выявлены еще 199 эпителиальных образований различной формы и величины. 167 (83,9%) из них не удалялись, так как их размеры не превышали 3мм. 32 (16,1%) из 199 образований, размеры которых составляли от 6-7мм до 2,5-3,0

см были удалены, но, т.к. имели узловую форму, не являлись предметом нашего исследования и не включены в анализ. 10 из указанных 32 образований были на широком основании (тип 0-Is по Парижской классификации), 21 – на ножках (тип 0-Is) и 1 образование – латерально растущее, гранулярного типа, неомогенного строения (LST).

У подавляющего числа пациентов, включенных в исследование, была выполнена «качественная» колоноскопия, показателями которой явились:

а) осмотр всех отделов толстой кишки – выполнен у всех 106 (100%) пациентов (рекомендуемый [142] минимальный стандарт – 90%);

- отличное и хорошее качество подготовки кишки, оцениваемое по шкале очистки Хэрфилд [77], достигнуто у 92 (89%) из 106 пациентов (рекомендуемый [142] минимальный стандарт – 90%);

- среднее время осмотра толстой кишки при извлечении эндоскопа - 12 минут (рекомендуемый [142] минимальный стандарт – ≥ 6 минут).

Вначале производился обычный эндоскопический осмотр выявленных ПЭН в белом свете (WLE), затем – в узком спектре света (NBI или i-Scan), выполнялась хромоскопия с 0,4% раствором индигокармина, увеличительная или близкофокусная колоноскопия.

4.2.1. Уточняющая диагностика ПЭН толстой кишки при стандартной колоноскопии с осмотром в «белом свете»

При осмотре в белом свете оценка выявленных новообразований производилась на основании разработанного нами WLE-варианта эндоскопической семиотики, предназначенного для использования в отсутствие эндоскопического оборудования экспертного класса.

Помимо оценки цвета и формы выявленных образований, наличия или отсутствия «шапочки» слизи на поверхности ПЭН и окаймляющего их основание венчика кишечного содержимого, особенностей краевой линии, контактной кровоточивости, подвижности (смещаемости), консистенции и др., при осмотре в белом свете внимание обращалось и на другие

особенности визуальной манифестации плоских и уплощенных новообразований толстой кишки, доступные для оценки в условиях рутинной колоноскопии (без применения технологий уточняющей эндоскопической диагностики) – табл. 27.

Цвет поверхности:

– *Цвет поверхности* доброкачественных гиперпластических, зубчатых и аденоматозных ПЭН, в т.ч. со слабой/умеренной или тяжелой дисплазией эпителия, а также малигнизированных аденом в нашем клиническом материале в подавляющем большинстве случаев (156 из 168, – 92,9%) был представлен оттенками розового цвета и лишь в 12 (7,1%) – красным или неоднородным цветами.

– *цвет поверхности ПЭН* с явлениями тяжелой дисплазии, а также с признаками злокачественной трансформации и подслизистой инвазии (n=19) был розовым (n=10), красным (n=3) или неоднородным (n=6);

– *красный цвет поверхности ПЭН* встретился в единичных случаях и доброкачественных (гиперпластический полип – 1, аденома – 2), и злокачественных (малигнизированная аденома – 3) новообразований, в то время как *неоднородный цвет поверхности* – в 12 (7,1%) из 168 ПЭН, в т.ч. в 9 (75%) из 12 малигнизированных аденом.

Низкая специфичность вариантов «розовый» и «красный», каждый из которых с сопоставимой частотой встретился в ПЭН гиперпластического, зубчатого и аденоматозного (в т.ч. доброкачественных и малигнизированных) строения не позволяет рассматривать эти варианты в качестве характерных для ПЭН того или иного морфологического строения.

Вариант цвета «неоднородный» (наблюдался в 7,1% от общего числа ПЭН разных морфологических типов, но, в то же время, в 75% от числа малигнизированных аденом), что позволяет рассматривать его в качестве дополнительного аргумента в дифференциальном диагнозе малигнизированных аденом от ПЭН иного типа.

Таблица 27

Макроскопическая характеристика (по данным эндоскопического осмотра в белом свете) выявленных при колоноскопии ПЭН толстой кишки (n=168), интерпретированных на основании разработанной эндоскопической семиотики и морфологически идентифицированных по операционному материалу

Новообразование Признак	Гиперпластическое образование (n = 16)	Зубчатое новообразование			Аденоматозное новообразование			Всего n (%)
		«Обычное»		«Волнистое» (n= 24)	Д +/++ (n= 80)	Д+++ / CiS (n= 4)	Д+++ / Cr (n= 15)	
		Д – (n = 18)	Д + (n = 11)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Цвет:								
• розовый	15	18	11	24	78	4	6	156 (92,9)
• красный	1	—	—	—	2	—	3	12 (7,1)
• неоднородный	—	—	—	—	—	—	6	
Форма:								
• округлая	11	3	5	1	58	1	2	81 (48,2)
• овальная	3	12	3	9	19	2	1	49 (29,2)
• неправильная	2	3	3	14	3	1	12	38 (22,6)
«Шапочка слизи»:								
• есть	-	18	11	22	1	—	—	52 (40,0)
• нет	16	-	-	2	79	4	15	116 (60,0)
Окаймляющий основание венчик содержимого:								
• есть	—	17	11	20	1	—	—	49 (29,2)
• нет	16	1	-	4	79	4	15	119 (70,8)

Таблица 27, продолжение:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Поверхность:								
• гладкая	15	17	10	4	5	—	—	51 (30,4)
• дольчатая	—	—	—	—	74	3	3	80 (47,6)
• волнистая	1	1	1	19	—	—	8	30 (17,8)
• неровная	—	—	—	1	1	1	4	7 (4,2)
Демаркационная линия:								
• нет	16	18	11	24	80	3	11	163 (97,0)
• есть	—	—	—	—	—	1	4	5 (3,0)
Контактная кровоточивость:								
• нет	16	18	11	24	79	2	1	151 (89,8)
• есть	—	—	—	—	1	2	14	17 (10,2)
Подвижность:								
• полная	16	18	11	24	79	2	1	152 (90,4)
• ограниченная	—	—	—	—	—	1	7	8 (4,8)
• отсутствует	—	—	—	—	—	1	7	8 (4,8)
Край образования								
• ровный	15	3	1	3	74	2	1	99 (58,9)
• волнистый	—	3	3	3	1	—	—	10 (6,0)
• зазубренный	—	5	5	5	2	—	—	17 (10,1)
• неровный	1	7	2	13	3	2	14	42 (25,0)

Таблица 27, продолжение:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Консистенция:								
• мягкая	13	18	10	20	69	—	—	130 (77,4)
• мягко-эластичная	1	—	1	4	4	—	1	11 (6,6)
• эластичная	2	—	—	—	7	3	—	12 (7,1)
• плотная	—	—	—	—	—	1	14	15 (8,9)
Тип полипа по Парижской классификации:								
• 0-IIa	13	17	11	23	24	1	2 (III тип)	91 (54,2)
• 0-Is	3	1	—	—	53	—	1	58 (34,5)
• 0-IIa+IIc	—	—	—	—	2	3	10	15 (8,9)
• Lst	—	—	—	1 (LST-NG)	1 (LST-G)	—	2 (LST-G)	4(2,4)
Ямки эпителия:								
• тип II	5	17	11	6	—	—	—	39 (23,2)
• тип III	—	—	—	—	78	4	7	89 (53,0)
• тип Vi, Vn	—	—	—	—	—	—	8	8 (4,8)
Не видны	11	1	—	18	2	—	—	32 (19,0)
Капиллярная сеть:								
• тип I	4	—	—	—	—	—	—	4 (2,4)
• тип II	—	—	—	—	—	4	1	5 (3,0)
• тип IIIa – IIIb	—	—	—	—	—	—	7	7 (4,2)
• извитые линии	—	1	—	24	1	—	—	26 (15,5)
Не видна	12	17	11	—	79	—	7	126 (75)

Форма образования:

– *Правильная* (округлая, овальная) и неправильная формы с сопоставимой частотой встречались в ПЭН разного морфологического типа, поэтому ни один из вариантов признака «форма образования» не может рассматриваться в качестве характерного для неоплазий конкретного морфологического строения, не несет в себе информации, позволяющей высказывать суждения о характере образования (доброкачественный, злокачественный), о факте и глубине инвазии опухоли в подслизистый слой.

Наложения вязкой слизи на поверхности образования:

– *Шапочка слизи на поверхности* визуализирована в 52 (40%) из 168 ПЭН, практически всегда (в 51 из 52 случаев, – 98%) встречалась в зубчатых новообразованиях, отсутствовала в образованиях иного морфологического строения. Единственный случай наличия такой «шапочки» на поверхности доброкачественной аденомы мы склонны рассматривать в качестве ошибки, связанной с «неидеальной» подготовкой кишечника к колоноскопии. Т.о., обсуждаемый признак, принадлежащий исключительно ПЭН зубчатого строения, может быть рекомендован в качестве характерного семиотического признака зубчатых неоплазий.

Окаймление основания ПЭН венчиком кишечного содержимого:

– *окаймление основания ПЭН остатками кишечного содержимого* визуализировано в 49 (29,2%) из 168 неоплазий, встречалось практически всегда (в 48 из 49 случаев) в зубчатых новообразованиях, отсутствовало в неоплазиях иного морфологического строения. Единственный случай наличия такого «окаймления» на поверхности доброкачественной аденомы, как и в аналогичном наблюдении наличия «шапочки» слизи на поверхности, мы склонны рассматривать в качестве ошибки, связанной с «неидеальной» подготовкой кишечника к колоноскопии. Т.о., обсуждаемый признак, принадлежащий исключительно ПЭН зубчатого строения, может быть рекомендован в качестве характерного семиотического признака зубчатых неоплазий.

Поверхность образования:

– *Гладкая поверхность* характеризовала исключительно доброкачественные – 51 (30,4%) – образования (гиперпластические, зубчатые и аденоматозные) из числа 168 ПЭН различного, в т.ч. и злокачественного (n=19), характера. Т.о., не являясь характерным признаком для какого-либо конкретного из известных типов ПЭН, вариант «гладкая поверхность» может свидетельствовать в пользу доброкачественности обнаруженных плоских эпителиальных новообразований любого морфологического строения.

– *Дольчатая поверхность* характеризовала исключительно ПЭН аденоматозного строения (80 из 168, – 47,6%), среди которых 74 доброкачественных и 6 малигнизированных аденом толстой кишки, не встречалась в неоплазиях иного морфологического строения. Т.о., «дольчатая поверхность» может свидетельствовать в пользу принадлежности обнаруженных образований к ПЭН аденоматозного строения безотносительно характера последних.

– *Волнистая поверхность* характеризовала, большей частью (19 из 53, – 36,0%), ПЭН зубчатого строения, в частности те из них, которые были выделены в подгруппу т.н. «волнистых сидячих зубчатых аденом». Кроме указанных 19 случаев, волнистая поверхность отмечена в 1-ом гиперпластическом и 2-х «обычных» зубчатых образованиях, а также в 8 из 19 малигнизированных аденом. Не обладая специфичностью к какому-либо типу ПЭН, только в сочетании с микроваскулярным рисунком по типу "изогнутых линий" может рассматриваться в качестве характерного признака т.н. «волнистых сидячих зубчатых аденом».

Демаркационная линия:

– *демаркационная линия* была обнаружена исключительно в малигнизированных аденомах (в 5 из 19, – 26,3%), но в большинстве случаев (в 4 из 15, – 26,6%) в малигнизированных аденомах с инвазивным ростом. Т.к. этот признак не обнаруживался в доброкачественных ПЭН, наличие

демаркационной линии может быть визуальным признаком, указывающим на малигнизированные ПЭН.

Контактная кровоточивость:

– *контактная кровоточивость* отмечена исключительно в ПЭН аденоматозного типа (в 17 из 80, – 21,3%), но в подавляющем большинстве случаев (в 14 из 19, – 73,7%) – в малигнизированных аденомах с инвазивным ростом. Т.к. этот признак не обнаруживался в доброкачественных ПЭН любого строения, наличие контактной кровоточивости (в т.ч. в сочетании с демаркационной линией) может быть визуальным признаком, указывающим на малигнизированные ПЭН.

Подвижность (смещаемость) основания:

– *Полная, неограниченная подвижность (смещаемость) основания образования относительно подлежащих слоев кишечной стенки* – признак, отмеченный нами, и характеризующий, таким образом, исключительно доброкачественные неоплазии, безотносительно их морфологического типа. Отсутствие или ограничение подвижности основания ПЭН относительно глубоких слоев стенки выявлено при инструментальной пальпации исключительно в малигнизированных ПЭН (в 16 из 19, – 84,2%) но в подавляющем большинстве случаев (в 14 из 15, – 93,3%) – в малигнизированных аденомах с инвазивным ростом. Т.к. этот признак не обнаруживался в доброкачественных ПЭН различного морфологического строения, отсутствие или ограничение подвижности (особенно в сочетании с наличием демаркационной линии и контактной кровоточивости образования) может быть признаком-маяком, указывающим на малигнизированные ПЭН.

Консистенция образования:

– *Мягкость ткани ПЭН, сочетающаяся с эластичностью* – признак, отмеченный нами в подавляющем большинстве случаев (в 149 из 153, – 97,4%) в немалигнизированных ПЭН, и характеризующий, таким образом, исключительно доброкачественные неоплазии, безотносительно их морфологического типа.

– *Плотность и снижение эластичности ткани ПЭН*, обнаруживаемые и субъективно оцениваемые при проведении инструментальной пальпации и щипцовой биопсии, отмечены нами исключительно в малигнизированных ПЭН (в 15 из 19, – 79%). Т.к. этот признак не обнаруживался в доброкачественных ПЭН, плотность ткани (в т.ч., обнаруживаемая в сочетании с демаркационной линией, контактной кровоточивостью и ограниченной подвижностью образования) может быть визуальным признаком, указывающим на малигнизированные ПЭН.

Макроскопический Тип ПЭН (тип по Парижской классификации):

– *Тип 0-IIa* был отмечен нами в 82 (48,8%) из 168 ПЭН различной морфологической структуры и характера, однако, в основном (в 79 из 82, – 96,3%), в доброкачественных ПЭН, с сопоставимой частотой представленных образованиями гиперпластического, зубчатого и аденоматозного строения и характеризующий, таким образом, доброкачественные неоплазии, безотносительно их морфологического типа.

– *Тип 0-Is* отмечен в 58 (34,5%) из 168 ПЭН различной морфологической структуры и характера, однако, в основном (в 57 из 58, – 98,3%), в доброкачественных ПЭН разного (преимущественно аденоматозного – в 53 из 57 – 93,0%) типа. Т. о., тип 0-Is можно рассматривать в качестве характерного признака доброкачественных ПЭН аденоматозного строения.

– *Тип 0-IIa+Ic* был отмечен нами в 18 (10,7%) из 168 ПЭН различной морфологической структуры и характера, однако, в основном (в 15 из 19, – 79,0%), в малигнизированных аденомах. Таким образом, выявление 0-IIa+Ic типа макроскопической формы ПЭН – признак, свидетельствующий о возможном факте злокачественной трансформации последнего.

Кроме того, при осмотре в белом свете:

– в гиперпластических полипах не виден ямочный микрорельеф поверхности и не визуализируется поверхностная микроваскулярная сеть;

– в «обычных» сидячих зубчатых аденомах видны ямки эпителия, соответствующие II типу (по S.Kudo [13]) микрорельефа поверхности, но не видна микроваскулярная сеть;

– в «волнистых» сидячих зубчатых аденомах не всегда был виден ямочный микрорельеф, но хорошо визуализировалась микроваскулярная сеть по типу «изогнутых линий»;

– в доброкачественных плоских аденомах были хорошо видны ямки, соответствующие III-L или IV типу микрорельефа (по S. Kudo [121]);

– в аденомах с тяжелой дисплазией эпителия, в малигнизированных плоских аденомах с поверхностной подслизистой инвазией обнаруживалась депрессия в центральной части (тип 0-IIa+IIc или 0-Is+IIc), микрорельеф поверхности соответствовал нерегулярному Vi-типу (по S. Kudo [121]) без демаркационной линии;

– в малигнизированных аденомах с глубокой подслизистой инвазией, помимо выраженной депрессии, были видны ямки эпителия, соответствующие нерегулярному Vi-типу или бесструктурному Vn-типу (по S. Kudo [121]) в сочетании с обнаруживаемой демаркационной линией.

Не совсем корректно обсуждать ямки эпителия поверхности ПЭН по результатам исследования в белом свете, ссылаясь на их стандартизованную по классификации S.Kudo [121] оценку: эта классификация основана на оценке ямок эпителия и иных микроструктурных особенностей поверхности образований, осуществляемой при хромоскопии в условиях оптического увеличения или применения функции «близкого фокуса». Нами, как и на 1-м этапе клинического исследования, отмечено, что при определенных навыках, даже при эндоскопическом осмотре в белом свете без уточняющих технологий или с использованием только хромоскопии с индигокармином, ямки эпителия можно хорошо различать и интерпретировать в соответствии с этой классификацией. Поэтому, мы осмелились оценивать при осмотре в белом свете ямки эпителия поверхности ПЭН, как «соответствующие тому или иному их типу в классификации S.Kudo [121]».

Наиболее частыми из обнаруживаемых при осмотре гиперпластических полипов в белом свете были признаки, представленные (в сравнении с данными, полученными на 1 этапе клинического исследования) в табл. 28:

Таблица 28

Валидность признаков ПЭН толстой кишки, выявленных при осмотре в белом свете, и верифицированных по операционному материалу на 1 и 2-м этапах клинического исследования как гиперпластические

№	Признак	Частота (%)	
		1-й этап (n=23)	2-й этап (n=16)
1	Отсутствие демаркационной линии	100	100
2	Отсутствие контактной кровоточивости	100	100
3	Полная подвижность (смещаемость)	100	100
4	Мягкость в сочетании с эластичностью	100	100
5	0-IIa макроскопический тип по Парижской классификации	96	81
6	Округлая или овальная форма	96	94
7	Отсутствие видимой капиллярной сети поверхности	91	75
8	Отсутствие видимого ямочного рисунка поверхности	83	75
9	Гладкая поверхность	83	90
10	Отсутствие окаймляющего венчика кишечного содержимого	83	100
11	Ровный край	70	94
12	Отсутствие «шапочки» вязкой слизи на поверхности	70	70

Наиболее частыми из обнаруживаемых при осмотре зубчатых образований в белом свете были признаки, представленные (в сравнении с данными, полученными на 1 этапе клинического исследования) в табл. 29:

Таблица 29

Валидность признаков зубчатых ПЭН толстой кишки, выявленных по данным осмотра в белом свете на 1 и 2-м этапах клинического исследования, и верифицированных по операционному материалу

№	Признак	Частота (%)	
		1-й этап (n=58)	2-й этап (n=53)
1	Отсутствие демаркационной линии	100	100
2	Отсутствие контактной кровоточивости	100	100
3	Полная подвижность (смещаемость)	100	100
4	Мягкость в сочетании с эластичностью	100	100
5	0-Па макроскопический тип по Парижской классификации	90	98
6	Неровный (волнистый, зазубренный) край	86	96
7	«Шапочка» вязкой слизи на поверхности	81	96
8	Капиллярный рисунок в виде «изогнутых линий» (в случаях, когда виден микроваскулярный рисунок поверхности)	80	100
9	Отсутствие видимой капиллярной сети поверхности	72	53
10	Отсутствие видимого ямочного рисунка поверхности	72	36
11	Наличие окаймляющего венчика кишечного содержимого	69	91
12	Овальная форма	55	45
13	Гладкая поверхность	45	59
14	Волнистая поверхность	38	41

Наиболее частыми из обнаруживаемых при осмотре доброкачественных неоплазий аденоматозного типа в белом свете были признаки, представленные в табл. 30:

Таблица 30

Валидность признаков доброкачественных аденом толстой кишки, выявленных при осмотре в белом свете на 1 и 2-м этапах клинического исследования, и верифицированных по операционному материалу

№	Признак	Частота (%)	
		1-й этап (n=65)	2-й этап (n=80)
1	Отсутствие контактной кровоточивости	100	100
2	Полная подвижность (смещаемость)	100	100
3	Мягкость в сочетании с эластичностью	100	100
4	Отсутствие окаймляющего венчика кишечного содержимого	100	99
5	Отсутствие «шапочки» вязкой слизи на поверхности	96	99
6	Отсутствие демаркационной линии	95	100
7	Отсутствие видимой капиллярной сети поверхности	86	99
8	III тип ямочного рисунка микрорельефа поверхности (по S. Kudo)	83	98
9	0-IIa макроскопический тип по Парижской классификации	80	30
10	0-Is макроскопический тип по Парижской классификации	19	66
11	Дольчатая поверхность	80	93
12	Ровный край	78	93

Наиболее частыми из числа обнаруживаемых при осмотре малигнизированных аденом (n = 19: 4 CiS + 15 Cr) толстой кишки в белом свете были признаки, представленные (в сравнении с данными, полученными на 1 этапе клинического исследования) в табл. 31:

Таблица 31

Валидность признаков малигнизированных аденом толстой кишки, выявленных при осмотре в белом свете на 1 и 2-м этапах клинического исследования, и верифицированных по операционному материалу

№	Признак	Частота (%)	
		1-й этап (n=6)	2-й этап (n=19)
1	Демаркационная линия	100	26
2	Контактная кровоточивость	100	84
3	Плотность, утрата эластичности	100	79
4	0-Па + Пс макроскопический тип по Парижской классификации	100	79
5	Отсутствие видимой капиллярной сети поверхности	100	37
6	Наличие видимой капиллярной сети поверхности IIIa – IIIb типа (по Y. Sano)	–	37
7	Отсутствие окаймляющего венчика кишечного содержимого	100	100
8	Отсутствие «шапочки» вязкой слизи на поверхности	100	100
9	Ограниченная подвижность (смещаемость)	83	84
10	Vi, Vn типы ямочного рисунка по S. Kudo	83	42
11	Неровная или волнистая поверхность	83	63

4.2.2. Уточняющая диагностика ПЭН толстой кишки при колоноскопии экспертного уровня

При применении уточняющих эндоскопических технологий (хромоскопии, осмотре в узком спектре света и с увеличением изображения) эндоскопическая семиотика основывалась на характерных для каждого из известных морфологических типов ПЭН признаках согласно классификациям S.Kudo [121], NICE [84], Y.Sano [151], T.Kimura [116], а суждение о возможной принадлежности новообразования к тому или иному типу, о характере и местной распространенности обнаруженных ПЭН формировалось с учетом полученных на 1-м этапе клинического исследования результатов и разработанной семиотики таких образований.

Результаты такой диагностики представлены в табл.32.

Как видно из таблицы, при применении уточняющих технологий характерными для гиперпластических полипов оказались:

– ямки эпителия II типа (по S. Kudo), визуализируемые в 100% случаев при хромоскопии с индигокармином, в 100% случаев – при осмотре в узком спектре света без увеличения, в 100% – при увеличительной эндоскопии в сочетании с хромоскопией с индигокармином;

– микроваскулярный рисунок I типа (по SANO) в 100% случаев при осмотре в узком спектре света с применением функции «близкий фокус».

На 1-м этапе клинического исследования, в 28% полипов, осмотренных в условиях оптического увеличения и хромоскопии, а после морфологической идентификации по операционному материалу оказавшихся гиперпластическими, ямки эпителия были расценены как соответствующие II-О типу (по T.Kimura). Такая завышенная частота обнаружения в гиперпластических полипах ямок эпителия II-О типа [116], не характерных для гиперпластического образований, объясняется ошибочным истолкованием нами визуальной картины на этапе практического освоения этих новых данных.

Таблица 32

Характеристика (по данным эндоскопического осмотра в условиях применения уточняющих эндоскопических технологий) выявленных при колоноскопии ПЭН толстой кишки (n=168), интерпретированных на основании разработанной эндоскопической семиотики и морфологически идентифицированных по операционному материалу

Новообразование Признак	Гиперпластические полипы	Сидячие зубчатые аденомы			Плоские и уплощенные аденомы			Всего n (%)
		Обычные		Волнистые	D +/++	D+++ / CiS	Cr	
		D –	D +					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
NBI: оценка типа ямочного рисунка по S. Kudo [121]								
Всего, в т.ч.:	16	18	11	22	79	4	15	165
• I	—	—	—	—	—	4	—	
• II	16	—	—	1	—	—	—	
• II-O	—	18	11	21	1	—	—	
• III-S	—	—	—	—	15	—	—	
• III-L	—	—	—	—	38	—	—	
• IV	—	—	—	—	23	2	—	
• Vi	—	—	—	—	2	2	5	
• Vn	—	—	—	—	—	—	10	
Хромоскопия: оценка ямочного рисунка по S. Kudo [121]								
Всего, в т.ч.:	8	10	1	14	32	2	6	73
• I	—	—	—	—	—	—	—	
• II	8	—	—	—	—	—	—	
• II-O	—	10	1	14	1	—	—	
• III-S	—	—	—	—	1	—	—	
• III-L	—	—	—	—	18	—	—	
• IV	—	—	—	—	11	2	—	
• Vi	—	—	—	—	1	—	3	
• Vn	—	—	—	—	—	—	3	

Таблица 32, продолжение:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NBI + «близкий фокус»: оценка микроваскулярного рисунка поверхности по Y. Sano [151]								
Всего, в т.ч.:	16	18	11	23	80	4	15	167
• I	16	18	11	22	—	—	—	
• II	—	—	—	1	78	3	1	
• III	—	—	—	—	2	1	14	
«Близкий фокус» + хромоскопия: оценка ямочного рисунка по S. Kudo [121]								
Всего, в т.ч.:	16	18	8	23	80	4	15	164
• I	—	—	—	—	—	4	—	
• II	16	—	—	1	—	—	—	
• II-O	—	18	8	22	1	—	—	
• III-S	—	—	—	—	15	—	—	
• III-L	—	—	—	—	39	—	—	
• IV	—	—	—	—	23	2	—	
• Vi	—	—	—	—	2	2	5	
• Vn	—	—	—	—	—	—	10	

С учетом накопленного практического опыта, при ретроспективной оценке фото- и видеоматериалов, относящихся к наблюдениям пациентов 1-й группы анализа, установлено, что в гиперпластических полипах несколько расширенные ямки эпителия II типа по S.Kudo ошибочно трактовались нами как ямки эпителия II-О типа по T.Kimura. Этим можно объяснить низкую (не более 70%) частоту правильной эндоскопической интерпретации гиперпластических полипов у пациентов 1 группы.

Формулирование диагностических выводов по результатам колоноскопии с применением уточняющих технологий заключалось в отнесении обнаруженных ПЭН к тому или иному морфологическому типу, к определению характера и местной распространенности на основании разработанной семиотики:

– отнесение ПЭН к «гиперпластическому образованию» основывалось на обнаружении II типа ямочного рисунка микрорельефа поверхности по S. Kudo, или I типа ямочного рисунка микрорельефа поверхности по NICE-классификации, или I типа капиллярного рисунка по Y.Sano, или сочетания перечисленных типов;

– отнесение ПЭН к «обычной сидячей зубчатой аденоме» – на выявлении II-О типа ямок эпителия по T. Kimura и капиллярного рисунка I типа по Y. Sano;

– отнесение ПЭН к «доброкачественной аденоме» – при соответствии ямок эпителия III-L и/или IV типу микрорельефа поверхности по S. Kudo, а микроваскулярного рисунка – II типу по Y. Sano;

– отнесение ПЭН к «аденоме с тяжелой дисплазией эпителия или с поверхностной подслизистой инвазией» – при наличии (помимо III-L и/или IV-типа) ямок эпителия Vi типа микрорельефа поверхности по S. Kudo, микроваскулярной сети IIIA типа по SANO и отсутствии демаркационной линии;

– отнесение ПЭН к «малигнизированной аденоме с глубокой подслизистой инвазией» – при наличии ямок эпителия Vi и Vn типа

(по S. Kudo) в сочетании с хорошо выраженной демаркационной линией и выявление микроваскулярной сети IIIb типа по Y.Sano [150, 151].

Таким образом, к сидячим зубчатым образованиям были отнесены 54 (28 «обычных» и 26 «волнистых» аденом), к гиперпластическим полипам – 16 ПЭН: в отношении 13 из этих 16 образований диагностические выводы об их принадлежности к гиперпластическим полипам были утвердительными; неоднозначной была оценка лишь 3 ПЭН, которые обладали визуальными признаками, характерными как для гиперпластических полипов, так и для зубчатых неоплазий. Двойственность оценки прогнозируемого морфологического строения этих 3 образований отмечалась как по результатам исследования в белом свете (все 3 обсуждаемые ПЭН), так и при их осмотре с применением уточняющих технологий (лишь в 2 из 3 ПЭН).

98 ПЭН по визуальной картине были отнесены к аденоматозным, в т.ч.:

– 78 (79,6%) обладали признаками доброкачественности и при осмотре в белом свете, и при исследовании с применением уточняющих технологий, и были отнесены к аденомам со слабой или умеренной дисплазией эпителия;

– в 5 (5,1%) ПЭН были обнаружены признаки, ассоциирующиеся с тяжелой дисплазией или с интраэпителиальной неоплазией (в 3 из 5 – при осмотре в белом свете, в каждом из 5 – при применении уточняющих технологий).

– 15 (15,3%) новообразований были отнесены к карциномам, развившимся из ПЭН аденоматозного строения: 4 из 15 – с признаками поверхностной подслизистой инвазии (по данным оценки и в белом свете, и с применением уточняющих технологий); 11 из 15 – с признаками глубокой подслизистой инвазии: в каждом из 11 – такие признаки установлены при осмотре в белом свете, в 10 из 11 – при осмотре с применением уточняющих технологий.

4.2.3. Уточняющая диагностика ПЭН толстой кишки: роль и место щипцовой биопсии, эндоскопического и хирургического удаления неоплазий

В тех случаях, когда по совокупности визуальных признаков новообразование соответствовало критериям, необходимым для принятия решения о возможности его эндоскопического удаления, предварительная щипцовая биопсия нами не выполнялась (а после эндоскопического удаления проводилось морфологическое исследование полностью удаленного образования). Однако, когда по ряду признаков ПЭН не соответствовало регламентированным для эндоскопического удаления условиям, или, если в силу иных причин, эндоскопическое удаление расценивалось как сомнительное или невыполнимое – на завершающем этапе колоноскопии обязательно выполнялась щипцовая биопсия. В наших наблюдениях, с учетом изложенных выше условий, была выполнена щипцовая биопсия 16 (9,8%) из 168 выявленных ПЭН. В 1 из этих 16 случаев биопсия выполнялась для подтверждения гиперпластического строения выявленного плоского образования в области площадки червеобразного отростка, эндоскопическое удаление которого представлялось весьма затруднительным. В остальных 15 случаях щипцовая биопсия была выполнена для подтверждения наличия в выявленных новообразованиях свидетельств их злокачественности.

В качестве клинических примеров приводим два наблюдения, демонстрирующие неоднозначность трактовки данных, получаемых при выполнении ряда технических приемов в ходе диагностической колоноскопии, а также необходимость критичного отношения к щипцовой биопсии, к результатам морфологического исследования получаемых биоптатов и др.:

Клинический пример 2

Пациент М. (68 лет, медицинская карта № 8375/17) в ноябре 2017 обратился в поликлинику ГНЦК для проведения планового обследования.

Из анамнеза известно, что по поводу рака прямой кишки перенес экстирпацию прямой кишки с сигмостомией (1985г), по поводу метахронного рака восходящей кишки – правостороннюю гемиколэктомию (1991г). Регулярно (не реже 1 раза в год) проводились колоноскопии. Неоднократно выполнялось удаление через колоноскоп аденоматозных полипов в оставшихся после операции отделах толстой кишки.

При эндоскопическом исследовании 15.11.2017, выполненном через узкую конечную брюшностеночную сигмостому вначале гастроскопом, а затем (после бужирования стомы) колоноскопом, в проксимальном отделе поперечной ободочной кишки выявлено плоское непוליповидное образование размером около 1,2см, возвышающееся на 0,2-0,3см над уровнем окружающей слизистой оболочки, с небольшой депрессией в центре, макроскопически соответствующее типу 0-IIa+IIc (по Парижской классификации) – рис. 16.

Плоское эпителиальное образование характеризуется неправильной овальной формой, с неровными краями и неровной поверхностью.

При осмотре в белом свете (рис. 16-а) ямки эпителия плохо видны, но по периферии они регулярные (могут соответствовать III и IV типу по S.Kudo), а в центре - нерегулярные (могут соответствовать Vi типу по S.Kudo), капиллярная сеть нарушена, особенно в дистальном отделе (может соответствовать IIIA типу по Y.Sano), но демаркационная линия не выражена. На основании такой картины можно думать об аденоме с тяжелой дисплазией и, возможно, участками карциномы с поверхностной подслизистой инвазией.

*При осмотре в близком фокусе (рис. 16-б) и в узком спектре света – NBI (рис. 16-в) получена аналогичная информация. Однако при боковом осмотре выявлена **выраженная депрессия** в центре образования (рис. 16-г), **контактная кровоточивость и ограничение подвижности основания** (рис. 16-д), свидетельствующие о возможно более глубокой, чем SmI, подслизистой инвазии.*

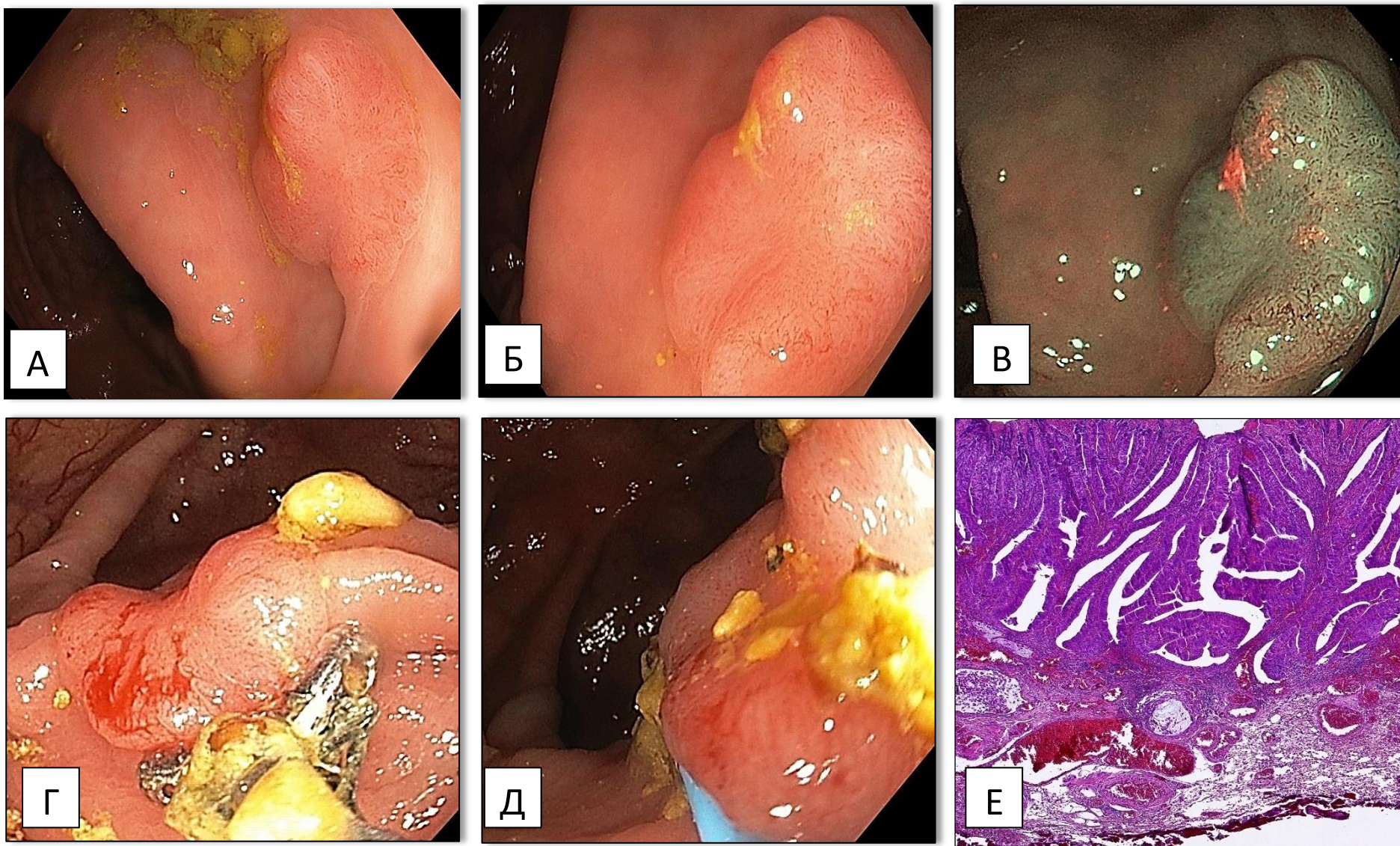


Рисунок 16 — Иллюстрация этапов визуальной эндоскопической диагностики ПЭН поперечной ободочной кишки с поверхностной подслизистой инвазией. Пациент М, 68 лет, медицинская карта № 8375/17. А-Д – Эндофото:

А – осмотр в белом свете: плоское неполиповидное образование диаметром 1,2см, возвышающееся на 0,2-0,3см над уровнем окружающей слизистой оболочки, с небольшой депрессией в центре (тип 0-IIa+IIc по Парижской классификации), неправильной овальной формы, с неровными краями и неровной поверхностью. При осмотре в белом свете ямки эпителия плохо видны, по периферии они регулярные (могут соответствовать III и IV типу по S.Kudo), а в центре - нерегулярные (могут соответствовать Vi типу по S.Kudo), капиллярная сеть нарушена, особенно в дистальном отделе (может соответствовать IIIA типу по Y.Sano), демаркационная линия не выражена

Б – осмотр в близком фокусе: то же;

*В – осмотр в узком спектре. **Вывод:** картина аденомы с признаками тяжелой дисплазии (по периферии образования ямки соответствуют III-L и IV типам микрорельефа поверхности), возможно и поверхностной подслизистой инвазии (в центре – ямки соответствуют Vi типу по S.Kudo, капиллярная сеть нарушена, соответствует IIIA типу по Y.Sano, демаркационная линия не выражена).*

Г-Д – осмотр в белом свете (в боковой проекции), с инструментальной пальпацией: выраженная депрессия в центре образования и ограничение подвижности последнего.

Вывод: аденома с признаками малигнизации и возможной глубокой подслизистой инвазией.

Е – микропрепарат удаленного методом диссекции в подслизистом слое ПЭН толстой кишки, окраска гематоксилином и эозином, ув. X50. опухоль представляет собой "тубулярно-ворсинчатую аденому с тяжелой дисплазией эпителия и картиной высокодифференцированной аденокарциномы, врастающей в центральной части в собственную мышечную пластинку слизистой, а также с микроочагом (до 0,3мм) начальной инвазии в подслизистый слой на глубину 0,6мм. Опухоль резецирована на уровне подслизистого слоя, края резекции участка слизистой интактны (минимальное расстояние от опухоли до периферического края резекции 2мм; от инвазивных структур до глубокого края резекции - 0,6мм).

*Была выполнена щипцовая биопсия: при гистологическом исследовании биоптатов выявлены фрагменты слизистой оболочки толстой кишки со структурами **тубуло-ворсинчатой аденомы с тяжелой (high grade) дисплазией эпителия, воспалительной инфильтрацией основы.***

По решению консилиума запланировано удаление опухоли через колоноскоп методом диссекции в подслизистом слое (в случае хорошего "гидролифтинга" новообразования) что и получено в ходе вмешательства: после введения в подслизистый слой гиалуроновой кислоты с индигокармином все образование приподнялось над «гидроподушкой» и было удалено единым блоком с участком интактной на вид прилежащей слизистой оболочкой.

Операционный материал направлен на морфологическое исследование, которым установлено:

Опухоль представляет собой "тубулярно-ворсинчатую аденому с тяжелой дисплазией эпителия и картиной высокодифференцированной аденокарциномы, врастающей в центральной части в собственную мышечную пластинку слизистой, а также с микроочагом (до 0,3мм) начальной инвазии в подслизистый слой на глубину 0,6мм.

Опухоль резецирована на уровне подслизистого слоя, края резекции участка слизистой интактны (минимальное расстояние от опухоли до периферического края резекции 2мм; от инвазивных структур до глубокого края резекции - 0,6мм).

Заключение:** Аденокарцинома G1 на фоне тубуло-ворсинчатой аденомы, **pT1, R1, Sm1.

Данный клинический пример продемонстрировал, что:

1. Морфологическое исследование по материалу щипцовой биопсии не является идеальным способом идентификации ПЭН толстой кишки, т.к., будучи зависимым от адекватности выбора точек для выполнения такой биопсии, нередко дает ложноотрицательные результаты.

2. Обнаруживаемое при инструментальной пальпации и субъективно оцениваемое «ограничение подвижности основания» ПЭН свидетельствует в пользу состоявшейся малигнизации последнего, но не всегда является признаком глубокой подслизистой инвазии; более объективными являются особенности ямочного рисунка (по S. Kudo) и капиллярной сети поверхности образования, оцениваемые по Y. Sato, как при осмотре в белом свете, так и с применением уточняющих эндоскопических технологий.

Клинический пример 3

Больная Д. (71 год, медицинская карта № 8382/17) в октябре 2017 г. обратилась в поликлинику ГНЦК для планового обследования.

Из анамнеза известно, что 02.02.2016 г. по поводу рака сигмовидной кишки (pT₃N₀M₀) перенесла резекцию левых отделов ободочной кишки с формированием десцендо-сигмоидного анастомоза.

13.02.2016г. по поводу перитонита, обусловленного перфорацией толстой кишки, выполнена операция Гартмана, сформирована десцендостома.

07.12.2016г. – реконструктивно-восстановительная операция (ликвидация одноствольной колостомы формированием десцендо-ректального анастомоза).

Колоноскопия проводилась только перед первой операцией (с осмотром лишь до уровня стенозирующей опухоли сигмовидной кишки).

Перед реконструктивно-восстановительной операцией была выполнена ирригоскопия: в отключенных и функционирующих отделах толстой кишки внутрипросветных новообразований не было выявлено.

При контрольной колоноскопии 23.10.2017г. в средней части поперечной ободочной кишки выявлено плоское эпителиальное новообразование негомогенной структуры, с депрессией в центре (тип 0IIa+IIc по Парижской классификации), диаметром до 1,0 см, на 0,2-0,3см возвышающееся над поверхностью слизистой.

При эндоскопической «пальпации»: образование плотной консистенции, его подвижность несколько ограничена.

При осмотре в белом свете (рис. 17-а и 18): по периферии поверхности новообразования ямки эпителия регулярные, в зоне депрессии – нерегулярные (могут соответствовать Vi-типу по S.Kudo).

При хромоскопии с окраской индигокармином (рис. 17-б и 19): образование негетерогенное, ямочный рисунок в центре образования нерегулярный (Vi -тип по S.Kudo).

При осмотре в узком спектре света: сосудистый рисунок IIIa по Y.Sano, демаркационная линия не выражена.

Заключение: плоское непוליповидное образование поперечной ободочной кишки с эндоскопическими признаками начальной опухолевой инвазии (**SmI**); в случае положительного лифтинга при создании подслизистой «гидроподушки» рекомендовано выполнить эндоскопическое удаление опухоли методом диссекции в подслизистом слое.

Во время эндоскопического вмешательства лифтинг был хороший – более 5мм – (рис. 17-в и 20), однако, при диссекции во вскрытом подслизистом слое (преимущественно в проекции центральной части образования) было выявлено большое количество фиброзных волокон, потребовавших дополнительного применения диатермической петли для окончательного моноблочного удаления неоплазии, что и было сделано (рис. 17-г). При морфологическом исследовании выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома с инвазией в подслизистый слой на глубину до 0,6мм, с лимфоваскулярной инвазией по периферии опухоли (единичные опухолевые эмболы расположены на расстоянии 0,1мм от глубокого края резекции). Опухоль резецирована в пределах толщи подслизистого слоя кишечной стенки, периферический край резекции интактен (минимальное расстояние от опухолевых структур 2,5мм): **аденокарцинома G2 толстой кишки, pT1, L1, R1** (рис. 17-д-ж).

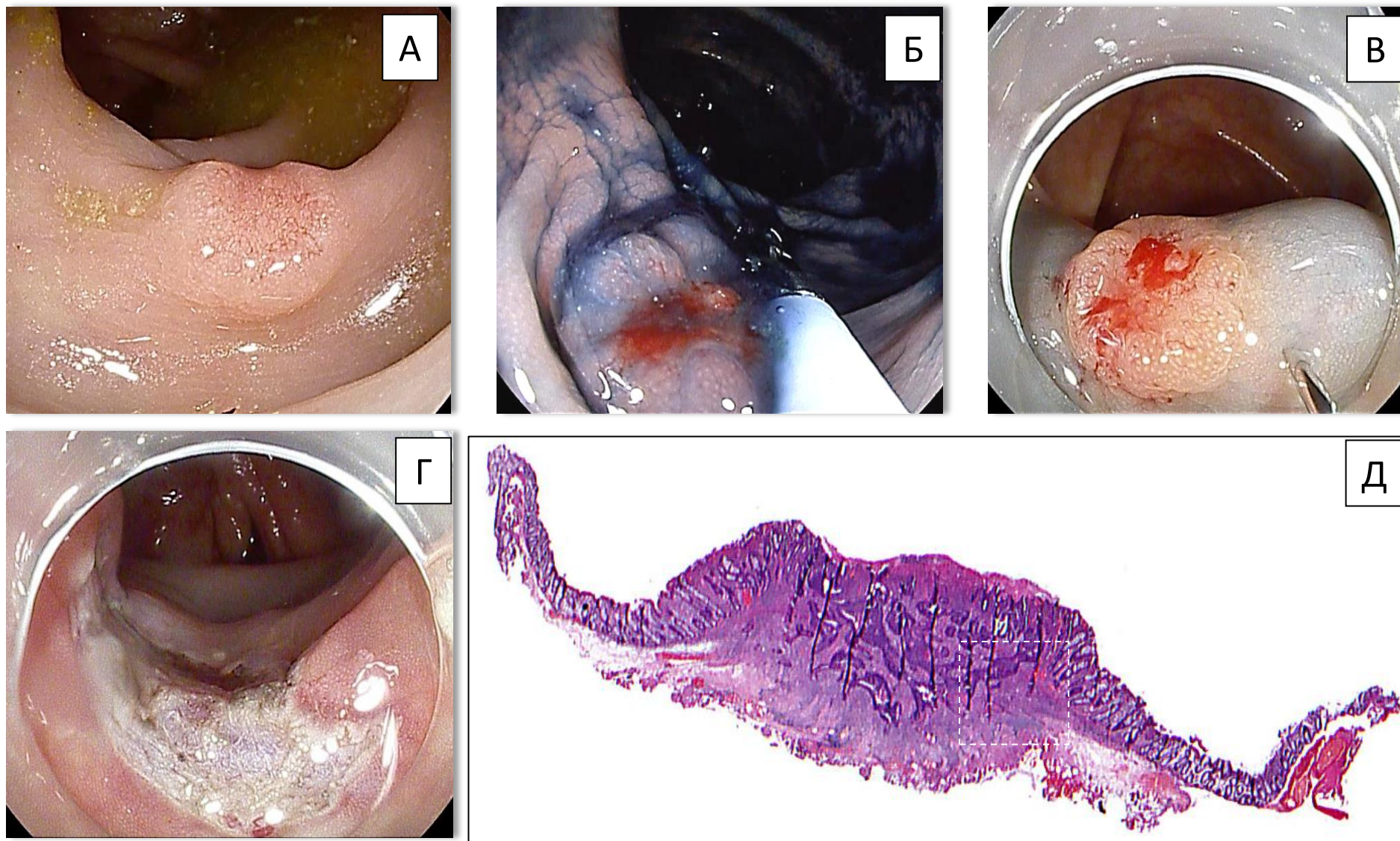


Рисунок 17 — Иллюстрация этапов эндоскопической диагностики и удаления малигнизированного ПЭН поперечной ободочной кишки с поверхностной подслизистой инвазией. Пациентка Д., 71 год, медицинская карта № 8382/17.

Рис. 17 – продолжение

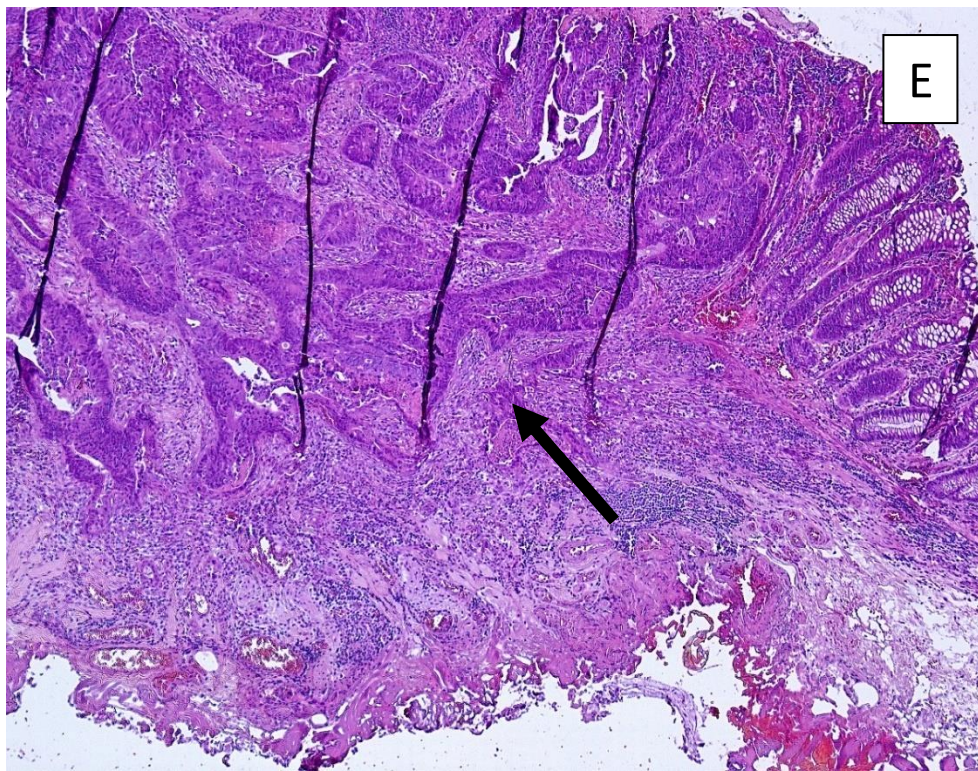


Рисунок 17 — Иллюстрация этапов эндоскопической диагностики и удаления малигнизированного ПЭН поперечной ободочной кишки с поверхностной подслизистой инвазией. Пациентка Д., 71 год, медицинская карта № 8382/17.

А-Г – эндофото, Д-Ж – Микрофото:

А – WLE-осмотр: эпителиальное образование округлой формы, плоско-возвышающееся с депрессией в центре (тип 0-II-a +II-c по Парижской классификации) бледно-розового цвета с негетерогенной структурой, без «шапочки» слизи и окаймляющего основание ободка.

Продолжение (к рис. 17)

Б – хромоскопия с индигокармином: плоское с углублением образование, подвижность его ограничена (ранний рак с поверхностной подслизистой инвазией –ямки эпителия нерегулярные, Vi тип по S.Kudo, капиллярная сеть нарушена, IIIA тип по Y.Sano).

В – после подслизистой инъекции раствора гелофузина с индигокармином – хороший лифтинг новообразования – основание для решения о возможности удаления новообразования методом диссекции в подслизистом слое.

Г – раневая поверхность после удаления образования методом диссекции в подслизистом слое.

Д – препарат удаленного методом диссекции в подслизистом слое ПЭН толстой кишки, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×5.

Е –деталь микрофото на рис. 17-д (гематоксилин и эозин,ув.× 50.) удаленного методом диссекции в подслизистом слое ПЭН толстой кишки: умеренно дифференцированная аденокарцинома с инвазией в подслизистый слой на глубину до 0,6 мм, с лимфоваскулярной инвазией по периферии опухоли (единичные опухолевые эмболы расположены на расстоянии 0,1мм от глубокого края резекции). Опухоль резецирована в пределах толщи подслизистого слоя кишечной стенки, периферический край резекции интактен (минимальное расстояние от опухолевых структур 2,5мм): аденокарцинома G2 толстой кишки, pT1, L1, R1.

Ж – Морфологическое исследование операционного материала (резецированного в результате традиционного хирургического вмешательства сегмента толстой кишки: на месте ранее выполненной эндоскопической диссекции в подслизистом слое – практически полная эпителизация дефекта слизистой, с грануляциями и выраженным фиброзом, с очагами ангиоматоза, умеренной воспалительной инфильтрацией, без элементов остаточной опухоли.



Рисунок 18 — Деталь эндоскопа на рис. 17-а (WLE-изображение ПЭН толстой кишки). Визуальная оценка образования: а) плоско-возвышающееся, с депрессией в центре (тип 0-II-a + II-c по Парижской классификации); б) форма округлая, в) цвет бледно-розовый, г) структура негетерогенная, д) отсутствуют «шапочка» слизи и окаймляющей основание ободок кишечного содержимого; е) по периферии поверхности новообразования ямки эпителия регулярные, в зоне депрессии – нерегулярные (могут соответствовать Vi-типу по S.Kudo); ж) поверхностная микроваскулярная сеть нарушена (III-A тип по Y.Sano).

Комментарий к рисунку:

- Признак «д» (отсутствие «шапочки» слизи и окаймляющего основание ободка) исключает принадлежность ПЭН к зубчатым неоплазиям;
- Признаки «а» (тип 0-II-a+II-c), «е» (в зоне депрессии ямки нерегулярные, могут соответствовать Vi-типу по S.Kudo) и «ж» (микроваскулярная сеть нарушена, III-A тип по Y.Sano) – исключают принадлежность ПЭН к гиперпластическим полипам и др. доброкачественным образованиям, указывают на тяжелую дисплазию / инвазивную карциному.
- Таким образом, исключённые по визуальным данным при осмотре в белом свете доброкачественность, гиперпластическое и зубчатое строение неоплазии – свидетельства злокачественности ПЭН аденоматозной природы.



Рисунок 19 — Деталь эндифото на рис. 17-б (WLE-изображение + хромоскопия с индигокармином ПЭН толстой кишки). Оценка визуальной картины: а) плоско-возвышающееся, с депрессией в центре (тип 0-II-a + II-c по Парижской классификации); б) структура негетогенная, в) по периферии поверхности новообразования ямки эпителия регулярные, в зоне депрессии – нерегулярные (могут соответствовать Vi-типу по S.Kudo).

Комментарий к рисунку:

• Макроскопический тип образования (0-II-a+II-c по Парижской классификации) в сочетании с нерегулярным типом ямочного рисунка (соответствующим Vi -типу по S. Kudo) исключают принадлежность ПЭН к гиперпластическим или зубчатым образованиям, а также его доброкачественность, следовательно, свидетельствуют о соответствии новообразования малигнизированной аденоме с возможной глубокой подслизистой инвазией опухоли.



Рисунок 20 — Деталь эндоскопа на рис. 17-в (WLE-изображение ПЭН на фоне «гидроподушки», сформированной путем инъекции в подслизистый слой подкрашенного индигокармином раствора Гелофузина). Оценка визуальной картины: а) плоско-возвышающееся, с депрессией в центре (тип 0-II-a + II-c по Парижской классификации); б) структура негетерогенная, в) по периферии поверхности новообразования ямки эпителия регулярные, в зоне депрессии – нерегулярные (могут соответствовать Vi-типу по S.Kudo).

Комментарий к рисунку:

- Дополнительную диагностическую информацию предоставила оценка лифтинга ПЭН над глубокими слоями кишечной стенки: поднятие образования над «гидроподушкой» оказалось хорошим и равномерным, что косвенно позволило предположить отсутствие глубокой инвазии опухоли в подслизистый слой, предопределив возможность удаления опухоли методом диссекции в подслизистом слое.

После получения такого морфологического заключения, через 1 м-ц после эндоскопического вмешательства, была выполнена резекция ободочной кишки с ликвидацией десцендо-ректального и формированием асцендо-ректального анастомоза. При интраоперационной колоноскопии в среднем отделе поперечной ободочной кишки был выявлен рубец до 0,5см, без признаков опухолевого роста. Морфологическое исследование резецированного сегмента кишки показало, что в зоне ранее выполненной диссекции – эпителизация дефекта слизистой, с грануляциями и выраженным фиброзом, с очагами ангиоматоза, умеренной воспалительной инфильтрацией, без элементов остаточной опухоли. В 17 лимфатических узлах брыжейки - без метастазов.

Результаты морфологической идентификации по материалу щипцовой биопсии 16 ПЭН оказались следующими:

- В 9 (56,3%) из 16 ПЭН подтверждено их прогнозированное по данным визуальной эндоскопической оценки морфологическое строение, в т.ч.:

- в 8 из 9 – доказано наличие карциномы, развившейся в ПЭН аденоматозного строения (в 7– после однократной щипцовой биопсии, в 1 – после выполнения повторной биопсии);

- в 1 из 9 – доказана прогнозированная по визуальным данным принадлежность образования к гиперпластическому полипу.

- Установленная в результате гистологического исследования материала щипцовой биопсии морфоструктура 7 (43,7%) из 16 обсуждаемых ПЭН не совпала с данными морфологического исследования удаленных образований (биопсийный материал оказался более «благополучным», чем операционный). В свою очередь, прогнозированное на основании визуальной оценки строение указанных 7 ПЭН было подтверждено в результате морфологического исследования полностью удаленных опухолей: 2 из 7 ПЭН были представлены аденомами с тяжелой дисплазией эпителия и интраэпителиальной карциномой каждая (в то время, как по биопсийному материалу морфологическая картина обоих новообразований соответствовала аденоме с умеренной эпителиальной

дисплазией), а 5 из 7 – аденомами с комплексами аденокарциномы (по биопсийному материалу – лишь аденомы с тяжелой дисплазией эпителия).

Выявленные при колоноскопии, правильно распознанные по визуальным данным и верифицированные по результатам морфологического исследования биопсийного материала 2 ПЭН не были удалены ни эндоскопическим, ни хирургическим способами: в одном случае – из-за диссеминированного метастазирования перстневидно-клеточного рака, во втором – из-за отказа пациентки от предложенного удаления выявленного у нее «симптомного» гиперпластического полипа. Остальные 166 обнаруженных и детально исследованных ПЭН толстой кишки были удалены эндоскопическим – 153 (92,2%) – или хирургическим – 13 (7,8%) – способом и направлены для морфологической идентификации – табл. 33:

Таблица 33

Вмешательства, направленные на удаление выявленных ПЭН толстой кишки у пациентов 2-й группы

Предварит. щипцовая биопсия	Эндоскопическое вмешательство				Опера- ция	Всего n (%)
	Петлевая эксцизия		Мукоз- эктомия	Диссекция		
	«Холодная» петля	Электроэксцизия: одномоментная / пофрагментарная				
Нет	4	45	97	3	3	152 (91,6)
Да	–	–	1	3	10	14 (8,4)
Итого n (%)	4 (2,4)	45 (27,1)	98 (59,1)	6 (3,6)	13 (7,8)	166 * (100,0)
	153 (92,2)					

Примечание. * – Из анализа исключены 2 из 168 клинических наблюдений, в т.ч.:

а) в связи с отказом в лечении пациенту с малигнизированным ПЭН аденоматозного строения из-за генерализации опухолевого поражения (1);

б) в связи с отказом пациента от предложенного ему хирургического вмешательства по поводу ПЭН гиперпластического типа (1).

Показаниями к выбору метода лечения 149 (97,4%) из 153 новообразований послужили основанные исключительно на визуальной оценке данные диагностической колоноскопии (достоверные признаки доброкачественности, включая возможность наличия тяжелой дисплазии или поверхностной инвазии карциномы в подслизистый слой) о возможности их эндоскопического удаления без предварительного выполнения щипцовой биопсии для морфологической идентификации патологических изменений по биопсийному материалу:

- 4 мелких образования удалены «холодной петлей»,
- 45 опухолей удалены путем одномоментной или пофрагментарной петлевой электроэксцизии,
- 100 неоплазий удалены единым блоком (в т.ч.: путем мукозэктомии — 97, путем диссекции в подслизистом слое — 3).

Особый интерес представляли собой 4 (из 153) плоские неоплазии, из которых была выполнена щипцовая биопсия в связи с визуальной картиной, характерной для малигнизированных ПЭН. Морфологическое исследование по биопсийному материалу не обнаружило ни в одном из этих образований свидетельств злокачественности (в 2 из 4 неоплазий установлена картина аденомы с умеренной дисплазией эпителия, в 2 оставшихся — картина аденомы с тяжелой эпителиальной дисплазией). Все 4 ПЭН были удалены через колоноскоп (способом эндоскопической мукозэктомии — 1, способом диссекции в подслизистом слое — 3); при морфологическом исследовании полностью удаленных новообразований в каждом из них было установлено наличие признаков злокачественности. В тех неоплазиях, где по данным щипцовой биопсии была обнаружена лишь умеренная дисплазия эпителия, при морфологическом исследовании операционного материала было доказано наличие интраэпителиальной неоплазии (pTis). В опухолях с тяжелой (по данным исследования материала щипцовой биопсии) эпителиальной дисплазией, было доказано наличие аденокарциномы с поверхностной подслизистой инвазией (pT₁Sm₁). Во всех 4 обсужденных выше ПЭН

морфологическое исследование операционного материала подтвердило правильность основанной исключительно на разработанной эндоскопической семиотике визуальной оценки, прогнозирувавшей в выявленных новообразованиях наличие раннего рака.

Эти данные определяют в качестве основного недостатка щипцовой биопсии высокую вероятность получения ложноотрицательного результата, что ставит под сомнение целесообразность ее выполнения в тех случаях, когда малоинвазивным способом патологическое образование может быть удалено целиком (т.н. «тотальная биопсия», лишенная этого недостатка).

Эндоскопическое удаление колоректальных новообразований в 3 (2,0%) из 153 случаев осложнилось перфорацией толстой кишки: 2 перфорации были выявлены непосредственно во время вмешательств, 1 – в отсроченном периоде.

Одно из этих осложнений произошло при удалении крупной сидячей зубчатой аденомы поперечной ободочной кишки методом моноблочной мукозэктомии. Две другие перфорации осложнили выполнение диссекции в подслизистом слое: одна из них обнаружена в ходе удаления тубулярно-ворсинчатой аденомы прямой кишки, вторая проявила себя на третьи сутки после удаления малигнизированной аденомы левого изгиба ободочной кишки.

Во всех 3-х случаях осложнения устранены хирургическим способом: были выполнены, соответственно, резекция поперечной ободочной кишки, трансанальная полностенная эндохирургическая операция и резекция левых отделов ободочной кишки по типу операции Микулича с отсроченным восстановлением непрерывности кишечной «трубки». При морфологическом исследовании операционных препаратов в резецированных сегментах кишечной стенки не обнаружено резидуальной опухоли, что свидетельствует о радикальности ранее выполненных малоинвазивных эндоскопических операций.

В 3 (1,9%) из 153 случаев эндоскопические операции осложнились кровотечениями (2 эпизода – непосредственно в ходе эндоскопической операции, 1 – в отсроченном периоде), которые во всех случаях были успешно

остановлены эндоскопическим способом (коагуляцией коаграспером и клипированием).

Морфологическое исследование 13 ПЭН было произведено после их удаления путем полостных хирургических вмешательств на толстой кишке, в т.ч.:

— правосторонней гемиколэктомии – у 4 пациентов (у одного из них с удалением двух опухолей слепой кишки);

— резекции поперечной ободочной кишки – у 2-;

— резекции сигмовидной кишки – у 2-;

— передней резекции прямой кишки – у 2 пациентов (у одного из них в сочетании с колотомией и удалением опухоли слепой кишки);

— колпроктэктомии – у 1 пациента (наблюдение небольшой плоскоуглубленной опухоли прямой кишки размером 1,5см, обнаруженной на фоне классической формы семейного аденоматоза толстой кишки).

Показаниями для хирургического лечения у 10 из указанных выше 13 пациентов послужили визуальные эндоскопические признаки наличия инвазивной карциномы в обнаруженных у них аденоматозных образованиях (у 7 – эти данные подтверждены морфологическим исследованием материала щипцовой биопсии).

Несмотря на то, что по данным щипцовой биопсии в 3 из 10 аденоматозных образований определялись лишь признаки тяжелой дисплазии эпителия, визуальная картина (и в белом свете, и с применением уточняющих технологий) указывала на наличие аденокарциномы с глубокой подслизистой инвазией.

Это послужило основанием для хирургического лечения соответствующих пациентов: основанные исключительно на визуальных данных диагностические выводы колоноскопии были полностью подтверждены морфологическим исследованием операционного материала.

Во всех 3-х случаях были обнаружены аденокарциномы: а) pT₁Sm₃ с метастазом в 1-м-, б) pT₃ с метастазами в 2-х-, и в) pT₁Sm₁ с метастазом в 1 регионарном лимфатическом узле, соответственно.

У 3 из 13 пациентов были выполнены хирургические вмешательства, направленные на удаление более чем одного ПЭН:

— передняя резекция прямой кишки (по поводу рака, развившегося в плоской аденоме) в сочетании с цекотомией и удалением ПЭН слепой кишки (тубулярно-ворсинчатой аденомы с тяжелой дисплазией эпителия) – у 1-,

— правосторонняя гемиколэктомия (по поводу малигнизированной плоской аденомы восходящей ободочной кишки, и плоской аденомы с умеренной дисплазией эпителия, локализовавшейся в слепой кишке) – у 1-,

— резекция поперечной ободочной кишки (по поводу перфорации, осложнившей эндоскопическое вмешательство по удалению ПЭН), одновременно была удалена сидячая волнистая зубчатая аденома поперечной ободочной кишки, которая также явилась объектом морфологического исследования – у 1 пациента.

Полученная разными способами (колоноскопия с осмотром в белом свете, с применением уточняющих технологий, морфологическое исследование щипцовых биоптатов / полностью удаленных в результате внутрипросветных эндоскопических вмешательств ПЭН / операционного материала, полученного в ходе хирургических вмешательств) диагностическая информация позволила сравнить результаты предварительной исключительно визуальной эндоскопической диагностики с результатами окончательной морфологической идентификации удаленных образований и оценить эффективность разработанной эндоскопической семиотики ПЭН толстой кишки.

4.3. Особенности локализации в толстой кишке ПЭН разного морфологического строения

В результате морфологической идентификации 168 тем или иным способом удаленных ПЭН было установлено (табл. 34):

Локализация в толстой кишке ПЭН различного морфологического строения, идентифицированных по операционному материалу

Локализация	Морфологическая структура						Итого: n (%)
	ГП	Зубчатые ПЭН		Аденоматозные ПЭН			
		Д–	Д+ б/у	Д++	Д+++ Cis	Д+++ Cr	
Правые отделы ободочной кишки	2	23	16	40	3	9	93 (55,4)
Левые отделы ободочной кишки	7	7	6	26	–	3	49 (29,2)
Прямая кишка	7	1	–	14	1	3	26 (15,4)
Всего: n (%)	16 (9,5)	31 (18,5)	22 (13,1)	80 (47,6)	4 (2,4)	15 (8,9)	168 (100)
		53 (31,6)		99 (58,9)			

Примечания: ГП – гиперпластические полипы, Д – эпителиальная дисплазия, б/у – без уточнения, Cis – рак «in situ», Cr- инвазивный рак

- 16 (9,5%) из них имели строение гиперпластических полипов;
- 53 (31,6%) – «сидячих» зубчатых образований, в т.ч. 31 – без дисплазии (Д–), 22 – с незначительной или умеренной дисплазией эпителия (Д+);
- 99 (58,9%) – тубулярных и тубулярно-ворсинчатых аденом, в т.ч. 79 – с умеренной дисплазией, 4 – с тяжелой дисплазией и фокусами «carcinoma in situ», 15 – с комплексами аденокарциномы, прорастающей в поверхностные (n = 5) и в глубокие (n = 10) отделы подслизистого слоя.

Большинство (n = 14, – 87,5%) гиперпластических и более половины (n = 47, – 62,6%) аденоматозных новообразований локализовались в левых отделах ободочной и в прямой кишке, тогда как практически все (52 из 53, – 98,1%) зубчатые образования располагались в ободочной кишке, а их подавляющее большинство (39 из 53, – 73,6%) – в правых ее отделах.

Отмечена высокая частота малигнизации плоских аденоматозных новообразований, несмотря на их относительно небольшие (от 0,8 см до 2,5 см) размеры: в 19 (19,2%) из 99 аденом установлено наличие интраэпителиальной неоплазии (Cis) или инвазивной аденокарциномы (Cr).

4.4. Возможности прогнозирования вероятной морфоструктуры ПЭН толстой кишки по данным стандартной колоноскопии

Результаты морфологического исследования удаленных ПЭН были сопоставлены с данными основанного на разработанной семиотике прогнозирования их структуры по данным колоноскопии в белом свете (табл. 35) и с применением уточняющих технологий (табл. 36, см. ниже).

Таблица 35

Эффективность эндоскопического прогнозирования морфоструктуры ПЭН толстой кишки (n=168) по данным колоноскопии с осмотром в белом свете

Результат эндоскопического прогнозирования	Морфологическая структура ПЭН					Итого: n (%)
	ГП	Зубчатые	Аденоматозные			168 (100,0)
			Д ++	Д +++	Д +++ Cr	
	n = 16	n = 53	n = 80	n = 4	n = 15	
Утвердительный, в т.ч.:						
правильный	13 (81,3)	53 (100,0)	78 (97,5)	2 (50,0)	15 (100,0)	161 (95,8)
ошибочный	—	—	2 (2,5)	2 (50,0)	—	4 (2,4)
Всего:	13 (81,3)	53 (100,0)	80 (100,0)	4 (100,0)	15 (100,0)	165 (98,2)
Предположительный, в т.ч.:						
правильный	3 (18,7)	—	—	—	—	3 (1,8)
ошибочный	—	—	—	—	—	—
Всего:	3 (18,7)	—	—	—	—	3 (1,8)
Совпадение с результатом морфологического исследования, в т.ч.:						
Совпадает	16 (100,0)	53 (98,1)	78 (97,5)	2 (50,0)	15 (100,0)	164 (97,6)
Не совпадает	—	—	2 (2,5)	2 (50,0)	—	4 (2,4)
Всего:	16 (100,0)	53 (100,0)	80 (100,0)	4 (100,0)	15 (100,0)	168 (100,0)

Как видно из представленных в табл. 35 данных, по результатам колоноскопии с осмотром в белом свете:

— Принадлежность ПЭН к образованиям гиперпластического строения была спрогнозирована во всех 16 (100%) случаях, в т.ч. путем выставления правильного утвердительного диагностического вывода ($n = 13$, – 81,3%) и путем предположения ($n = 3$, – 18,7%), оказавшегося правильным.

— Принадлежность ПЭН к неоплазиям зубчатого строения была определена в отношении 53 новообразований. Совпадение эндоскопической оценки с данными морфологического исследования 53 удаленных образований имело место во всех 53 (100,0%) случаях, при этом истинная (зубчатая) морфоструктура неоплазий путем выставления утвердительного диагностического вывода была правильно предсказана в отношении всех (53 из 53, –100,0%) ПЭН, оказавшихся, в итоге, по данным морфологического исследования зубчатыми аденомами.

— Отмечены единичные случаи ошибочной диагностики ($n=4$) среди 80 (100%) аденоматозных новообразований с морфологически доказанным наличием умеренной (Д⁺⁺, $n = 2$) и тяжелой (Д⁺⁺⁺, $n = 2$) дисплазии эпителия. При этом точность диагностического вывода WLE-колоноскопии о наличии умеренной дисплазии (Д⁺⁺) составила 95%, а предсказательная ценность основанного на осмотре в белом свете вывода, относящегося к аденомам с тяжелой эпителиальной дисплазией, оказалась существенно ниже (50,0%). Однако, небольшая репрезентативность наблюдений ПЭН аденоматозного типа, характеризующихся наличием тяжелой дисплазии, не позволяет объективно оценить предсказательную ценность метода в отношении таких неоплазий.

— Все 15 (100%) морфологически доказанных аденокарцином, развившихся из ПЭН аденоматозного строения, были правильно интерпретированы по данным осмотра в белом свете, при этом диагностические выводы о принадлежности каждого новообразования к малигнизированной аденоме были утвердительными.

В целом, частота совпадений визуальной эндоскопической оценки при WLE-осмотре 168 выявленных ПЭН различного морфологического строения с результатами морфологической идентификации последних по операционному материалу составила 97,6% (164 из 168 новообразований). В табл. 36 представлены результаты сравнительной оценки эффективности уточняющих технологий в диагностике 165 из 168 ПЭН толстой кишки, составивших 2-ю группу анализа. Как видно из данных, представленных в табл. 36, по результатам колоноскопии с осмотром в условиях уточняющих технологий:

Таблица 36

Эффективность эндоскопического прогнозирования морфоструктуры ПЭН толстой кишки (n=165) по данным колоноскопии с осмотром в условиях применения уточняющих технологий

Результат эндоскопического прогнозирования	Морфологическая структура ПЭН					Итого: n (%)
	ГП n=16	Зубчатые n = 51	Аденоматозные			
			Д ++ n = 79	Д +++ n = 4	Д +++ Cr n = 15	165 (100,0)
Утвердительный, в т.ч.:						
правильный	14 (87,5)	51 (100,0)	77 (97,5)	3 (75,0)	15 (100,0)	160 (97,0)
ошибочный	—	—	2 (2,5)	1 (25,0)	—	3 (98,8)
Всего:	14 (87,5)	51 (100,0)	79 (100,0)	4 (100,0)	15 (100,0)	165 (100)
Предположительный, в т.ч.:						
правильный	2 (12,5)	—	—	—	—	2 (1,2)
ошибочный	—	—	—	—	—	—
Всего:	2 (12,5)	—	—	—	—	2 (1,2)
Совпадение с заключением морфологического исследования, в т.ч.:						
Совпадает	16 (100,0)	51 (100,0)	77 (97,5)	3 (75,0)	15 (100,0)	162 (98,2)
Не совпадает	—	—	2 (2,5)	1 (25,0)	—	3 (1,8)
Всего:	16 (100,0)	51 (100,0)	79 (100,0)	4 (100,0)	15 (100,0)	165 (100,0)

— Принадлежность ПЭН к образованиям гиперпластического строения была спрогнозирована во всех 16 (100%) случаях, в т.ч. путем выставления правильного утвердительного диагностического вывода ($n = 14$, – 87,5%) и путем предположения ($n = 2$, – 12,5%), оказавшегося правильным.

— Принадлежность ПЭН к неоплазиям зубчатого строения была определена в отношении 51 новообразования. Совпадение эндоскопической оценки с данными морфологического исследования 51 удаленных образований имело место во всех 51 (100,0%) случаях, при этом истинная (зубчатая) морфоструктура неоплазий путем выставления утвердительного диагностического вывода была правильно предсказана в отношении каждого из 51 (100,0%) ПЭН, оказавшихся по данным морфологического исследования зубчатыми аденомами.

— Отмечены единичные случаи ($n=3$, – 3,6%) ошибочной диагностики аденоматозных образований с морфологически доказанным наличием умеренной (Д++, $n = 2$) и тяжелой (Д+++, $n = 1$) дисплазии эпителия, при этом точность диагностического вывода WLE-колоноскопии о наличии умеренной дисплазии составила 97,5%, а о наличии тяжелой дисплазии – 75%. Более низкая по нашим данным, предсказательная ценность (75%) вывода, относящегося к аденомам с тяжелой дисплазией, не отражает истинную диагностическую точность колоноскопии с осмотром в условиях применения уточняющих технологий из-за недостаточной репрезентативности ($n = 4$) наблюдений ПЭН аденоматозного строения, характеризующихся наличием тяжелой дисплазии.

— Все 15 (100%) морфологически доказанных аденокарцином, развившихся из ПЭН аденоматозного строения, были правильно интерпретированы по данным эндоскопического осмотра с применением уточняющих технологий, при этом диагностические выводы о принадлежности каждого из числа обсуждаемых новообразований к малигнизированной аденоме были утвердительными.

В целом, частота совпадений визуальной эндоскопической оценки при осмотре в условиях применения уточняющих эндоскопических технологий 165 выявленных ПЭН различного морфологического строения с результатами морфологической идентификации последних по операционному материалу составила 98,2% (162 из 165 новообразований).

При эндоскопическом исследовании 16 ПЭН, оказавшихся в последующем (по результатам морфологического исследования операционного материала) гиперпластическими полипами, утвердительное заключение диагностической колоноскопии о принадлежности каждого образования к гиперпластическим полипам было сделано в 13 (81,3%) из 16 случаев при осмотре в белом свете и в 14 (87,5%) – при осмотре в условиях применения уточняющих технологий, а предположительное, но правильное заключение, соответственно, в 3 (18,7%) и в 2 (12,5%) случаях. В целом гиперпластические полипы были безошибочно распознаны и при выполнении рутинного, и при выполнении оптимизированного уточняющими технологиями эндоскопического исследования в 100% случаев. Все заключения оказались правильными и были подтверждены морфологически.

Эндоскопическое прогнозирование 53 ПЭН зубчатого строения (среди которых были выделены 29 «обычных» и 24 «волнистых» образования) оказалось правильным как при осмотре в белом свете (53 из 53, – 100%), так и с применением уточняющих технологий (51 из 51, – 100,0%).

Среди 80 ПЭН доказанного аденоматозного строения, при осмотре в белом свете эндоскопические данные совпадали с морфологическими в 78 (97,5%) из 80 случаев, а с применением уточняющих технологий – в 77 из 79 (97,5%).

Как видно из анализа данных, представленных в табл. 35 и 36, частота совпадения результатов морфологической идентификации ПЭН с результатами эндоскопического прогнозирования оказалась довольно высокой и составила 97,6% (в 164 из 168 наблюдений) при осмотре в белом свете и 98,2% (в 162 из 165 случаев) при осмотре в условиях применения уточняющих

эндоскопических технологий. Каждый из этих показателей (97,6%) при осмотре в белом свете и 98,2% при осмотре в условиях применения уточняющих технологий) недостоверно ($p > 0,05$) выше тех показателей частот совпадения визуальной оценки ПЭН толстой кишки по данным осмотра в белом свете и в условиях применения уточняющих технологий (91,5% и 92,7%, соответственно), что были получены нами на 1-м этапе клинического исследования (1-я группа анализа).

4.5. Возможности распознавания характера, оценки локальной распространенности ПЭН толстой кишки, выбора тактики лечения по данным стандартной колоноскопии

Мы ставили перед собой задачу не только с высокой точностью по визуальным признакам отличать плоские аденоматозные неоплазии от гиперпластических полипов и зубчатых образований, но и правильно прогнозировать в них степень выраженности эпителиальной дисплазии (умеренная / тяжелая), факт произошедшей малигнизации и глубину инвазии карциномы в толщу стенки: интраэпителиальная неоплазия (CiS) / карцинома (Cr) с подслизистой инвазией (поверхностной или глубокой).

Абсолютный результат получен при визуальной оценке аденом с развившейся в них карциномой: все 15 (100%) ранних раков были правильно интерпретированы как при исследовании в белом свете, так и при осмотре в условиях применения уточняющих эндоскопических технологий. Только лишь визуальная оценка единственного семиотического признака (типа неопластического роста по Парижской классификации) позволила предположить в 14 (93,3%) из них наличие малигнизации:

- 2 из 14 ПЭН аденоматозного строения обладали III (язвенным) макроскопическим типом,
- 12 (в том числе 2 LST с депрессией в центре) – типом 0-IIa+IIc.

И тот, и другой макроскопические типы характерны для эпителиальных образований злокачественного характера. При осмотре в белом свете в

большинстве из этих неоплазий определялось различное сочетание иных, также визуально оцениваемых, эндоскопических признаков малигнизации:

- неправильная форма (в 12-ти),
- неровный край (в 14-ти),
- неровная или изъязвленная поверхность (в 12-ти),
- контактная кровоточивость (в 14-ти),
- плотная консистенция (в 14-ти),
- ограничение (в 7-ми) или полное отсутствие подвижности (в 7-ми).

Кроме того, при осмотре в белом свете:

- в 9 из 15 ПЭН удалось визуализировать демаркационную линию,
- в 8 – ямки эпителия, соответствующие Vi-Vn типам (по S.Kudo [121]),
- в 7 – расценить капиллярную сеть как соответствующую IIIA-IIIВ типам (по Y.Sano [151]).

Убедительные данные о наличии карциномы в этих аденоматозных новообразованиях получены при осмотре в узком спектре света (NBI) в сочетании с близким фокусом:

- ямки эпителия соответствовали (по S.Kudo) типу Vi – в 5 случаях и типу Vn – в 10 случаях (оба указанные типа ямочного рисунка характерны для малигнизированных эпителиальных новообразований);

– микроваскулярная сеть в 14 из 15 случаев соответствовала (по Y.Sano) типам IIIA и IIIВ, а в одном – II типу, что также характерно для ПЭН с явлениями злокачественной трансформации.

Предположение о принадлежности 15 ПЭН толстой кишки к малигнизированным аденомам, а также о глубине инвазии (поверхностная или глубокая), предложение адекватного метода удаления (эндоскопический или хирургический) были сделаны на основании исключительно визуальной оценки (осмотр в белом свете + осмотр с применением уточняющих технологий).

После удаления этих 15 новообразований все они были идентифицированы по операционному материалу как малигнизированные

аденомы. Выбор метода удаления указанных новообразований также осуществлялся на основании исключительно визуальной эндоскопической оценки. Данные, характеризующие точность визуального эндоскопического прогнозирования глубины инвазивного роста малигнизированных аденом толстой кишки представлены в табл. 37:

Таблица 37

Глубина подслизистой инвазии удаленных разными способами малигнизированных аденом толстой кишки (n=15) по данным визуальной эндоскопической и морфологической (по операционному материалу) оценок

Инвазия	Способ оценки глубины инвазии		Факт и способ удаления опухоли			
	Визуальн.	Морфолог.	Эндоскопический		Хирургический	Не удалена
			EMR	ESD		
Поверхностная	4	6	1	2	1	—
Глубокая	11	9	—	1	9	1
Всего:	15	15	1	3	10	1
			4			
			15			

– в 4 из 15 случаев было предсказано наличие поверхностной инвазии опухоли (что дало основания для эндоскопической эксцизии указанных 4 ПЭН);

– в 11 из 15 ПЭН толстой кишки было предсказано наличие глубокой инвазии опухоли (что требовало проведения традиционного хирургического вмешательства в указанных 11 наблюдениях).

По данным диагностической колоноскопии признаки глубокой инвазии были выявлены в 11 случаях (во всех из них – при осмотре в белом свете и в 10 из их числа – при осмотре с применением уточняющих технологий).

В 2 из 11 малигнизированных аденом эндоскопический вывод о наличии глубокой опухолевой инвазии, не совпавший с морфологическим заключением о поверхностной инвазии опухоли, был ложноположительным.

– В I-м из этих двух случаев (и по данным осмотра в белом свете, и при осмотре с использованием уточняющих технологий) микроструктура рельефа поверхности неоплазии была расценена, как соответствующая Vi и Vn типам по

S.Kudo, а капиллярная сеть при узкоспектральном осмотре соответствовала IIIА и IIIВ типам по Y.Sano. На основании этих данных было высказано предположение о наличии глубокой инвазии, что послужило причиной выполнения хирургического вмешательства в объеме правосторонней гемиколэктомии.

– Во II-м случае – ямки эпителия (и при осмотре в белом свете, и по данным применения уточняющих технологий) соответствовали Vi типу по S.Kudo, но подвижность неоплазии была ограниченной. Это не позволяло исключить глубокую инвазию, в связи с чем был проведен дополнительный тест – введение жидкости в подслизистый слой под образованием). Т.н. гидролифтинг оказался хорошим, что свидетельствовало об отсутствии глубокой инвазии и позволило успешно выполнить диссекцию опухоли в подслизистом слое.

Вывод по данным осмотра с применением уточняющих технологий о наличии в 1 из 11 малигнизированных аденом глубокой инвазии был ошибочно завышенным: по данным морфологического исследования операционного материала инвазия опухоли в подслизистый слой оказалась поверхностной.

После удаления 4 ПЭН эндоскопическим и 10 из 11 ПЭН хирургическим способом, морфологическим исследованием поверхностная подслизистая инвазия была констатирована в 6-, а глубокая – в 8 из 14 случаев.

В 1 из указанных выше 11 случаев с предсказанной по визуальным данным глубокой инвазией опухоли пациенту было отказано в хирургическом лечении из-за установленной дополнительным обследованием диссеминации опухоли. Инвазия в толщу стенки была признана глубокой на основании косвенных данных – диссеминации опухоли (ПЭН соответствовало IIa+IIc типу по Парижской классификации, ямки эпителия – Vn типу по S.Kudo, микроваскулярный рисунок – IIIВ типу по Y. Sano, а морфологическая структура, верифицированная по материалу щипцовой биопсии, – перстневидно-клеточному раку).

Наличие глубокой инвазии доказано в 9 из 15 случаев: Sm₂ – в 3 (в т.ч. в 1 – с метастазами в регионарных лимфатических узлах (РЛУ); Sm₃ – в 1 (с метастазами в РЛУ); pT₂ – в 1 (с метастазами в РЛУ); pT₃ – в 3 (в т.ч. в 1 – с метастазами в РЛУ).

Полученные результаты позволяют оценить принятое в каждом из 15 наблюдений решение о методе лечения пациентов (хирургическом или эндоскопическом) а также о способе выполнения эндоскопического вмешательства (мукозэктомия – EMR или диссекция в подслизистом слое – ESD), как адекватное степени местной и общей распространенности опухоли.

4.6. Эффективность разработанной эндоскопической семиотики в уточняющей диагностике ПЭН толстой кишки

Проведенное двухэтапное исследование позволило разработать эндоскопическую семиотику ПЭН толстой кишки, основанную на оценке визуальных данных, полученных при колоноскопии с осмотром в белом свете. Для этого на I этапе исследования в качестве «инструментов контроля» использовались экспертные визуализирующие технологии с доказанной клинической эффективностью и морфологическое исследование удаленных новообразований. На II этапе были проведены испытания разработанной семиотики, где важную роль в формировании диагностических выводов колоноскопии сыграл приобретенный на I этапе исследования опыт интерпретации визуальной картины ПЭН разных морфологических типов, характера и локальной распространенности.

Статистический анализ результатов диагностики при исследовании в белом свете для каждой из 2 групп наблюдений (I – 152 ПЭН, идентифицированных на I этапе, II – 168 ПЭН, идентифицированных на II этапе), а также – суммарно (Σ I+II) для обеих групп (320 ПЭН), проведен в сравнении с результатами диагностики «экспертного» уровня (табл. 38-41):

Эффективность стандартной (в белом свете) колоноскопии в уточняющей диагностике ПЭН толстой кишки

		Стандартная колоноскопия с осмотром в белом свете								
Группа	Структура	Показатели диагностической эффективности*								
		ИП	ЛО	ЛП	ИО	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДТ
I	Гиперпл.	14	9	3	117	0.61	0.98	0.82	0.93	0.92
	Зубчатые	50	2	8	81	0.96	0.91	0.86	0.98	0.93
	Аденомы	63	5	5	68	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93
	Аден. + Сг	4	1	0	127	0.80	1.00	1.00	0.99	0.99
II	Гиперпл.	14	2	0	147	0.88	1.00	1.00	0.99	0.99
	Зубчатые	54	0	3	107	1.00	0.97	0.95	1.00	0.98
	Аденомы	81	4	2	80	0.95	0.98	0.98	0.95	0.96
	Аден. + Сг	12	2	3	149	0.86	0.98	0.80	0.99	0.97
Σ I+II	Гиперпл.	28	11	3	267	0.72	0.99	0.90	0.96	0.95
	Зубчатые	104	2	11	191	0.98	0.95	0.90	0.99	0.96
	Аденомы	144	9	7	151	0.94	0.96	0.95	0.94	0.95
	Аден. + Сг	16	3	3	279	0.84	0.99	0.84	0.99	0.98

* *Примечание:* ИП и ЛП — истинно- и ложноположительный результаты; ИО и ЛО – истинно- и ложноотрицательный результаты; ДЧ, ДС и ДТ – диагностические чувствительность, специфичность и точность; ПЦПР и ПЦОР – предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов.

Таблица 39

Эффективность узкоспектральной колоноскопии в уточняющей диагностике ПЭН толстой кишки

		Колоноскопия в условиях узкоспектрального (NBI) осмотра								
Группа	Структура	Показатели диагностической эффективности*								
		ИП	ЛО	ЛП	ИО	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДТ
I	Гиперпл.	9	7	1	107	0.56	0.99	0.90	0.94	0.94
	Зубчатые	45	1	9	71	0.98	0.89	0.83	0.99	0.92
	Аденомы	57	5	4	59	0.92	0.94	0.93	0.92	0.93
	Аден. + Сг	5	0	0	111	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
II	Гиперпл.	14	2	0	144	0.88	1.00	1.00	0.99	0.99
	Зубчатые	52	0	2	106	1.00	0.98	0.96	1.00	0.99
	Аденомы	81	4	2	77	0.95	0.97	0.98	0.95	0.96
	Аден. + Сг	11	1	3	147	0.92	0.98	0.79	0.99	0.98
Σ I+II	Гиперпл.	23	9	1	251	0.72	1.00	0.96	0.97	0.96
	Зубчатые	97	1	11	177	0.99	0.94	0.90	0.99	0.96
	Аденомы	138	9	6	136	0.94	0.96	0.96	0.94	0.95
	Аден. + Сг	16	1	3	258	0.94	0.99	0.84	1.00	0.99

Таблица 40

Эффективность хромоколоноскопии с Индиго карминовым в уточняющей диагностике ПЭН толстой кишки

		Хромоколоноскопия с Индиго карминовым								
Группа	Структура	Показатели диагностической эффективности								
		ИП	ЛО	ЛП	ИО	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДТ
I	Гиперпл.	5	4	2	94	0.56	0.98	0.71	0.96	0.94
	Зубчатые	41	2	6	58	0.95	0.91	0.87	0.97	0.93
	Аденомы	50	3	1	49	0.94	0.98	0.98	0.94	0.96
	Аден. + Сг	3	0	0	96	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
II	Гиперпл.	8	0	0	63	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Зубчатые	25	0	1	46	1.00	0.98	0.96	1.00	0.99
	Аденомы	32	2	0	39	0.94	1.00	1.00	0.95	0.97
	Аден. + Сг	6	0	1	65	0.92	0.98	0.86	1.00	0.99
Σ I+II	Гиперпл.	13	4	2	157	0.76	0.99	0.87	0.98	0.97
	Зубчатые	66	2	7	104	0.97	0.94	0.90	0.98	0.95
	Аденомы	82	5	1	88	0.94	0.99	0.99	0.95	0.97
	Аден. + Сг	9	0	1	161	1.00	0.99	0.90	1.00	0.99

Таблица 41

Эффективность увеличительной колоноскопии в уточняющей диагностике ПЭН толстой кишки

		Увеличительная колоноскопия (оптическое увеличение / близкий фокус)								
Группа	Структура	Показатели диагностической эффективности								
		ИП	ЛО	ЛП	ИО	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДТ
I	Гиперпл.	5	5	2	91	0.50	0.98	0.71	0.95	0.93
	Зубчатые	40	1	5	56	0.98	0.92	0.89	0.98	0.94
	Аденомы	50	3	3	46	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94
	Аден. + Сг	1	0	0	95	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
II	Гиперпл.	15	1	0	140	0.94	1.00	1.00	0.99	0.99
	Зубчатые	49	1	2	106	0.98	0.98	0.96	0.99	0.98
	Аденомы	78	6	1	77	0.93	0.99	0.99	0.93	0.96
	Аден. + Сг	13	0	5	142	1.00	0.97	0.72	1.00	0.97
Σ I+II	Гиперпл.	20	6	2	231	0.77	0.99	0.91	0.97	0.97
	Зубчатые	89	2	7	162	0.98	0.96	0.93	0.99	0.97
	Аденомы	128	9	4	123	0.93	0.97	0.97	0.93	0.95
	Аден. + Сг	14	0	5	237	1.00	0.98	0.74	1.00	0.98

Диагностические выводы колоноскопии, направленной на выявление и идентификацию ПЭН толстой кишки на основании исключительно визуальных данных, будь то стандартное исследование (с осмотром в белом свете) или же экспертное (с применением уточняющих технологий), формально представляют собой некий прогноз, который по своей предсказательной точности может либо совпадать, либо не совпадать с окончательным диагнозом, каковым в идеале представляется результат морфологического исследования полностью удаленного новообразования.

Точно так же, как любой иной прогноз не всегда совпадает с реальностью, точно так же (см. табл. 38–42) эндоскопическое прогнозирование морфологического строения, характера и местной распространенности ПЭН толстой кишки не во всех случаях совпало с окончательным морфологическим заключением операционного материала, отображающим диагностическую истину. При этом частоты диагностических совпадений и несовпадений, равно как и эндоскопические методики, при использовании которых имели место и совпадения (истинно положительные / истинно отрицательные выводы), и несовпадения (ложноположительные / ложноотрицательные выводы) с результатами морфологического исследования, были разными.

Для достижения цели работы и решения поставленных задач было необходимо оценить, являются ли расхождения между прогнозируемыми (полученными в результате диагностической колоноскопии без выполнения биопсии) и фактическими (морфологической идентификации ПЭН, их характера и местной распространенности) данными существенными и достоверны ли различия между ними. В случае отсутствия достоверных различий тестируемый диагностический метод можно считать эффективным, а к его результатам можно относиться с доверием, предпочитая этот метод иным, показавшим при аналогичном тестировании худший результат (наличие существенных различий тестируемого метода от эталонного метода). Как следует из данных табл. 42, между эндоскопическим прогнозом, сделанным на основании визуальных данных стандартной колоноскопии

Таблица 42

Сопряженность результатов стандартной эндоскопической, экспертной эндоскопической и окончательной морфологической диагностики ПЭН толстой кишки (оценка: критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса)

Этап \ Тип ПЭН	Гиперпластические			Зубчатые			Аденоматозные			Малигнизированные аденомы		
	Результаты		Доля ошибок	Результаты		Доля ошибок	Результаты		Доля ошибок	Результаты		Доля ошибок
	Истин.	Ошиб.		Истин.	Ошиб.		Истин.	Ошиб.		Истин.	Ошиб.	
Стандартная колоноскопия с осмотром в белом свете: I группа (n=152), II группа (n=168)												
I	131	12	0,08	131	10	0,07	131	9	0,06	131	1	0,01
II	161	2	0,1	161	3	0,02	161	6	0,04	161	5	0,03
p = 0,004			p = 0,04			p = 0,26			p = 0,23			
Экспертная колоноскопия (NBI): I группа (n=132), II группа (n=165)												
I	116	8	0,06	116	10	0,08	116	11	0,08	116	0	0,00
II	158	2	0,01	158	4	0,02	158	6	0,04	158	4	0,02
p = 0,02			p = 0,05			p = 0,12			p = 0,14			
Экспертная колоноскопия [хромоскопия с Индиго карминовым]: I группа (n=107), II группа (n=73)												
I	99	6	0,06	99	8	0,07	99	4	0,037	99	0	0,00
II	71	0	0,00	71	1	0,01	71	2	0,027	71	1	0,01
p = 0,08			p = 0,09			p = 1,00			p = 0,42			
Экспертная колоноскопия (ZOOM): I группа (n=109), II группа (n=164)												
I	96	7	0,07	96	6	0,06	96	6	0,06	96	0	0,00
II	155	1	0,01	155	3	0,02	155	7	0,04	155	5	0,03
p-value = 0,10			p = 0,16			p = 0,57			p = 0,16			

Таблица 43

Сопряженность результатов стандартной эндоскопической и экспертной эндоскопической (NBI, ZOOM, хромоскопия) с окончательной морфологической диагностикой ПЭН толстой кишки (оценка: критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса).

№	Типы ПЭН Методы	Гиперпластические vs «Иные»			Зубчатые vs «Иные»			Аденоматозные vs «Иные»			Малигнизированные vs «Иные»		
		Гипер. (n)	Иные (n)	p-value	Зубчат. (n)	Иные (n)	p-value	Аденом. (n)	Иные (n)	p-value	Малигн. (n)	Иные (n)	p-value
1	Морфологич.	39	277	0,375	106	210	0,505	152	164	0,849	19	297	1,000
2	Станд. эндоск.	31	285		115	201		151	165		19	297	
1	Морфологич.	32	263	0,326	98	197	0,437	148	147	0,805	17	278	0,863
2	NBI	24	271		108	187		144	151		19	276	
1	Морфологич.	17	164	0,853	68	113	0,666	87	94	0,752	9	172	1,000
2	Хромоскопия	15	166		73	108		83	98		10	171	
1	Морфологич.	26	243	0,650	91	178	0,717	138	131	0,666	14	255	0,466
2	ZOOM-эндоск.	22	247		96	173		132	137		19	250	
1	Морфологич.	13	142	0,998	61	94	0,999	75	80	0,984	6	149	0,996
2	Станд. эндоск.	12	143		64	91		73	82		6	149	
3	NBI	10	145		68	87		70	85		7	148	
4	Хромоскопия	13	142		64	91		71	84		7	148	
5	ZOOM-эндоск.	12	143		64	91		72	83		7	148	

(тестируемый метод), а также колоноскопии экспертного уровня (NBI, хромоскопия с Индиго карминовым, ZOOM-эндоскопия), в сравнении с окончательными диагностическими выводами морфологического исследования удаленных новообразований (эталонный метод), существенных различий не обнаружено: во всех сопряжениях $p > 0,05$.

Статистические оценки (расчет критерия χ^2 Пирсона для таблиц сопряженности) показали, что на 2-ом этапе исследования (исследование на этом этапе проводилось на базе накопленного на 1-ом этапе опыта и с применением разработанной для колоноскопии в белом свете эндоскопической семиотики ПЭН различных типов, характера и распространенности) удалось значимо уменьшить частоту диагностических ошибок при идентификации образований гиперпластического типа на основании визуальных данных. Такое улучшение качества диагностики, как видно из таблиц 38-43, отмечено в отношении не только колоноскопии в белом свете, но и экспертной колоноскопии (NBI, ZOOM, хромоскопия). Также значимо снизилась частота ошибок в распознавании ПЭН зубчатого типа при колоноскопии с осмотром в белом свете и при узкоспектральном осмотре (NBI), однако в последнем случае значение критерия χ^2 Пирсона принимает пограничное значение, при округлении которого в меньшую сторону $p = 0.05$ (табл. 42).

Улучшение качества диагностики ПЭН толстой кишки на II этапе нашего исследования подтверждается и результатом логистической регрессии.

Так, например, на 1 этапе работы при выполнении стандартной колоноскопии с осмотром в белом свете вероятность диагностической ошибки существенно возросла при интерпретации выявленных ПЭН, как принадлежащих образованиям гиперпластического типа (ОШ по сравнению с остальными морфологическими типами новообразований 10.8, ДИ [3.46; 33.45], при $p = 0.000$). Особенно ощутимым было различие в вероятности возникновения ошибки при сопоставлении гиперпластических образований с зубчатыми неоплазиями, в меньшей степени – с аденоматозными. Вероятность ошибки при использовании возможностей NBI для интерпретации выявленных

ПЭН, как принадлежащих гиперпластическим образованиям, возростала до 11.9. На 2 этапе работы дифференциально-диагностических затруднений, которые значимо приводили к ошибкам диагностики, уже не было.

Важную роль в достижении таких результатов сыграло применение на практике разработанной семиотики ПЭН толстой кишки, позволившей эффективно распознавать такие новообразования при выполнении колоноскопии «не экспертного уровня» (без применения современных диагностических уточняющих технологий). Дополнительные аргументы, подтверждающие значение тщательной оценки полученных при осмотре в белом свете визуальных данных для качественной диагностики ПЭН предоставил проведенный нами статистический анализ с использованием логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной использовалась конечная классификация образования, основанная на результатах морфологического исследования (4 возможных диагностических вывода, по одному для каждого варианта морфологического строения):

1. ПЭН гиперпластического типа – 1, остальные типы ПЭН – 0,
2. ПЭН зубчатого типа – 1, остальные типы ПЭН – 0,
3. ПЭН аденоматозного типа – 1, остальные типы ПЭН – 0,
4. Малигнизированный ПЭН аденоматозного типа, – 1, остальные типы ПЭН – 0.

Значимыми критериями для идентификации образования того или иного морфологического типа представляется ряд приведенных в табл. 44 визуально обнаруживаемых характеристик ПЭН толстой кишки:

Таблица 44

Результаты регрессионного анализа диагностической значимости визуально оцениваемых при стандартной колоноскопии с осмотром в белом свете особенностей ПЭН толстой кишки различной морфологической структуры

Визуально оцениваемый признак, референтная группа		Морфологический тип ПЭН			
		Гиперпластический (ГТ)	Зубчатый (ЗТ)	Аденоматозный (АТ)	Аденоматозный + Cr (АТ+Cr)
1	2	3	4	5	6
Макроскопический тип по Парижской классификации	«0-IIa» (1)	Референтная группа для ГТ, ЗТ и АТ			Нет наблюдений
	«0-Is» (2)	0.251**	0.0395***	15.76***	0.0750**
		(0.0861 - 0.729)	(0.0121 - 0.129)	(7.444 - 33.36)	(0.00893 - 0.630)
	«0-IIa+IIc» (3)	Нет наблюдений	0.0495***	0.729	6.429**
			(0.00654 - 0.375)	(0.273 - 1.944)	(1.026 - 40.26)
«LST» (4)	Нет наблюдений	0.149*	3.238	Вариант «LST» (4) – референтная группа для АТ+Cr	
		(0.0180 - 1.229)	(0.752 - 13.94)		
«Шалочка слизи»	«Да» (1)	Референтная группа			Нет наблюдений
	«Нет « (2)	1.891	0.00490***	94.49***	
		(0.864 - 4.142)	(0.00194 - 0.0124)	(28.83 - 309.7)	
«Венчик» содержи- мого	«Да» (1)	Референтная группа			Нет наблюдений
	«Нет « (2)	2.576**	0.00856***	99.55***	
		(1.042 - 6.372)	(0.00361 - 0.0203)	(23.85 - 415.5)	

1	2	3	4	5	6
Поверхность образования	«Гладкая» (1)	Референтная группа для ГТ, ЗТ и АТ			Нет наблюдений
	«Дольчатая» (2)	0.0296***	0.00636***	113.6***	0.00584***
		(0.00692 - 0.127)	(0.000858 - 0.0472)	(44.53 - 289.7)	(0.00119 - 0.0286)
	«Волнистая» (3)	0.119***	8.909***	0.224*	Нет наблюдений
		(0.0346 - 0.408)	(3.288 - 24.14)	(0.0493 - 1.018)	
«Неровная» (4)	Нет наблюдений	Нет наблюдений	Значимых различий не обнаружено	Вариант «неровная» (4) – референтная группа для АТ+Cr	
Цвет образования	«Розовый» (1)	Референтная группа для ГТ, ЗТ, АТ и АТ+Cr			
	«Красный» (2)	0.687	0.188	1.241	10.84***
		(0.0855 - 5.518)	(0.0237 - 1.485)	(0.371 - 4.154)	(2.494 - 47.09)
	«Неоднородный» (3)	Нет наблюдений	0.268	0.148*	86.70***
(0.0325 - 2.207)			(0.0180 - 1.215)	(15.52 - 484.2)	
Край образования	«Ровный» (1)	Референтная группа для ГТ, ЗТ, АТ и АТ+Cr			
	«Волнистый» (2)	0.142*	46.63***	0.0636***	Нет наблюдений
		(0.0188 - 1.079)	(16.97 - 128.1)	(0.0234 - 0.173)	
	«Зазубренный» (3)	0.526	39.55***	0.0415***	Нет наблюдений
		(0.193 - 1.431)	(16.86 - 92.80)	(0.0156 - 0.110)	
«Неровный» (4)	0.197**	5.728***	0.131***	44.75***	
	(0.0456 - 0.855)	(2.689 - 12.20)	(0.0643 - 0.265)	(9.882 - 202.6)	

1	2	3	4	5	6
Тип ямочного рисунка поверхности образования по S. Kudo / T. Kimura	«II» (1)	Референтная группа для ГТ, ЗТ и АТ			Нет наблюдений
	«II-O» (2)	0.917	1.429	Нет наблюдений	Нет наблюдений
		(0.0969 - 8.671)	(0.154 - 13.24)		
	«III» (3)	0.0887***	Нет наблюдений	605.0***	0.00457***
		(0.0181 - 0.434)		(113.6 - 3,222)	(0.000850 - 0.0246)
	«IV» (4)	Нет наблюдений	0.0216***	275.0***	Нет наблюдений
			(0.00250 - 0.188)	(22.85 - 3,309)	
«Не виден» (5)	2.081*	0.302***	5.000**	Нет наблюдений	
	(0.872 - 4.966)	(0.137 - 0.666)	(1.109 - 22.55)		
«V» (6)	Нет наблюдений	Нет наблюдений	4.687	Вариант «V» (6) – референтная группа для АТ+Cr	
			(0.718 - 30.59)		
Тип микроваскулярного рисунка поверхности	«Не виден» (1)	Референтная группа для ГТ, ЗТ, АТ и АТ+Cr			
	«II» (2)	Нет наблюдений	0.228	1.628	14.28***
			(0.0289 - 1.796)	(0.478 - 5.538)	(3.070 - 66.40)
	«III» (3)	Нет наблюдений	Нет наблюдений	Нет наблюдений	Наблюдался только в АТ+Cr, (в АТ+CrS) – не наблюдался
Извитые (4)	0.394	25.07***	0.0254***	Нет наблюдений	
	(0.0905 - 1.717)	(7.425 - 84.62)	(0.00342 - 0.189)		

Примечания: 1. – Цифровые данные, не заключенные в скобки – ОШ (отношение шансов); 2. – Цифровые данные в скобках – ДИ (доверительный интервал); 3. – *** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1 (p-value).

В таблице представлены данные в виде рассчитанных отношений шансов (ОШ) обнаружения того или иного визуального признака в ПЭН того или иного типа морфологического строения. Достоверным считали значение p -value $< 0,05\%$. В таблице также приведены ДИ (доверительные интервалы). Для всех учтенных вариантов каждого признака были оценены шансы (вероятность) быть обнаруженным в исследуемом новообразовании того или иного морфологического типа по сравнению с шансами обозначенной в каждом разделе таблицы референтной группы. В случае более высокого шанса соответствия данного образования тому или иному морфологическому типу при заданном признаке по сравнению с референтным значением, коэффициент ОШ в таблице имеет значение больше «1», а в случае более низкого шанса по отношению к референтному значению – коэффициент принимает значение меньше «1».

В случаях, когда ОШ для оцениваемого варианта признака в таблице меньше «1», можно полагать, что шанс выше для референтного варианта признака (при этом ОШ рассчитывается как обратное значение, то есть, как «1/ОШ» (табличный)).

Анализ данных, представленных в таблице 44 показал варианты признаков, характеризующих ПЭН и выступающих в качестве значимых критериев для идентификации образования того или иного типа морфологического строения:

А) Макроскопический тип образования по Парижской классификации:

– Тип 0-IIa является значимым предиктором для выявления ПЭН гиперпластического строения: ОШ (отношение шансов) на то, что образование данного макроскопического типа окажется гиперпластическим, \sim в 4 раза выше (в пределах 5% погрешности: ДИ=95%) по сравнению с вариантом 0-Is, также встречающимся в ПЭН такого же морфологического типа (остальные варианты макроскопического типа – 0-IIa+IIc, III, Lst-g, Lst-ng – среди гиперпластических образований не встречались).

– Для ПЭН зубчатого строения значимость макроскопического типа 0-Па в качестве предиктора очевидна не на 5%, а на 1% уровне (ДИ=99%), при этом, по сравнению с другими характеристиками, ОШ возрастает до ~ 25).

– Для ПЭН аденоматозного строения значимым представляется макроскопический тип 0-Is (ОШ составляет ~ 15): вероятность того, что образование 0-Is типа окажется аденоматозной неоплазией в 15 раз выше, чем шанс оказаться аденомой для новообразования любого другого макроскопического (по Парижской классификации) типа.

– Для малигнизированных ПЭН аденоматозного строения значимым является макроскопический тип 0-Па+Пс (ОШ ~ 6.5), при этом тип 0-Is является значимо неспецифичным признаком, а тип 0-Па не встречается вообще.

Таким образом, Парижская классификация позволяет однозначно идентифицировать ПЭН аденоматозного строения по соответствию их макроскопической формы 0-Is типу (по Парижской классификации), а малигнизированные ПЭН аденоматозного строения – по их соответствию 0-Па+Пс макроскопическому типу. Признак же, значимый для гиперпластических образований и зубчатых неоплазий (тип 0-Па), совпадает с макроскопическими признаками, значимыми и для новообразований иного морфологического строения и не может рассматриваться в качестве предиктора.

Б) «Шапочка» вязкой слизи на поверхности ПЭН:

– Для ПЭН гиперпластического строения: значимой (по оценке ОШ) зависимости между частотой выявления признака и морфологическим строением образования не обнаружено.

– Если признак обнаружен – значимо (ОШ ~ 200) повышается вероятность принадлежности образования к ПЭН зубчатого строения.

– Если признак не обнаружен – значимо (ОШ ~ 95) повышается вероятность принадлежности образования к ПЭН аденоматозного строения.

– Среди малигнизированных ПЭН аденоматозного строения случаи выявления признака «шапочка» вязкой слизи на поверхности не встретились.

Таким образом, наличие «шапочки» вязкой слизи на поверхности ПЭН может быть предиктором для зубчатых аденом. В отсутствие этого признака предсказать морфологический тип образования практически невозможно.

В) Окаймляющий образование венчик кишечного содержимого:

– Для ПЭН гиперпластического строения значимые отличия между наличием признака и его отсутствием есть (ОШ ~ 2.6). Низкий показатель отношения шансов (ОШ) косвенно свидетельствует о некоей схожести образований гиперпластического и зубчатого типов, несмотря на то, что для зубчатых ПЭН этот признак является характерным (см. ниже). Возможное объяснение: оба обсуждаемые типа ПЭН принадлежат к зубчатым образованиям, но коренным образом различаются по уровню риска злокачественной трансформации.

– Если признак обнаружен – значимо (ОШ ~ 116) повышается вероятность принадлежности обнаруженного образования к ПЭН зубчатого строения.

– Если признак не обнаружен – значимо (ОШ ~ 100) повышается вероятность принадлежности обнаруженного образования к ПЭН аденоматозного строения.

– В наблюдениях малигнизированных ПЭН аденоматозного строения случаи наличия признака не наблюдались.

Таким образом, наличие окаймляющего образование венчика кишечного содержимого может быть предиктором ПЭН зубчатого строения. В случаях же отсутствия этого признака, однозначно предсказать морфологический тип выявленного образования практически невозможно.

Г) Поверхность образования:

– Вариант «гладкая» этого признака для ПЭН гиперпластического строения более характерен, чем все остальные варианты: ОШ принадлежности образования к ПЭН гиперпластического типа однозначно выше при его гладкой поверхности по сравнению со всеми остальными вариантами (по сравнению с «дольчатой» поверхностью – ОШ ~ 34, по сравнению с «волнистой» – ОШ ~ 9,

неровная поверхность в наблюдениях гиперпластических образований не встречалась).

– Для ПЭН зубчатого строения вариант «волнистая» поверхность значимо выше (ОШ ~ 9) по сравнению с вариантом «гладкая»; вариант «дольчатая» – встретился редко, а вариант «неровная» – не встречался вообще.

– В случаях ПЭН аденоматозного строения вариант признака «дольчатая» по сравнению с вариантом «гладкая» встретился значительно чаще (ОШ ~113); редкими были случаи «неровной» поверхности (но при осмотре в белом свете такие образования иногда (2 из 3 случаев) принимают за малигнизированную аденому).

– В случаях малигнизированных ПЭН аденоматозного типа варианты «гладкая» и «волнистая» не встретились, но при этом вариант «неровная» встречался чаще, чем вариант «дольчатая» (ОШ ~ 171).

Таким образом: для ПЭН зубчатого строения в большей степени характерна «волнистая» поверхность, для аденоматозного – «дольчатая», для ПЭН гиперпластического строения – «гладкая», а для малигнизированных ПЭН аденоматозного типа – «неровная».

Д) Цвет:

– ПЭН гиперпластического типа обладали только вариантами «красный» и «розовый» цвета поверхности (ОШ красный/розовый ~ равное),

– для ПЭН зубчатого строения (равно как и для ПЭН аденоматозного типа) не выявили различий в частоте случаев «красного», «розового» или «неоднородного» вариантов цвета поверхности (ОШ красный / розовый / неоднородный ~ равное),

– для малигнизированных ПЭН аденоматозного строения не характерен вариант цвета поверхности «розовый».

Таким образом, признак цвета поверхности новообразования не представляется полезным для основанного исключительно на визуальной оценке прогнозирования вероятного морфологического строения выявленных ПЭН толстой кишки.

Е) Характер края:

- для ПЭН гиперпластического типа край неоплазии на высоком уровне значимости не будет «неровным» (ОШ ровный / неровный ~ 5);
- в случаях ПЭН зубчатого строения край новообразования, с большой вероятностью, может быть любым, кроме «ровного»;
- в случаях ПЭН аденоматозного типа край образования, с большой вероятностью, будет «ровным»;
- для малигнизированных ПЭН аденоматозного строения характерен неровный край (ОШ неровный/ровный ~ 45, и при этом остальные варианты краевой линии новообразования («зазубренный», «волнистый») не наблюдались).

Таким образом, при оценке особенностей краевой зоны ПЭН толстой кишки мы допускаем лишь случайность успешных попыток отличать некоторые типы образований при сравнении их друг с другом, однако специфичных вариантов признака «характер края», указывающих на принадлежность выявленного ПЭН к тому или иному конкретному морфологическому типу, не обнаружено.

Ж) Ямочный рисунок поверхности:

- для ПЭН гиперпластического строения (равно, как и для ПЭН зубчатого строения) неспецифичными вариантами признака являются III, и/или IV, и/или V типы микроструктурного рельефа поверхности (это утверждение относится к случаям, когда при выполнении колоноскопии с осмотром в белом свете и без применения уточняющих технологий удастся визуализировать ямочный рисунок поверхности ПЭН);
- для ПЭН аденоматозного строения варианты III и/или IV типа микрорельефа поверхности являются характерными (это утверждение также относится к случаям, когда при выполнении колоноскопии с осмотром в белом свете и без применения уточняющих технологий удастся визуализировать ямочный рисунок поверхности ПЭН);

– для малигнизированных ПЭН аденоматозного строения неспецифичными представляются любые варианты признака, кроме IV и V типа микрорельефа поверхности (но ОШ для V типа – значительно выше).

Таким образом, в случаях, когда удастся визуализация микрорельефа поверхности ПЭН толстой кишки при стандартной (с осмотром в белом свете) колоноскопии, отнесение новообразования к тому или иному морфологическому типу строения должно основываться на принципах, классификации S. Kudo [121], т.к. в настоящем исследовании получены объективные доказательства диагностической эффективности последней.

3) Поверхностная капиллярная сеть ПЭН – малоинформативный признак, так как в подавляющем большинстве клинических наблюдений не обнаруживался. В случаях же, когда микроваскулярная структура поверхности ПЭН при выполнении стандартной колоноскопии обнаруживалась, диагностические результаты не противоречили принципам, лежащим в основе классификации Y. Sano [151], и в настоящем исследовании получены объективные доказательства диагностической эффективности этой классификации:

– в ПЭН гиперпластического строения микроваскулярная поверхностная сеть либо не визуализировалась, либо была представлена извитыми капиллярами;

– в ПЭН зубчатого строения микроваскулярная поверхностная сеть, также, как и в гиперпластических образованиях либо не визуализировалась, либо была представлена извитыми капиллярами;

– в ПЭН аденоматозного строения микрососудистый рисунок чаще либо не определялся, либо был представлен II типом по Y. Sano, в то же время вариант «извитые» капиллярного рисунка встретился значимо реже (ОШ ~ 39);

– в малигнизированных ПЭН аденоматозного строения не наблюдался «извитой» тип, в большинстве случаев встретился II / III типы микрососудистого рисунка по Y. Sano.

4.7. Резюме

Таким образом:

1. Результаты анализа продемонстрировали адекватность разработанных вариантов эндоскопической семиотики для оценки и интерпретации выявленных при колоноскопии ПЭН толстой кишки.

2. Показано, что в идентификации ПЭН разных морфологических типов (гиперпластический, зубчатый, аденоматозный), в оценке характера (доброкачественный, предраковый, злокачественный) и местной распространенности (отсутствие инвазии, поверхностная подслизистая инвазия, глубокая инвазия) плоских эпителиальных образований, показатели диагностической точности колоноскопии, полученные на 1-м и на 2-м этапах данного исследования сопоставимы и приближаются к таковым по результатам морфологического исследования полностью удаленных опухолей.

3. Сравнительные показатели эффективности диагностики ПЭН толстой кишки с использованием разработанной эндоскопической семиотики при осмотре в белом свете и при осмотре с применением уточняющих эндоскопических технологий сопоставимы или несущественно ниже (значимость определена на 5% уровне) результатов морфологической идентификации таких новообразований по операционному материалу: $p > 0,05$.

4. Это позволяет рассматривать щипцовую биопсию со свойственными ей недостатками в качестве необязательного элемента диагностического алгоритма у пациентов с ПЭН толстой кишки. К полиповидным и иным неоплазиям толстой кишки, в отличие от плоских и уплощенных, эта рекомендация не относится. Аргументы в пользу ограничений к выполнению щипцовой биопсии из ПЭН толстой кишки представляются следующими:

— морфологическое исследование биоптатов, полученных путем щипцовой биопсии и представляющих собой небольшие фрагменты ткани частично подвергшегося злокачественной трансформации эпителиального образования, предоставляет информацию о структуре ткани исключительно в «точке» выполнения биопсии, к тому же – не всегда адекватно избранной;

— это обстоятельство (субъективный выбор «точек» для выполнения щипцовой биопсии) не исключает вероятность получения ложноотрицательного результата морфологического исследования об отсутствии малигнизации в ПЭН, где таковая в действительности произошла;

— выполнение (без крайней на то необходимости) щипцовой биопсии ПЭН приводит к фиброзу тонкого подслизистого слоя кишечной стенки в местах выполнения биопсии; развившийся фиброз ограничивает либо вовсе исключает возможность безопасного эндоскопического внутрипросветного удаления опухоли путем мукозэктомии или диссекции в подслизистом слое;

— доказанная высокая эффективность основанной на знании характерной эндоскопической семиотики ПЭН толстой кишки их визуальной идентификации исключает допущение диагностических ошибок, обусловленных заблуждением о «непогрешимости» морфологической диагностики, проводимой по небольшим, полученным в результате щипцовой биопсии, фрагментам опухолевой ткани.

Проведенное исследование подтвердило наше предположение о высокой эффективности выбора адекватного способа (эндоскопическое удаление или хирургическое вмешательство) лечения пациентов с плоскими эпителиальными новообразованиями толстой кишки на основании результатов исключительно визуальной эндоскопической диагностики, позволяющей с высокой достоверностью прогнозировать морфологическую принадлежность и локальную распространенность таких неоплазий как при осмотре в белом свете, так и при использовании уточняющих эндоскопических технологий.

Во всех случаях эндоскопического удаления ПЭН с визуально установленными признаками тяжелой дисплазии эпителия или поверхностной подслизистой инвазии карциномы было получено морфологическое подтверждение радикальности произведенного вмешательства (R0).

Алгоритм клинического ведения пациентов с идентифицированными на основании исключительно визуальной оценки в белом свете ПЭН толстой кишки представлена на рис. 21:

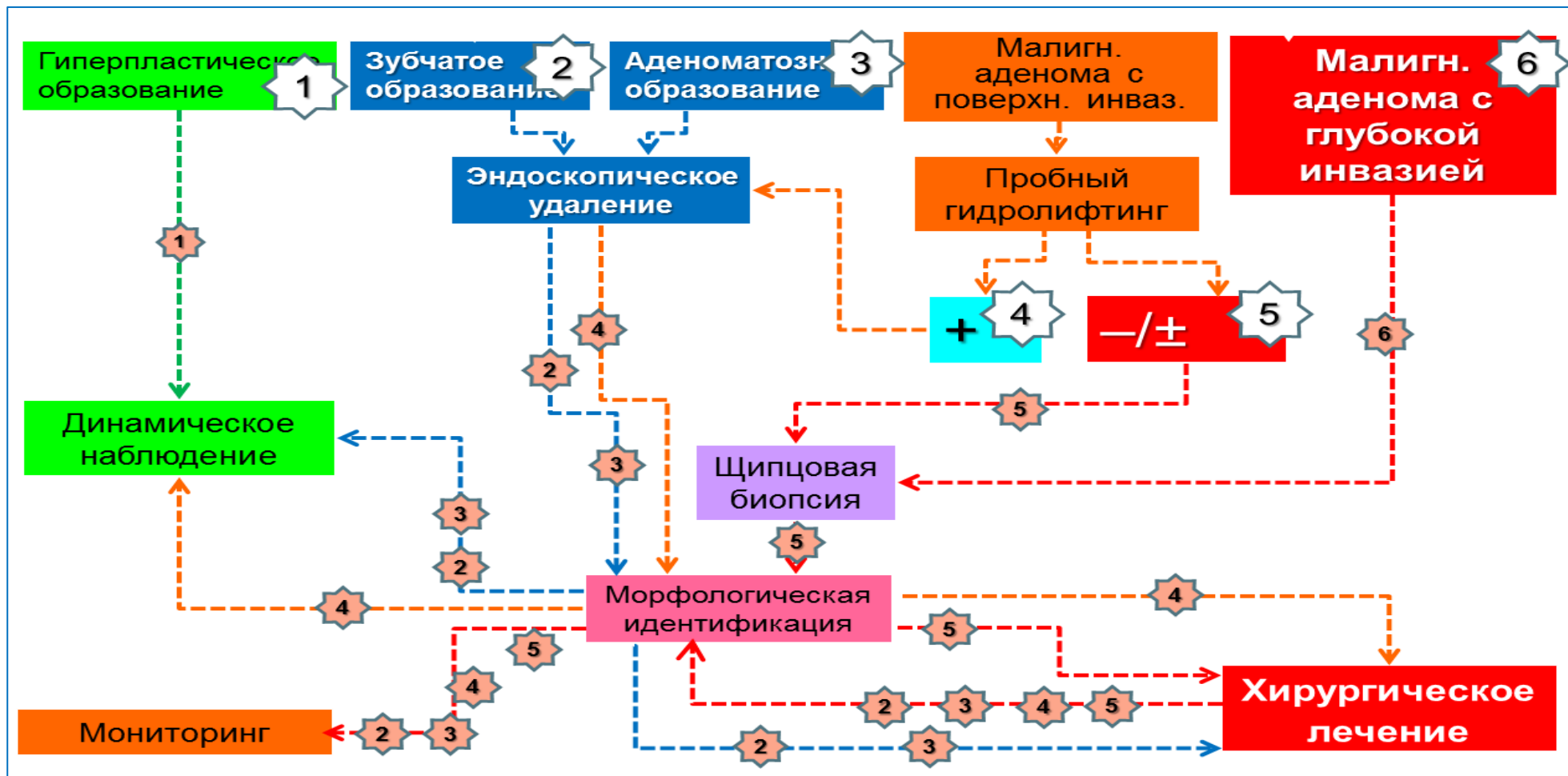


Рис. 21 — Алгоритм тактики клинического ведения пациентов с ПЭН толстой кишки разного морфологического строения, характера и локальной распространенности, основанный на диагностических результатах «стандартной» колоноскопии

В соответствии с разработанным и рекомендуемым нами к практическому применению алгоритмом, при визуальной оценке выявленных ПЭН толстой кишки:

1. Прогнозируется принадлежность новообразования к одному из типов морфологического строения, характера и локальной распространенности: а) гиперпластический (маркировка на рис. 21 – «1»), б) зубчатый («2»), в) доброкачественный аденоматозный («3»), г) аденоматозный с малигнизацией и поверхностной подслизистой инвазией $<1000\mu$ («4» и «5»), д) аденоматозный с малигнизацией и глубокой инвазией стенки ($>1000\mu$) кишки.

2. При эндоскопическом прогнозе о принадлежности ПЭН к гиперпластическому образованию («1»): а) ЩБ не выполняется, б) в отсутствие клинической манифестации применяется вариант тактики «динамическое наблюдение»;

3. При эндоскопическом прогнозе о принадлежности ПЭН к доброкачественному зубчатому («2») или доброкачественному аденоматозному («3») образованию: а) ЩБ не выполняется; б) осуществляется эндоскопическое иссечение опухоли одним из известных способов (удаление «холодной» петлём, моноблочная мукозэктомия, диссекция в подслизистом слое), а удалённое образование направляется для морфологического исследования; в) при морфологическом подтверждении доброкачественности и радикальности удаления (R0) применяется вариант тактики «динамическое наблюдение»; г) в случае обнаружения морфологической картины карциномы и при условии радикальности ее удаления (R0) применяется вариант тактики «мониторинг»; д) в случае обнаружения морфологической картины карциномы и при условии нерадикальности ее удаления (R1) применяется вариант тактики «хирургическое лечение», а в последующем – «мониторинг».

4. При эндоскопическом прогнозе о принадлежности ПЭН к малигнизированной аденоме с поверхностной подслизистой инвазией $<1000\mu$: а) ЩБ не выполняется; б) выполняется пробный «гидролифтинг» путём подслизистого введения под основание неоплазии физиологического раствора

NaCl; в) при положительном и убедительном гидролифтинге («4») осуществляется эндоскопическое иссечение опухоли (моноблочная мукозэктомия в пределах неизмененных тканей, диссекция в подслизистом слое), а удалённое образование направляется для морфологического исследования; при морфологическом подтверждении радикальности удаления (R0) применяется вариант тактики «мониторинг»; г) при сомнительном или отрицательном гидролифтинге («5») выполняется щипцовая биопсия неоплазии, образцы ткани направляются для морфологического исследования, применяется вариант тактики «хирургическое лечение», а в послеоперационном периоде – «мониторинг».

5. При эндоскопическом прогнозе о принадлежности ПЭН к малигнизированной аденоме с глубокой (<1000μ) инвазией кишечной стенки («6»): а) выполняется ЩБ, образцы ткани направляются для морфологического исследования, применяется вариант тактики «хирургическое лечение», а в послеоперационном периоде – «мониторинг».

Во всех случаях, когда при выборе способа лечения пациента, основывающемся на результатах диагностической колоноскопии, предпочтение было отдано хирургическому вмешательству (обнаружение визуальных признаков карциномы с глубокой подслизистой инвазией), морфологическим исследованием операционного материала была подтверждена точность и адекватность эндоскопического прогнозирования и, следовательно, адекватность выбора традиционного хирургического вмешательства в качестве рационального способа лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость идентификации неполипвидных эпителиальных новообразований слизистой толстой кишки продиктована их разнообразием: различной морфологической структурой, отсутствующим или в разной степени выраженным канцерогенным потенциалом, наличием или отсутствием, а также различной глубиной инвазивного роста при схожих и, на первый взгляд, трудно различимых макроскопических характеристиках. При таком кажущемся визуальном сходстве различного типа неполипвидных эпителиальных новообразований толстой кишки между собой, тактика клинического ведения пациентов должна основываться не на субъективной оценке, а на объективных критериях: морфологической структуре (неопухолевая, предраковые изменения, карцинома) и распространенности (отсутствие инвазивного роста, поверхностная или глубокая инвазия подслизистого слоя, местно-распространенное поражение, системная распространенность).

Настоящее исследование было посвящено изучению возможности получения при стандартной колоноскопии на электронном эндоскопическом оборудовании среднего класса с осмотром в белом свете достоверных, основанных исключительно на визуальной оценке, ответов на обозначенные выше вопросы.

Набор клинического материала осуществлялся в отделении эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (2-я база кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России). В общей сложности у 192 больных были оценены и сопоставлены результаты эндоскопической диагностики при рутинной колоноскопии (с осмотром в белом свете) с результатами «экспертной» колоноскопии (в условиях применения уточняющих эндоскопических технологий) и результатами морфологической идентификации 320 обнаруженных и удаленных плоских эпителиальных новообразований толстой кишки (далее – ПЭН).

Исследование проводилось в два последовательных этапа:

Первый этап: выявление в «диагностическом потоке» пациентов с плоскими эпителиальными образованиями толстой кишки для изучения и систематизации эндоскопической семиотики различных макроскопических типов таких новообразований при их осмотре в белом свете и, для сравнения, при использовании с этой целью уточняющих эндоскопических технологий (увеличительной-, узкоспектральной эндоскопии, функции близкого фокуса, хромозэндоскопии). Клинический материал составила проспективно набранная 1 группа пациентов (n = 86).

Второй этап: верификация и валидация разработанной на первом этапе эндоскопической семиотики, выработка тактики клинического ведения пациентов с разными, диагностированными исключительно на основании визуальной эндоскопической оценки, типами ПЭН толстой кишки. Для этого была проспективно набрана 2 группа клинических наблюдений пациентов (n = 106).

Критериями оценки эффективности применения разработанной эндоскопической семиотики и, в целом, результатов эндоскопической диагностики ПЭН толстой кишки стали результаты морфологического исследования полностью удаленных тем или иным (эндоскопическим, хирургическим) способом новообразований.

Показаниями к выбору эндоскопического способа удаления новообразований послужили убедительные визуальные признаки доброкачественности ПЭН, либо косвенные признаки наличия тяжелой дисплазии / поверхностной инвазии малигнизированного ПЭН в подслизистый слой кишечной стенки. При этом, эндоскопическое удаление ПЭН (методом холодной полипэктомии, мукозэктомии или диссекции в подслизистом слое) позиционировалось не как способ лечения пациентов, а лишь как способ «тотальной» биопсии, позволяющей морфологическим методом исследовать весь объем ткани новообразования. Результаты такого морфологического исследования оценивали эффективность эндоскопического вмешательства и

являлись основанием для выбора специалистами-онкологами рациональной тактики дальнейшего клинического ведения пациентов (динамическое наблюдение или хирургическое вмешательство).

183 (57,2%) из 320 ПЭН локализовались в правых, 100 (31,2%) – в левых отделах ободочной кишки, 37 (11,6%) – в прямой кишке; 195 (60,9%) – имели размеры до 1,0 см, 97 (30,3%) – от 1,1 до 2,0 см и 28 (8,8%) – более 2,0 см. Таким образом, размеры большинства выявленных и удаленных плоских и уплощенных новообразований не превышали 1,0 см, а такие неоплазии локализовались преимущественно в правых отделах ободочной кишки.

По данным гистологического исследования удалённые новообразования толстой кишки были представлены следующими вариантами морфологического строения:

– 111 (34,7%) из 320 – «сидячие» зубчатые образования, среди них: 68 – без дисплазии, 42 – с незначительной или умеренной дисплазией, 1 – с тяжелой дисплазией эпителия;

– 170 (53,1%) – тубулярные и тубулярно-ворсинчатые аденомы, среди них: 145 – с незначительной или умеренной дисплазией, 7 – с тяжелой дисплазией и фокусами «*carcinoma in situ*», 18 – с комплексами аденокарциномы, прорастающей в поверхностные (6) и в глубокие (12) отделы подслизистого слоя;

– 39 (12,2%) – образования гиперпластического строения.

Нами была подтверждена низкая диагностическая эффективность щипцовой биопсии, что побудило изменить традиционное отношение к этому методу как «мерилу» достоверности при проведении научно-клинических исследований вообще и настоящего исследования, в частности. Щипцовая биопсия для морфологического подтверждения диагностического вывода колоноскопии, основанного на визуальной оценке ПЭН, была выполнена нами у 21 пациента, а эффективной оказалась лишь в 11 (52,4%) случаях, в т.ч. в одном из них – только после повторного выполнения). В 10 (47,6%) из 21 наблюдения результаты исследования биопсийного материала не совпали с

данными морфологического исследования полностью удаленных новообразований, т.к. биопсийный материал оказался более «благополучным», чем операционный: в случаях, где по материалу щипцовой биопсии обнаруживалась умеренная дисплазия эпителия, по операционному материалу было доказано наличие интраэпителиальной неоплазии (pTis), а в случаях, где в биопсийном материале выявлена тяжелая дисплазия эпителия – по операционному материалу обнаружена аденокарцинома с поверхностной подслизистой инвазией (pT₁Sm₁). Стало очевидным, что морфологическое исследование по материалу щипцовой биопсии не может рассматриваться в качестве идеального диагностического «инструмента», т.к. способствует получению ложноотрицательных результатов. К тому же, выполнение щипцовой биопсии плоских эпителиальных неоплазий толстой кишки способствует ухудшению условий выполнения в дальнейшем эндоскопической эксцизии последних способом мукозэктомии или путем диссекции, так как вызывает развитие фиброза подслизистого слоя. По указанным обстоятельствам нами в качестве «эталонного» метода для интерпретации данных визуальной эндоскопической диагностики ПЭН разного типа при колоноскопии с осмотром в белом свете, предположения об их морфоструктуре, характере и локальной распространенности был избран метод морфологического исследования целиком удаленных эпителиальных новообразований. Щипцовую биопсию, в этой взаимосвязи, следует выполнять (и мы поступали таким образом) только в тех случаях, когда, по ряду причин и обстоятельств, эндоскопическое удаление ПЭН толстой кишки любым из известных способов расценивается как нецелесообразное или невозможное.

При колоноскопии с осмотром в белом свете учитывались доступные для визуальной оценки свойства выявленных ПЭН: цвет, форма, поверхность, край, консистенция, подвижность, тип по Парижской классификации, наличие и характер видимой капиллярной сети, демаркационная линия, особенности видимого ямочного рисунка, контактная кровоточивость и др.

При колоноскопии в условиях «улучшенной визуализации» применялись методики хромокопии с Индиго карминовым, осмотр в узком спектре света (NBI, i-Scan), оптическое увеличение или функция «близкий фокус».

Результаты исследования показали, что в условиях колоноскопии с осмотром в белом свете:

1. Какого-либо «стандартного» набора характерных для каждого из числа известных морфологических типов ПЭН толстой кишки признаков не существует.

2. Каждый из множества визуально оцениваемых макроскопических признаков ПЭН конкретного морфологического типа, конкретного характера и конкретной местной распространенности может с сопоставимой или меньшей частотой наблюдаться в ПЭН других морфологических типов, другого характера и другой локальной распространенности.

3. Эндоскопическая семиотика ПЭН толстой кишки представляет собой не некие отдельные, характерные исключительно для конкретных типов неоплазий признаки, не встречающиеся в новообразованиях других типов, и даже не «стандартные наборы» неких характерных визуальных признаков. Нами установлено, что эндоскопическая семиотика ПЭН толстой кишки – это устойчивая совокупность визуальных эндоскопических признаков, наиболее часто сочетающихся в визуально оцениваемом «образе» ПЭН конкретного строения, характера и распространенности, при условии, что в ПЭН иного морфологического строения, характера и распространённости такие сочетания признаков или отдельные из них либо не встречаются вовсе, либо обнаруживаются с достоверно более низкой частотой.

На I этапе исследования, на основании визуальной оценки диагностических данных, полученных при колоноскопии с осмотром в белом свете выявленных ПЭН толстой кишки, совпадение диагностических выводов о морфоструктуре последних с результатами морфологического исследования полностью удаленных новообразований составило: для гиперпластических

образований – 70%; для зубчатых образований – 96,6%; для доброкачественных аденоматозных образований – 95%; для малигнизированных аденом – 100%.

На II этапе исследования, заключавшемся в проверке эффективности применения разработанной семиотики, совпадение диагностических выводов о морфоструктуре выявленных ПЭН с морфологической оценкой полностью удаленных новообразований составило: для гиперпластических образований – 100%; для зубчатых образований – 98,1%; для доброкачественных аденоматозных образований – 95,2%; для малигнизированных аденом – 100%.

В целом, на II этапе исследования при WLE-осмотре 168 ПЭН разной морфоструктуры частота совпадений диагностического вывода с результатами морфологической идентификации неоплазий по операционному материалу составила 97,6%. При осмотре в условиях применения уточняющих эндоскопических технологий частота таких совпадений оказалась сопоставимой и составила 98,2%. При сравнении диагностической точности эталонного метода диагностики – морфологического по операционному материалу – (100%) с уровнями общей диагностической точности стандартной (97,6%) и экспертной (98,2%) колоноскопии существенных различий не обнаружено ($p > 0,05$).

На основании оценки логистической регрессии, среди визуально оцениваемых при осмотре в белом свете признаков, выделены наиболее значимые, формирующие в разных устойчивых сочетаниях характерную эндоскопическую семиотику ПЭН толстой кишки различной морфоструктуры, характера и локальной распространенности. Доказана высокая эффективность выполняемой на эндоскопическом оборудовании среднего технологического класса с использованием разработанной эндоскопической семиотики диагностической колоноскопии. Это позволило выработать и внедрить в клиническую практику рациональный алгоритм клинического ведения пациентов с ПЭН толстой кишки, основанный исключительно на визуальной оценке вероятного морфологического типа, злокачественного потенциала и локальной распространенности последних.

ВЫВОДЫ

1. Устойчивая совокупность признаков, обнаруживаемых при «стандартной» колоноскопии и позволяющих на основании визуальной оценки с точностью 95%, чувствительностью 72% и специфичностью 99% определять принадлежность ПЭН толстой кишки к гиперпластическим образованиям, представляет собой сочетание:

а) 0-IIa макроскопического типа по Парижской классификации (при ОШ вариантов «0-IIa»/«0-Is» ~ 4, – $p < 0,05$);

б) гладкой поверхности (при ОШ вариантов «гладкая»/«дольчатая» ~ 34, – $p < 0,05$ и при ОШ вариантов «гладкая»/«волнистая» ~ 9, – $p < 0,05$);

в) любого, кроме неровного, края образования (при ОШ вариантов «любой, кроме неровного»/«неровный» ~ 5, – $p < 0,05$);

г) любого, кроме III, IV и V типов микрорельефа поверхности по S. Kudo, ($p < 0,05$) в случаях, когда удается визуализировать ямочный рисунок;

д) отсутствие видимого микроваскулярного рисунка поверхности образования ($p < 0,05$).

2. Устойчивая совокупность признаков, обнаруживаемых при «стандартной» колоноскопии и позволяющих на основании визуальной оценки с точностью 96%, чувствительностью 98% и специфичностью 95% определять принадлежность ПЭН толстой кишки к образованиям зубчатого строения, представляет собой сочетание:

а) 0-IIa макроскопического типа по Парижской классификации (при ОШ варианта «0-IIa тип»/«иные макроскопические типы» ~ 25, – $p < 0,01$);

б) признака «шапочка вязкой слизи на поверхности» (при ОШ вариантов «наличие признака»/«отсутствие признака» ~ 200, – $p < 0,05$);

в) признака «окаймляющий образование венчик содержимого» (при ОШ вариантов «наличие признака»/«отсутствие признака» ~ 116, – $p < 0,05$);

г) волнистой поверхности (при ОШ вариантов «волнистая» / «гладкая» ~ 9, – $p < 0,05$), а также при низком ОШ для редко встречаемого варианта «дольчатая» и отсутствии ОШ для не встречаемого варианта «неровная»);

д) любого, кроме «ровного», варианта края образования ($p < 0,05$);

е) II типа микрорельефа поверхности по S. Kudo, ($p < 0,05$) в случаях, когда удается визуализировать ямочный рисунок;

ж) «извитого» типа микроваскулярного рисунка поверхности образования, в случаях, когда сосудистый рисунок удаётся визуализировать ($p < 0,05$).

3. Устойчивая совокупность признаков, обнаруживаемых при «стандартной» колоноскопии и позволяющих на основании визуальной оценки с точностью 95%, чувствительностью 94% и специфичностью 96% определять принадлежность ПЭН к доброкачественным аденоматозным образованиям толстой кишки, представляет собой сочетание:

а) «0-Is» макроскопического типа по Парижской классификации (при ОШ варианта «0-Is тип»/«иные макроскопические типы» ~ 15, – $p < 0,05$);

б) отсутствия признака «шапочка вязкой слизи ...» (при ОШ вариантов «отсутствие признака»/«наличие признака» ~ 95, – $p < 0,05$);

в) отсутствия признака «окаймляющий венчик ...» (при ОШ вариантов «отсутствие признака»/«наличие признака» ~ 100, – $p < 0,05$);

г) дольчатой поверхности (при ОШ вариантов «дольчатая»/«гладкая» ~ 113, – ($p < 0,05$);

д) ровного края образования, ($p < 0,05$);

е) III или IV типов микрорельефа поверхности по S. Kudo, ($p < 0,05$) в случаях, когда удается визуализировать ямочный рисунок;

ж) II типа микроваскулярного рисунка по Y. Sano, в случаях, когда сосудистый рисунок удаётся визуализировать (вариант «извитые» микроваскулярного рисунка встречается значимо ($p < 0,05$) реже: ОШ ~ 39).

4. Устойчивая совокупность признаков, обнаруживаемых при «стандартной» колоноскопии и позволяющих на основании визуальной оценки с точностью 98%, чувствительностью 84% и специфичностью 99% определять принадлежность ПЭН толстой кишки к малигнизированным образованиям аденоматозного строения, представляет собой сочетание:

а) 0-IIa+IIc макроскопического типа по Парижской классификации (при ОШ варианта «0-IIa+IIc тип / «III тип», или «0-Is тип», или «Lst-g тип», или «Lst-ng тип» ~ 6,5, – $p < 0,05$); вариант «0-IIa тип» не встречался;

б) неровной поверхности образования (при ОШ вариантов «неровная» / «другие варианты признака» ~ 171, – $p < 0,05$);

в) неровного края образования, (при ОШ вариантов «неровный» / «другие варианты признака» ~ 45, – $p < 0,05$);

г) IV или V типы микрорельефа поверхности по S. Kudo, в случаях, когда удается визуализировать ямочный рисунок; при этом ОШ вариантов «V тип» / «IV тип» больше складывается в пользу варианта «V тип»;

д) II или III типа микроваскулярного рисунка по Y. Sano, в случаях, когда сосудистый рисунок удаётся визуализировать (вариант «извитые» микроваскулярного рисунка не встречался).

5. При «стандартной» колоноскопии с визуальной оценкой плоских эпителиальных новообразований разной морфоструктуры, характера и локальной распространенности, частота совпадений диагностического вывода с результатами морфологической идентификации неоплазий по операционному материалу составила 97,6%, а при осмотре «экспертного» уровня – 98,2%. При сравнении диагностической точности (100%) «эталонного» метода диагностики – морфологического по операционному материалу – с уровнями общей диагностической точности «стандартной» (97,6%) и «экспертной» (98,2%) колоноскопии существенных различий не обнаружено ($p > 0,05$): эталонный и расчетные показатели диагностической эффективности сопоставимы.

6. Высокая диагностическая эффективность «стандартной» колоноскопии, позволяющей по визуальным признакам распознавать морфоструктуру, характер и местную распространенность плоских эпителиальных новообразований толстой кишки, обеспечивает обоснованный выбор тактики клинического ведения пациентов (динамическое наблюдение, эндоскопическое удаление или хирургическое вмешательство), не требует предварительного выполнения щипцовой биопсии для морфологической

верификации диагноза, оптимизируя, тем самым, условия выполнения минимально инвазивных эндоскопических лечебных вмешательств (мукозэктомия, диссекция в подслизистом слое).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эндоскопическая диагностика ПЭН толстой кишки должна осуществляться на оборудовании экспертного класса, быть комплексной (сочетание осмотра в белом свете с осмотром в условиях современных визуализирующих технологий), что обеспечивает получение результатов, близких к результатам морфологического исследования.

2. В отсутствие эндоскопического оборудования «экспертного» класса сопоставимые диагностические результаты могут быть получены с помощью электронных систем среднего класса при выполнении «стандартной» колоноскопии, основанной на применении разработанной нами эндоскопической семиотики ПЭН толстой кишки.

3. Для обеспечения успешного и безопасного выполнения эндоскопических операций по иссечению плоских эпителиальных новообразований толстой кишки необходимо сузить показания к приводящей к подслизистому фиброзу предварительной щипцовой биопсии, ограничив ее выполнение лишь случаями, когда неопластические поражения требуют хирургического лечения с предварительной верификацией диагноза.

4. Выявленные при «стандартной» колоноскопии плоские эпителиальные новообразования, интерпретированные на основании обнаруженной устойчивой совокупности визуальных признаков как гиперпластические, не требуют выполнения щипцовой биопсии и подлежат динамическому наблюдению.

5. Интерпретированная при «стандартной» колоноскопии совокупность визуальных признаков, свидетельствующая о доброкачественном строении плоских зубчатых или аденоматозных новообразований, позволяет рекомендовать их удаление одним из эндоскопических способов (мукозэктомия, диссекция в подслизистом слое), без выполнения щипцовой биопсии.

6. Эндоскопические способы удаления могут применяться при малигнизированных плоских эпителиальных образованиях, но исключительно в случаях, когда по данным визуальной оценки предполагается инвазивный рост опухоли в пределах поверхностной порции подслизистого слоя. Критерием такого соответствия может служить равномерное поднятие новообразования вместе с окружающей слизистой при пробном лифтинге путём подслизистого введения физиологического раствора. При неравномерном / отсутствующем поднятии опухоли при пробном лифтинге от её эндоскопического удаления следует отказаться в пользу хирургического вмешательства.

7. Эндоскопические операции по удалению идентифицированных на основании визуальных данных «стандартной» колоноскопии и не верифицированных по материалу щипцовой биопсии ПЭН толстой кишки должны расцениваться как «выполненные с целью тотальной биопсии». Изменение статуса таких операций с «диагностического» на «лечебный» возможно лишь при получении морфологического заключения о негативном крае и ложе операционного препарата (R0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов, М.Ю. Эндоскопическая хирургическая тактика при полипах и раннем раке толстой кишки. Автореферат дис. канд. мед. наук: 14.01.17 / Агапов Михаил Юрьевич - М. – 2000. – 25 с.
2. Агапов, М.Ю. Факторы риска осложнений эндоскопической резекции слизистой и диссекции в подслизистом слое в толстой кишке / М.Ю.Агапов, А.А.Крекотень, Е.Ф.Рыжков, А.С.Барсуков // Колопроктология. – 2014. – № 4 (50). – С. 24-28.
3. Агапов, М.Ю. Зубчатые аденомы толстой кишки: клинимоρφологическая характеристика и клиническое значение / М.Ю.Агапов, М.Н.Сакаева, Л.В.Рагулина // Врач. – 2013. – № 11. – С. 55-58.
4. Агапов, М.Ю. Сравнительная оценка различных способов определения глубины опухолевой инвазии при подозрении на ранний колоректальный рак / М.Ю.Агапов, К.В.Стегний, Е.Ф.Рыжков, Л.В.Рагулина, Е.Р.Двойникова // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – т.19. – № 4. – С. 24-26.
5. Агапов, М.Ю. Эффективность и безопасность холодной петлевой полипэктомии при полипах толстой кишки ≤ 8 мм / М.Ю.Агапов, К.Д.Халин, А.С.Барсуков, Е.Ф.Рыжков, Л.В.Зверева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 4 (128). – С. 56-60.
6. Агейкина, Н.В. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений (обзор литературы, продолжение) / Н.В.Агейкина, В.А.Дуванский, М.В.Князев, П.Г.Мальков, Н.В.Данилова, О.В.Харлова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – 107 (7). – С. 4-12.
7. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И.Аруин, Л.Л.Капуллер, В.А.Исаков. – М.: Триада – X. – 1998. – 496 С.

8. Белоус, Т.А. Патоморфология предраковых состояний толстой кишки / Т.А.Казаков // Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2002. – № 4. – С. 50-56.
9. Бунцева, О.А. Современная эндоскопическая диагностика предраковых изменений и раннего рака желудка и толстой кишки с применением компьютерных систем поддержки принятия решений. Обзор литературы / О.А.Бунцева, З.В.Галкова, Р.В.Плахов, К.Ю.Эрендженова, Е.Д.Федоров, В.В.Мизгулин, Р.М.Кадушников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 10. – С. 88-96.
10. Веселов, А.В. Принципы оценки эффективности использования эндоскопического оборудования при диагностике колопроктологических заболеваний / А.В.Веселов, В.В.Веселов, А.Г.Запольский // Медицинские технологии, оценка и выбор. – 2015. – № 1 (19). – С. 38-42.
11. Веселов, В.В. Эндоскопическое лечение больных с большими и гигантскими аденомами толстой кишки: Диссертации доктора медицинских наук: 14.00.14 / Веселов Виктор Владимирович – М., 1997. – 295 С.
12. Веселов, В.В. Результаты эндоскопического лечения ранних форм рака толстой кишки / В.В.Веселов, С.Б.Власов, А.Н.Кузнецов // Клиническая эндоскопия. – 2005. – № 2. – С. 6-10.
13. Веселов, В.В. Зубчатые аденомы толстой кишки, эндоскопическая диагностика и лечение / В.В.Веселов, О.А.Майновская, Е.С.Меркулова, Вл.В.Веселов // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции "Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей". – Санкт-Петербург. – 2015. – С. 239-240.
14. Веселов, В.В. Первый опыт полноспектральной эндоскопии / В.В.Веселов, А.М.Нечипай, Е.А.Полторыхина, А.В.Васильченко // Колопроктология. – 2017. – № 2 (60). – С. 36-46.

15. Веселов, В.В. Малообъемный раствор препарата ПЭГ с аскорбиновой кислотой для подготовки к колоноскопии по одноэтапной утренней или стандартной двухэтапной (сплит) схемам: многоцентровое простое слепое рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах / В.В.Веселов, А.В.Сидоров, В.Б.Василюк, А.В.Гордиенко, Меньшикова И.Л., Симаненков В.И., Щербаков П.Л. // Колопроктология. – 2017. – № 2 (60) (приложение). – С. 5-18.
16. Веселов, В.В. Клинические рекомендации. Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки". Издание третье, переработанное и дополненное. / В.В.Веселов, Е.Д.Федоров, Е.В.Иванова Е.В. и др. – Москва. – 2017. – 78 С.
17. Галяев, А.В. Оптимизация диеты при подготовке к колоноскопии путем применения энтерального питания / А.В.Галяев, Д.А.Мтвралашвили, А.А.Ликутов, Вл.В.Веселов // Сборник материалов VIII Научно-практической конференции «Возможности эндоскопии в практике гастроэнтеролога, хирурга, онколога, педиатра». Санкт-Петербург. – 2017. – С. 243-244.
18. Завьялов, Д.В. Дифференциальная диагностика колоректальных полипов малых размеров / Д.В.Завьялов, С.В.Кашин // Сборник материалов VIII научно-практической конференции «Возможности эндоскопии в практике гастроэнтеролога, хирурга, онколога, педиатра». Санкт-Петербург. – 2017. – С. 249-250.
19. Завьялов, Д.В. Алгоритм первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки / Д.В.Завьялов, С.В.Кашин, Т.В.Крюкова, Е.В.Мельникова, Е.В.Реутова // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. - № 2 (том 6). - С. 23-28.
20. Завьялов, Д.В. Пропущенные неоплазии толстой кишки / Д.В.Завьялов, С.В.Кашин // Колопроктология. – 2015. - № 1 (51). – С. 32-37.

21. Злокачественные новообразования в России в 2012 году / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014. – 250 С.
22. Зобнина, М.В. Эндоскопическая диагностика зубчатых неоплазий толстой кишки / М.В.Зобнина, Л.М.Черкасова, А.П.Сапелкин // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции "Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей". - Санкт-Петербург. - 2015. - С. 246-248.
23. Иванова, Е.В. Малообъемная схема подготовки к колоноскопии с использованием слабительных средств стимулирующего типа и ПЭГ-3350: результаты проспективного рандомизированного исследования / Е.В.Иванова Н.Ю.Аникина, Е.В.Тихомирова, С.П.Олимпиева, Е.Д.Федоров // Клиническая эндоскопия, С-П., № 3 (46) – 2015, С. 3-12.
24. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / А.Д.Каприн, В.В.Старинский, Г.В.Петрова. – 2015. – Москва. – 236 С.
25. Карасев, И.А. Комплексная эндоскопическая диагностика ранних форм рака толстой кишки. Дисс. канд. мед. наук: 14.01.12 / Карасев Иван Александрович – М. - 2016. – 152 С.
26. Кашин, С.В. Современные аспекты выполнения колоноскопии с целью скрининга полипов и колоректального рака / С.В.Кашин // Доказательная гастроэнтерология. - 2014. - № 3 (3). - С. 57-67.
27. Кашин, С.В. Новые методики эндоскопического скрининга предопухолевой патологии и колоректального рака и необходимые условия их эффективного применения в клинической практике / С.В.Кашин, Д.В.Завьялов, А.С.Надежин, В.И.Гончаров, А.А.Гвоздев // Клиническая эндоскопия, 2009 – № 3 – С. 7-13.
28. Кирьянов, И.В. Диагностическая и оперативная колоноскопия при организации амбулаторно-поликлинической помощи. Дисс. докт. мед.

- наук: 14.00.27; 14.00.33 / Кирьянов Игорь Викторович – М. – 2003. – 200 С.
29. Князев М.В. Роль и значение эндоскопической аутофлуоресценции эпителиальных новообразований желудка и толстой кишки в диагностике и выборе метода их лечения. Дисс. докт. мед. наук: 14.01.17 / Князев Михаил Викторович – М. – 2016 – 227 С.
30. Колоноскопия. Иллюстрированное руководство. Под редакцией Дугласа Г. Адлера. Перевод с английского И.С.Козловой под редакцией д-ра мед.наук, проф. В.В.Веселова. // Москва, "ГЭОТАР-Медиа". – 2016. – 218 С.
31. Кузин, М.Н. Нижегородская шкала подготовки толстой кишки к колоноскопии. / М.Н.Кузин, А.М.Субботин, А.М.Нечипай А.М, Е.И.Ефимова, О.В.Дробышева, А.Р.Богомоллов, И.Е.Усятинская // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – № 5 (32). – С. 64–76.
32. Маржатка, З. Терминология, определение терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта / З.Маржатка, Е.Д.Федоров – М. – 1996. – 141 С.
33. Мтвралашвили, Д.А. Опыт применения препаратов полиэтиленгликоля для подготовки к эндоскопическим исследованиям и вмешательствам / Д.А.Мтвралашвили, В.В.Веселов, А.В.Галяев с соавт. // Лечебное дело. – 2016. - № 3. – С. 85-90.
34. Нечипай, А.М. Морфологические и эндоскопические критерии диагностики зубчатых аденом толстой кишки / А.М.Нечипай, М.В.Зобнина, Л.М.Черкасова, И.Б.Перфильев, В.А.Кривоусков // Российский Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2016. - № 1. – С. 107-115.
35. Никишаев, В.И. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака / В.И.Никишаев, А.Р.Патий, И.Н.Тумак, И.А.Коляда // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2012. - Vol.16. - № 1. – С. 35-55.

36. Пожарисский, К.М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К.М.Пожарисский, Е.Е.Леенман // Архив патологии. – 2000. - № 5. – С. 3-11.
37. Потехина, Е.В. Диагностика поверхностных очаговых изменений слизистой оболочки толстой кишки с использованием сочетанных эндоскопических методик (узкоспектральной, увеличительной эндоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии). Дисс. канд. мед. наук: 14.01.14 / Потехина Екатерина Владимировна – М. – 2017. – 138 С.
38. Праведников, П.А. Инновации в эндоскопии: full-spectrum endoscopy – эндоскопия полного спектра. Краткий литературный обзор / П.А.Праведников, Б.С.Ленский, Г.П.Дмитриенко // Клиническая эндоскопия. – 2016. – № 2 (48). – С.42-43.
39. Соколов, В.В. Атлас видеозэндоскопических внутрипросветных операций в клинической онкологии, под ред. Трахтенберга А.Ч., Каприна А.Д., Чиссова В.И. М.: Практическая медицина, 2015 – С. 12-48.
40. Солодский, В.А. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний органов желудочно-кишечного тракта / В.А.Солодский, Ю.В.Синев, О.В.Иванова, И.Б.Грунин, П.Б.Коломацкая // Вестник РГМУ, М. – 2012. – № 6. – С. 17-20.
41. Сотников, В.Н. Колоноскопия в диагностике заболеваний толстой кишки. / В.Н.Сотников, А.А.Разживина, В.В.Веселов, и др. – М. – 2006. – 189 С.
42. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008г. / Под редакцией М.И. Давыдова, Е.М. Акселя // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т.21, № 2 (прил.1). – С. 87.
43. Стрекаловский, В.П. Основные принципы колоноскопии / В.П.Стрекаловский // Клиническая медицина 1978. - № 2. - С. 135-138.

44. Стрекаловский, В.П. Эндоскопические вмешательства при стелющихся ворсинчатых опухолях толстой кишки / В.П.Стрекаловский, Т.С.Одарюк, В.В.Веселов // Хирургия. – 1986. - № 9. – С. 72-75.
45. Ханкин, С.Л. Клинико-эндоскопическая оценка возникновения и развития эпителиальных новообразований толстой кишки. Автореферат дисс. докт. мед. наук: 14.00.14 / Ханкин Сергей Леонидович - М., 1992. – 25 С.
46. Харлова, О.А. Анализ морфологических и клинических характеристик неклассифицируемых зубчатых полипов / О.А.Харлова, Н.А.Нефедова, Н.В.Данилова, П.Г.Мальков // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4 (прил.1). – С. 152-153.
47. Черных, Д.А. Вопросы диагностики и оценки злокачественности латерально распространяющейся опухоли толстой кишки (LST) / Д.А.Черных, Л.М.Мяукина, В.А.Дуванский // Клиническая эндоскопия. – 2017. - № 2 (50) – С. 28-31.
48. Щербаков, П.Л. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по конфокальной лазерной эндомикроскопии / П.Л.Щербаков // Экспериментальная гастроэнтерология – М. - 2012 - № 5. - С. 126-130.
49. Щербаков, П.Л. Качественная подготовка кишечника – залог высокоинформативных результатов колоноскопии / П.Л.Щербаков, М.В.Князев // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 16. – С. 14-18.
50. Эмухвари, Г.Н. Отдаленные результаты удаления полипов толстой кишки через колоноскоп. Автореферат дисс. канд. мед. наук: / Эмухвари Григорий Николаевич. – М. – 1990. - 25 С.
51. Azimuddin, K. Hyperplastic polyps: 'more than meets the eye'? Report of sixteen cases. / K.Azimuddin, J.J.Stasik, I.T.Khubchandani, L.Rosen, R.D.Riether, M.Scarlatto // Diseases of the Colon and Rectum. – 2000. - Vol. 43(9). - P. 1309–1313.

52. Baker, K. Proximal versus distal hyperplastic polyps of the colorectum: different lesions or a biological spectrum? / K.Baker, Y.Zhang, C.Jin, J.R.Jass // *J. Clin. Pathol.* - 2004. – Vol. 57. - P. 1089–1093.
53. Bariol, C. Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of colon and rectum / C.Bariol, N.J.Hawkins, J.J.Turner, A.P.Meagher, D.B.Williams. R.L.Ward // *Mod Pathol.* – 2003. – Vol. 16. - P. 417–423.
54. Becker, V. Intravenous application of fluorescein for confocal laser scanning microscopy: evaluation of contrast dynamics and image quality with increasing injection to imaging time. / V.Becker, S.von Delius, M.Vajbouj, A.Karagianni, R.M.Schmid, A.Meining // *Gastrointestinal Endoscopy.* - 2008. - Vol. 68. - P. 319-323.
55. Biemer-Hüttmann, A.E. Immunohistochemical staining patterns of MUC1, MUC2, MUC4, and MUC5AC mucins in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and traditional adenomas of the colorectum / A.E.Biemer-Hüttmann, M.D.Walsh, M.A.McGuckin, Y.Ajioka, H.Watanabe, B.A.Leggett, J.R.Jass // *J. Histochem. Cytochem.* – 1999. - Vol. 47. - P. 1039–47.
56. Bisschops, R. BASIC (BLI Adenoma Serrated International Classification) classification for colorectal polyp characterization with blue light imaging / R.Bisschops, C.Hassan, P.Bhandari et al. // *Endoscopy.* - 2018. – Vol. 50. - P. 1-17.
57. Bisschops, R. Technicalities of colonoscopy: endoscopic microscopy – where are we heading? / R.Bisschops // *Digestive Diseases.*, 2011. – Vol. 29(Supp 1). - P. 46-52.
58. Boparai, K.S. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study / K.S.Boparai, E.M.Mathus-Vliegen, J.J.Koornstra, F.M.Nagengast, M.van Leerdam, C.J.van Noesel, M.Houben, A.Cats, L.P.van Hest, P.Fockens, E.Dekker // *Gut.* - 2010. – Vol. 59 (8). - P. 1094–1100.

59. Bowel preparation before colonoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guidelines // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2015. – Vol. 81 (4). – P. 781-784.
60. Brenner, H. Colorectal Cancer / H. Brenner, M. Kloor, C.P. Pox // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 1490-1502.
61. Buchanan, D. Phenotypic diversity in patients with multiple serrated polyps: a genetics clinic study / D. Buchanan, K. Sweet, M. Drini, M.A. Jenkins, A.K. Win, M. Gattas, M.D. Walsh, M. Clendenning, D. McKeone, R. Walters, A. Roberts, A. Young, H. Hampel, J.L. Hopper, J. Goldblatt, J. George G.K. Suthers, K. Phillips, G.P. Young, E. Chow, S. Parry, S. Woodall, K. Tucker A. Muir, M. Field, S. Greening, S. Gallinger, J. Green, M.O. Woods, R. Spaetgens A. de la Chapelle, F. Macrae, N.I. Walker, J.R. Jass, J.P. Young // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2010. – Vol. 25 (6). – P. 703–12.
62. Buchner, A.M. Outcomes of EMR of defiant colorectal lesions directed to an endoscopy referral center / A.M. Buchner, C. Guarner-Argente, G.G. Ginsberg // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2012. – Vol. 76 (2). – P. 255-63.
63. Buchner, A.M. Composition of probe-based confocal laser endomicroscopy with virtual chromoendoscopy for classification of colon polyps. / A.M. Buchner, M.W. Shalid, M.G. Heckman // *Gastroenterology*. – 2010 – Vol. 138 (3). – P. 834-842.
64. Buda, A. Prevalence of different subtypes of serrated polyps and risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk population undergoing first-time colonoscopy / A. Buda, M. De Bona, I. Dotti, P. Piselli, E. Zabeo, R. Barbazza, A. Bellumat, F. Valiante, E. Nardon, S.C. Probert, M. Pignatelli, G. Stanta, G.C. Sturniolo, M. De Boni M // *Clin. Translational Gastroenterol.* – 2012. - Vol.5 (3). – 6.
65. Bujanda, L. Malignant colorectal polyps / L. Bujanda, A. Cosme, I. Gil et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 3103-3111.

- 66.Cairns, A. Flat adenomas – a distinct biological entity and a new definition / A.Cairns, M.F.Dixon, B.Rembacken, P.J.Finan, A.T.R.Axon, P.Quirke // Gut. – 1999. – Vol.44. – P. 566-574.
- 67.Chung, S.J. Efficacy of computed virtual chromoendoscopy on colorectal cancer screening: a prospective, randomized, back-to-back trial of FICE versus conventional colonoscopy to compare adenoma miss rates / S.J.Chung, D.Kim, J.H.Song et al. // Gastrointestinal Endoscopy. – 2010 – Vol. 72(1) – P. 136-142.
- 68.Cooper, G.S. Xu F., Barnholtz Sloan J.S., et al. Prevalence and predictors of interval colorectal cancers in Medicare beneficiaries. // Cancer. – 2012. – Vol. 118. – P. 3044-3052.
- 69.DeMarco, D.C. Impact of experience with a retrograde-viewing device on adenoma detection rates and withdrawal times during colonoscopy: The Third Eye Retroscope study group / D.C.DeMarco, E.Odstrcil, L.F.Lara et al. // Gastrointestinal Endoscopy. – 2010. – Vol.71. - P. 542-550.
- 70.Emura, F. Further validation of magnifying chromocolonoscopy for differentiating colorectal neoplastic polyps in a health screening center / F.Emura, Y.Saito, M.Taniguchi et al. // J. Gastroenterol Hepatol. – 2007. – Vol.22. - P. 1722-1727.
- 71.Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive // Endoscopy. – 2005. – Vol.37, N 6. - P. 570-578.
- 72.Favoriti, P. Worldwide burden of colorectal cancer: a review / P.Favoriti, G.Carbone, M.Greco et al. // Updates Surg. – 2016. – Vol. 68 (1). – P. 7-11.
- 73.Fujii, T. Chromoendoscopy during colonoscopy / T.Fujii, R.T.Hasegawa, Y.Saitoh et al. // Endoscopy. – 2001. – Vol. 33. – P. 1036-1041.
- 74.Goldman, H. Nature and significance of hyperplastic polyps of the human colon / H.Goldman, S.Ming, D.F.Hickock //Archives of pathology. – 1970. – Vol. 89 (4). – P. 349–54.

75. Goldstein, N.S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas / N.S. Goldstein, P. Bhanot P, E. Odish, S. Hunter // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 119. - P. 778–796.
76. Gralnek, I.M Evaluation of the EndoChoice full spectrum endoscopy (Fuse) platform for upper endoscopy and colonoscopy / I.M. Gralnek // *Expert review of Medical Devices.* – 2016. – Vol. 13 (4). – P. 313-319.
77. Halperen, M. Validation of the Harefield Cleansing Scale: a tool for the evaluation of bowel cleansing quality in both research and clinical practice / M. Halpern, D. Heresbach, H.J. Gruss, J. Belsey // *Gastrointest. Endosc.* – 2013. – Vol. 78 (1). – P. 121-131.
78. Harpaz, N. Pathology of colorectal polyps. In *colonoscopy principles and practice* / N. Harpaz, J.D. Wayne, D.K. Rex, C.B. Williams eds. – USA: Blackwell Publishing. – 2009. – P. 379-400.
79. Harrison, M. Impact of proximal colon retroflexion on adenoma miss rates / M. Harrison, N. Singh, D.K. Rex // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 519-522.
80. Harvey, N.T. Serrated neoplasia of the colorectum / N.T. Harvey, A. Ruszkiewicz // *World. J. Gastroenterol.* - 2007. – Vol. 13. – P. 3792–98.
81. Hassan, C. A resect and discard strategy would improve cost-effectiveness of colorectal cancer screening / C. Hassan, P.J. Pickhardt, D.K. Rex // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 865-869.
82. Hassan, C. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / C. Hassan, E. Quintero, J.-M. Dumonceau et al. // *Endoscopy.* - 2013. – Vol. 45. - P. 842-851.
83. Hassan, C. et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline // *Endoscopy.* - 2013. – Vol. 45. - P. 142-150.
84. Hayashi, N. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification / N. Hayashi, S. Tanaka, D.G. Hewett, T.R. Kaltenbach,

- Y.Sano, T.Ponchon, B.P.Saunders, D.K.Rex, R.M.Soetikno // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2013. – Vol. 78 (4). – P. 625-632.
- 85.Heckman, M.G. Diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy and narrow band imaging for small colorectal polyps: A feasibility study / M.G.Heckman, M.W.Shahid, A.M.Buchner et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 231-239.
- 86.Heresbach, D. A national survey of endoscopic mucosal resection for superficial gastrointestinal neoplasia / D.Heresbach, R.Kornhauser, J.A.Seyrig et al. // *Endoscopy*. – 2010. – Vol. 42 (10). – P. 806-813.
- 87.Hetzel, T. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort / T.Hetzel, C.S.Huang, J.A.Coukos, K.Omstead, S.R.Cerda, S.Yang, M.J.O'Brien, F.A.Farraye // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105 (12). – P. 2656–64.
- 88.Hewett, D.G. Cap-filled colonoscopy: a randomized tandem colonoscopy study for adenoma miss rates / D.G.Hewett, D.K.Rex // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2010. – Vol. 72. – P. 775-781.
- 89.Hewett, D.G. Miss rate of right-sided colon examination during colonoscopy defined by retroflexion: An observational study / D.G.Hewett, D.K.Rex // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2011. – Vol. 74. – P. 246-252.
- 90.Higuchi, T. “My approach to serrated polyps of the colorectum” / T.Higuchi, J.R.Jass // *Journal of Clinical Pathology*. - 2004. - Vol. 57 (7). – P. 682–686.
- 91.Hoffman, A. High definition colonoscopy combined with i-Scan is superior in the detection of colorectal neoplasia compared with standard video colonoscopy: a prospective randomized controlled trial / A.Hoffman, F.Sar, M.Goetz et al. // *Endoscopy* – 2010 – Vol. 42 (3). – P. 827-833.
- 92.Hong, S.N. Prospective randomized back-to-back trial evaluating the usefulness of i-Scan in screening colonoscopy / S.N.Hong, W.H.Choe, J.H.Lee et al. // *Gastrointestinal Endoscopy* – 2012 – Vol. 75 (5). – P. 1011-1021.

93. Huang, C.S. Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway / C.S.Huang, M.J.O'brien, S.Yang, F.A.Farraye // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. - P. 2242–55.
94. Igawa, A. Evaluation for the Clinical Efficacy of Colon Capsule Endoscopy in the Detection of Laterally Spreading Tumors / A.Igawa, S.Oka, S.Tanaka, I.Otani, S.Kunihata, K.Chayama // *Digestion.* – 2017. – Vol. 95 (1). – P. 43-48.
95. Ignatovich, A. What is the most reliable imaging modality for small colonic polyp characterization? Study of white-light, autofluorescence and narrow band imaging / A.Ignatovich, J.E.East, T.Guenther et al. // *Endoscopy* – 2011 – Vol. 43 (2). – P. 94-99.
96. Ignatovich, A. Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect Inspect Characterize Resect and Discard: DISCARD trial): a prospective cohort study / A.Ignatovich, J.E.East, N.Suzuki et al. // *Lancet. Oncol.* - 2009. - Vol. 10 (12). – P. 1171-1178.
97. Iino, H. DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? / H.Iino, J.R.Jass, L.A.Simms, J.Young, B.Leggett, Y.Ajioka, H.Watanabe // *J. Clin. Pathol.* – 1999. – Vol. 52. – P. 5–9.
98. Inoue, T. Comparative study of conventional colonoscopy and pan-colonic narrow-band imaging system in the detection of neoplastic colonic polyps: a randomized, control trial / T.Inoue, M.Murano, N.Murano et al. // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 43. – P. 45-50.
99. Ishigooka, S. Evaluation of magnifying colonoscopy in the diagnosis of serrated polyps / S.Ishigooka, M.Nomoto, N.Obinata // *W. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18 (32). – P. 4308–4316.
100. Jaramillo, E. Small colorectal serrated adenomas: endoscopic findings / E.Jaramillo, M.Watanabe, C.Rubio, P.Slezak // *Endoscopy.* - 1997. – Vol. 29. – P. 1–3.

101. Jarrar, W. Is the phenotype mixed or mistaken? Hereditary nonpolyposis colorectal cancer and hyperplastic polyposis syndrome / W.Jarrar, J.M.Church, S.Fay, M.F.Kalady // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2009. – Vol. 52 (12). – P. 1949-1955.
102. Jass, J.R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features / J.R.Jass // *Histopathology*. – 2007. – Vol. 50. – P. 113–130.
103. Jass, J.R. Large intestine. Histological typing of the intestinal tumors / J.R.Jass, L.H.Sobin et al. // *World Health Organization International histological classification of tumors*, 2nd ed. - Berlin: Springer-Verlag. – 1989. – P. 30.
104. Jass, J.R. Heredity and DNA methylation in colorectal cancer / J.R.Jass // *Gut*. - 2007. - 56 (1). - P. 154-5.
105. Jass, J.R. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer / J.R.Jass, K.Baker, I.Zlobec, T.Higuchi, M.Barker, D.Buchanan, J.Young // *Histopathology*. - 2006. - 49 (2). - P. 121-31.
106. Jass, J.R. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum / J.R.Jass, H.Lino, A.Ruszkiewicz, D.Painter, M.J.Solomon, D.J.Koorey, D.Cohn, K.L.Furlong, M.D.Walsh, J.Palazzo, T.B.Edmonston, R.Fishel, J.Young, B.A.Leggett // *Gut* – 2000. – Vol. 47 (1). – P. 43–49.
107. Jass, J.R. Emerging concepts in colorectal neoplasia / J.R.Jass, V.L.Whitehall, J.Young // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P. 862-876.
108. Ji, B.T. Tobacco smoking and colorectal hyperplastic and adenomatous polyps / B.T.Ji, J.L.Weissfeld, W.H.Chow, W.Y.Huang, R.E.Schoen, R.B.Hayes // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. – 2006. – Vol. 15 (5). – P. 897–901.

109. Kaminski, M.F. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer / M.F.Kaminski, J.Regula, E.Kraszewska et al. // *N. Eng. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1795-1803.
110. Kaminski, M.F. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative / M.F.Kaminski, S.Thomas-Gibson, M.Bugajski et al. // *Endoscopy.* – 2017. – Vol. 49. – P. 378-397.
111. Kanao, H. Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors / H. Kanao, S. Tanaka, S. Oka, M. Hirata, S. Yoshida, K. Chayama // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2009. – Vol. 69 (3). – P. 631-636.
112. Kantsevov, S.V. Confocal laser endomicroscopy / S.V.Kantsevov, D.G.Adler, J.D.Conway et al. // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2009 – Vol. 70(2) – P. 197-200.
113. Kashida, H. Early colorectal cancer: concept, diagnosis and management / H.Kashida, S.Kudo // *Clin.Oncol.* – 2006. - 11. - P. 1-8
114. Keljo, J. Rectal cancer in an 11-year-old girl with hyperplastic polyposis / J.Keljo, A.G.Weinberg, N.Winick, G.Tomlinson // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* – 1999. – 28 (3). - P. 327–32.
115. Kim, Y.H. Distinct CpG island methylation profiles and BRAF mutation status in serrated and adenomatous colorectal polyps / Y.H.Kim, S.Kakar, L.Cun, G.Deng, Y.S.Kim // *Int. J. Cancer.* – 2008. – 123. - P. 2587–93.
116. Kimura, T. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma / T.Kimura, E.Yamamoto, H.Yamano, H.Suzuki, S.Kamimae, M.Nojima, T.Sawada, M.Ashida, K.Yoshikawa, R.Takagi, R.Kato, T.Harada, R.Suzuki, R.Maruyama, M.Kai, K.Imai, Y.Shinomura, T.Suga, M.Toyota // *Am. J. Gastroenterol.* - 2012. - 107. - P. 460-469.
117. Kudo, S. Flat and depressed types of early colorectal cancer / S.Kudo // *Endoscopy.* – 1993. – Vol. 25. – P. 445-461.

118. Kudo, S. Colorectal tumors and pit pattern / S.Kudo, S.Hirota, T.Nakajima // ClinPathol. – 1994. – Vol. 47. – P. 880-885.
119. Kudo, S. Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer / S.Kudo, H.Kashida, T.Nakajima et al. // World J. Surg. – 1997. – Vol.7. – P. 87-98.
120. Kudo, S. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid colorectal cancer / S.Kudo, H.Kashida, T.Tamura // World J. Surg. – 2000. – Vol. 24. – P. 1081-1090.
121. Kudo, S. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa / S.Kudo, R.Lambert, J.I.Allen et al. // Gastrointest Endosc. – 2008. – Vol.68. - P. 3-47.
122. Kudo, S. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view / S.Kudo, C.A.Rubio, C.R.Teixeira et al. // Endoscopy. – 2001. – Vol. 33. – P. 367-373.
123. Kudo, S. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy / S.Kudo, S.Tamura, T.Nakajima, H.Yamano, H.Kusaka, H.Watanabe // Gastrointestinal Endoscopy. – 1996. – 44 (1). - P. 8-14.
124. Kulper, T. Feasibility and accuracy of confocal endomicroscopy in comparison with narrow-band imaging and chromoendoscopy for the differentiation of colorectal lesions / T. Kulper, F.J., van den Broek, J.A. van Es et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2012 – Vol. 108, № 4 – P. 543-550.
125. Lambert, R. High-resolution endoscopy and early gastrointestinal cancer. Dawn in the East / R.Lambert, H.Saito, Y.Saito // Endoscopy – 2007. – Vol. 39. – P. 232–237.
126. Lee, T.J.W. Colonoscopy withdrawal time and adenoma detection rate in screening colonoscopy: the optimum average withdrawal time is 10 min / T.J.W.Lee, R.G.Blanks, C.J.Rees // Gut. – 2011. – Vol. 60. - A44.
127. Leufkens, A.M. Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: the TERRACE study / A.M.Leufkens, D.D.DeMarco, A.Rastogi et al. // Gastrointestinal Endoscopy. – 2008. – Vol. 68 (Suppl 4). – P. 3-47.

128. Leufkens, A.M. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-to-back colonoscopy study / A.M.Leufkens, M.G.H.van Oijen, F.P.Vleggaar et al. // *Endoscopy*. – 2012. – Vol. 44 (5). – P. 470-475.
129. Lockett, M.J. Hyperplastic polyposis: prevalence and cancer risk / M.J.Lockett, W.S.Atkin // *Gut*. – 2001. – Vol. 48. - article A4.
130. Longacre, T.A. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas / T.A.Longacre, C.M.Fenoglio-Preiser // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1990. – Vol. 14. – P. 524–537.
131. Luigiano, C. Endoscopic mucosal resection for large and giant sessile and flat colorectal polyps: a single-center experience with long-term follow-up / C.Luigiano, P.Consolo, M.G.Scaffidi et al. // *Endoscopy*. – 2009. – Vol. 41. – P. 829-835.
132. Mäkinen, M.J. Colorectal serrated adenocarcinoma / M.J. Mäkinen // *Histopathology*. – 2007. – Vol. 50. - P. 131–50.
133. Mäkinen, M.J. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma – prevalence, histological features, and prognosis / M.J.Mäkinen, S.M.George, P.Jernvall, J.Mäkelä, P.Vihko, T.J.Karttunen // *J. Pathol.* – 2001. – Vol. 193. – P. 286–294.
134. Morimoto, L.M. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? / L.M.Morimoto, P.A.Newcomb, C.M.Ulrich, R.M.Bostick, C.J.Lais, J.D.Potter // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. – 2002. – Vol.11 (10 I). – P. 1012–18.
135. Morita, T. Evaluation of endoscopic and histopathological features of serrated adenoma of the colon / T.Morita, S.Tamura, J.Miyazaki, Y.Higashidani, S.Onishi // *Endoscopy*. – 2001. – Vol. 33 (9). – P. 761–65.
136. Muto, M. Narrow-band imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. / M. Muto, C. Katada, Y. Sano, S. Yoshida // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – S16-S20.
137. Owen, D.A. Flat adenoma, flat carcinoma and de novo carcinoma of the colon / D.A.Owen // *Cancer*. – 1996. - Vol. 77. – P. 3-6.

138. Parmar, R. Validated Scales for Colon Cleansing: A Systematic Review / R.Parmar, M.Martel, A.Rostom, A.N.Barkun // *The American Journal for Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 111. – P. 197-204.
139. Pohl, J. Computed virtual chromoendoscopy for classification of small colorectal lesions: a prospective comparative study / J.Pohl, M.Nguyen-Tat, O.Pech et al. // *Am J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 562-569.
140. Raghavendra, M. Differentiating adenomas from hyperplastic colorectal polyps: narrowband imaging can be learned in 20 minutes / M. Raghavendra, D.G.Hewett, D.K.Rex // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2010. – Vol. 72. – P. 572-576.
141. Rastogi, A. High accuracy of narrow-band imaging without magnification for the real-time characterization of polyp histology and its comparison with high definition white light colonoscopy: a prospective study / A.Rastogi, J.Keighley, V.Singh et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2422-2430.
142. Rembacken, B. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) / B.Rembacken, C.Hassan, J.F.Riemann et al. // *Endoscopy*. – 2012. – Vol. 44. – P. 957-968.
143. Rex, D.K. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel / D.K.Rex, D.J.Ahnen, J.A.Baron et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1315-1329.
144. Rex, D.K. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates / D.K.Rex // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2000. – Vol. 51. – P. 33-36.
145. Rex, D.K. Narrow-band imaging without optical magnification for histologic analysis of colorectal polyps / D.K.Rex // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136. – P. 1174-1181.
146. Rex, D.K. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innivations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps /

- D.K.Rex, C.Kahi, M.O'Brien et al. // *Gastrointest. Endoscop.* – 2011. – Vol. 73. – P. 419-422.
147. Rosty, C. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management / C.Rosty, D.Hewett D, I.Brown // *J. Gastroenterol.* – 2013; 48 (3): 287–302.
148. Rubio, C.A. Classification of colorectal polyps: Guidelines for the endoscopist / C.A.Rubio, E.Jaramillo, A.Lindblom, F.Fogt // *Endoscopy.* – 2002. – Vol. 34 (3). – P. 226–236.
149. Samadder, N.J. Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study / N.J.Samadder, K.Curtin, T.M.F.Tuohy et al. // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146. – P. 950-960.
150. Sano, Y. Magnifying observation of micro-vascular architecture of colorectal lesions using narrow-band imaging system / Y.Sano, T.Horimatsu, K.L.Fu et al. // *Dig. Endoscopy.* – 2006. – Vol. 18. – P. 44-51.
151. Sano, Y. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps / Y.Sano, H.Ikematsu, K.L.Fu, F.Emura, A.Katagiri, T.Horimatsu, K.Kaneko, R.Soetikno, S.Yoshida // *Gastrointestinal Endosc.* – 2009. – Vol. 69. – P. 278-283.
152. Sano, Y. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team / Y.Sano, H.Ikematsu, S.Yoshida, T.Hotimatsu et al. // *Dig. Endoscopy.* – 2016. - 11. - P. 1-8.
153. Sano, Y. Optical digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow-band imaging system / Y.Sano, M.Muto, H.Tajiri et al. // *Dig. Endoscopy* – 2005. – Vol. 17. – P. 60-65.
154. Sawyer, E.J. Molecular characteristics of serrated adenomas of the colorectum / E.J.Sawyer, A.Cerar et al. // *Gut.* – 2002. – Vol. 51. – P. 200-206.
155. Schlemper, R.J. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia / R.J.Schlemper, R.H.Riddell, Y.Kato, F.Borchard, H.S.Cooper, S.M.Dawsey et al. // *Gut.* – 2000. – Vol. 47 (2). – P. 251-255.

156. Seo, E.H. Optimal preparation-to-colonoscopy interval in split-dose PEG bowel preparation determines satisfactory bowel preparation quality: an observational prospective study / E.H.Seo, T.O.Kim, M.J.Park et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2012. – Vol. 75 (3). – P. 583-590.
157. Simmons, D.T. Impact of endoscopist withdrawal speed on polyp yield: implications for optimal colonoscopy withdrawal time / D.T.Simmons, G.C.Harewod, T.H.Baron et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 24. – P. 965-971.
158. Snover, D.C. Serrated Polyps of the Colon and Rectum and Serrated Polyposis. WHO Classification of Tumours of the Digestive System / D.C.Snover, D.Ahnen, R.Burt, R.D.Odze // IARC, Lyon, France, 4th edition, 2010.
159. Snover, D.C. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept / D.C.Snover, J.R.Jass, C.Fenoglio-Preiser, K.P.Batts // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2005 – Vol. 124. – P. 380–91.
160. Söderlund, S. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males / S. Söderlund, F.Granath, O.Broström, P.Karlén, R.Löfberg, A.Ekbom, J.Askling // *Gastroenterology*. – 2010 – Vol. 138 (5). – P.1697–1703.
161. Song, S.Y. Comon of malignant potential between serrated adenomas and traditional adenomas / S.Y.Song, Y.H.Kim, M.K.Yu, J.H.Kim, J.M.Lee, H.J.Son, P.L.Rhee, J.J.Kim, S.W.Paik, J.C.Rhee // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1786–1790.
162. Tanaka, S. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th annual meeting of the Japan gastroenterological endoscopy society / S.Tanaka, Y.Sano // *Digestive Endoscopy*. - 2011. - Vol. 23 (suppl. 1). - P. 131-139.
163. Tanaka, S. Warning for unprincipled colorectal endoscopic submucosal dissection: accurate diagnosis and reasonable treatment strategy / S.Tanaka,

- M.Terasaki, N.Hayashi et al. // *Dig. Endosc.* – 2013. – Vol. 25 (2). – P. 107-16.
164. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon / Participants in the Paris Workshop, Paris, France, 2002. // *Gastrointestinal endoscopy.* – 2003. - Vol. 58 (Suppl. 6) - P. 3-43.
165. Thiis-Evensen, E. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy as a screening modality for colorectal adenomas in older age groups? Findings in a cohort of the normal population aged 63–72 years / E.Thiis-Evensen, G.S.Hoff, J.Sauar, B.M.Majak, M.H.Vatn // *Gut.* – 1999. – Vol. 45 (6). – P. 834–839.
166. Torlakovic, E. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps / E.Torlacovic, E.Skovlund, D.C.Snover, G.Torlakovic, J.M.Nesland // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P. 65–81.
167. Torlakovic, E. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA) / E.Torlakovic, J.D.Gomez, D.K.Driman, J.R.Parfitt, C.Wang, T.Benerjee, D.C.Snover // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2008. – 32. - P. 21–29.
168. Torre, L.A. Global cancer statistics / L.A.Torre, F.Bray, R.L.Siege et al. // *Cancer J. Clin.* – 2015. – 65. - P. 87-108.
169. Uraoka, T. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumors in the colorectum / T.Uraoka, Y.Saito, T.Matsuda et al. // *Gut.* – 2006. – 55. - P. 1592-1597.
170. Wada, Y. Diagnosis of colorectal lesions with the magnifying narrow-band imaging system / Y.Wada, S.E.Kudo et al. // *Gastrointestinal endoscopy.* – 2009. – 70(3) – P. 522-531.
171. Wen-Hsin, H. Colorectal Sessile serrated adenoma/polyp with dysplasia may lose typical mucous-cap appearance / H.Wen-Hsin, S.Meng-Shun, L.Hoi-Wan et al. // Berlin: UEG Week, 2013.

172. Wu, L. The diagnostic accuracy of narrow-band imaging for the differentiation of neoplastic from non-neoplastic colorectal polyps: a meta-analysis. / L.Wu, Y.Li, Z.Li et al. // *Colorectal Dis.* – 2013 – V.15 (1) – P. 3.
173. Wynter, C.V.A. Methylation patterns define two types of hyperplastic polyp associated with colorectal cancer / C.V.A.Wynter, M.D.Walsh, T.Higuchi B.A.Leggett, J.Young, J.R.Jass // *Gut.* – 2004. – 53. - P. 573–580.
174. Zhou, P.H. Endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasm / P.H.Zhou, L.Q.Yao, X.Y.Qin // *Surg. Endosc.* – 2009. – 23. - P. 1546-1551.