

*На правах рукописи*

**ЗАВЬЯЛОВ Михаил Олегович**

**Диагностика и лечение поверхностных эпителиальных образований  
слизистой желудка с использованием NBI, Zoom, лазерной сканирующей  
конфокальной микроскопии.**

14.01.17 – Хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Москва–2017

Работа выполнена на кафедре хирургии с курсом эндоскопии Федерального государственного бюджетного учреждения Дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук  
**Шулешова Алла Григорьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Щербаков Петр Леонидович** - доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по лечебной работе и главный врач ФГБУ «ФНКЦ ФХМ ФМБА России».

**Шаповальянц Сергей Георгиевич** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова.

**Ведущая организация:** ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГБУ "Институт хирургии им. А. В. Вишневского" Минздрава России

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д.27

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ "Институт хирургии им. А. В. Вишневского" Минздрава России.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Сапелкин Сергей Викторович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности проблемы

Актуальность проблемы диагностики поверхностных эпителиальных образований (ПЭО) слизистой желудка объясняется уровнем заболеваемости раком желудка (РЖ).

Заболеваемость РЖ остается на высоком уровне и занимает четвертое место у мужчин и пятое у женщин в структуре онкозаболеваний.

Доля умерших в течение 1 года с момента установления диагноза РЖ составляет 49,8%, а в структуре смертности от злокачественных новообразований РЖ занимает второе место (Давыдов М.И. с соавт., 2014; Каприн А.Д. с соавт., 2016).

Известно, что пятилетняя выживаемость при I стадии приближается к 100%, при поражении опухолью слизистого и подслизистого слоя составляет 85%, а с увеличением стадии снижается до 0%.

По данным статистики в России чаще всего диагностируется онкопроцесс III-IV стадии, который составляет от 50% до 85% от вновь выявленных опухолей (Давыдов М.И. с соавт., 2014; Каприн А.Д. с соавт., 2016). Поверхностные эпителиальные образования не имеют специфических клинических проявлений.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) является самым информативным методом исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в выявлении ПЭО слизистой оболочки желудка (СОЖ). Несмотря на повсеместное внедрение эндоскопических методик, выявление РЖ на I, II стадиях не превышает 10 %, а в некоторых регионах России этот показатель еще ниже (Давыдов М.И. с соавт., 2014; Каприн А.Д. с соавт., 2016). Большинство эндоскопических методик помогает заподозрить наличие неопластических изменений, не имея возможности заглянуть на клеточный уровень и дать их морфологическую характеристику во время исследования. Для подтверждения изменений необходимо морфологическое исследование. При небольших размерах ПЭО слизистой оболочки или опухоли существует большая вероятность получить ложноотрицательный ответ. А при проведении расширенной или петлевой биопсии возможны осложнения в виде кровотечения, особенно у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

В эндоскопической практике постоянно совершенствуются и внедряются новейшие технологии и технические средства для более точного выявления эпителиальных образований желудка. В последнее время все чаще применяются NBI, Zoom, конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ), которые открывают новые горизонты точности и надежности в “безбиопсийной” диагностике новообразований.

В настоящее время есть единичные сообщения в зарубежных и российских изданиях о методике КЛЭМ, однако не установлена ее роль и место в диагностике эпителиальных образований желудка. Нет четких критериев и описательного протокола эндомикроскопических картин для различных типов эпителиальных образований СОЖ, не установлена информативность и точность данной методики. Не определены гендерные и возрастные группы с наибольшей частотой эпителиальных

образований желудка, нет разработанных алгоритмов диагностики и эндоскопического лечения ПЭО с применением КЛЭМ, NBI, Zoom. Перспективы развития и внедрения в практику методов диагностики и лечения с использованием NBI, Zoom, КЛЭМ могут значительно сократить время постановки окончательного диагноза, повысить информативность морфологического исследования, улучшить результаты эндоскопического лечения, что может иметь существенное социально-экономическое значение.

Всё вышеописанное определяет актуальность темы исследования, посвященного совершенствованию эндоскопической диагностики и лечения ПЭО слизистой оболочки желудка с использованием новых современных технологий.

### **Цель работы**

Целью настоящей работы является совершенствование диагностики и лечения поверхностных эпителиальных образований слизистой оболочки желудка с использованием NBI, Zoom, КЛЭМ.

### **Задачи исследования**

1. Оценить информативность современных методик (NBI, Zoom, КЛЭМ) по выявлению и верификации поверхностных эпителиальных образований слизистой оболочки желудка.

2. Провести сравнительную оценку результатов морфологического исследования с данными конфокальной лазерной эндомикроскопии. Разработать и сформулировать критерии КЛЭМ для различных типов эпителиальных образований желудка.

3. Изучить состояние слизистой оболочки желудка у больных с эпителиальными образованиями в зависимости от их морфологического строения, пола и возраста.

4. Оценить ближайшие и отдаленные результаты применения эндоскопических методов лечения у больных с поверхностными эпителиальными образованиями.

5. Разработать алгоритм диагностики и лечения пациентов с использованием современных комбинированных эндоскопических методик по выявлению и верификации ПЭО слизистой желудка.

### **Новизна исследования**

На основании результатов проведенной работы установлено, что применение сочетанных эндоскопических методик повышает информативность ЭГДС. В результате сравнительного анализа определена эффективность комбинированного метода диагностики, использующего NBI, Zoom и NBI, Zoom, КЛЭМ. Применение эндоскопических методов диагностики, дополненных NBI, Zoom позволяет более точно визуализировать поверхностные эпителиальные образования СОЖ и предполагать их морфологическую структуру на основании изменений ямочного и капиллярного рисунка. Применение комбинированных эндоскопических методик, дополненных NBI, Zoom, КЛЭМ дает возможность четко и точно в режиме реального времени определить клеточную структуру выявленных ПЭО.

Проведен сравнительный анализ результатов КЛЭМ с результатами морфологического исследования, доказана эффективность применения КЛЭМ для верификации эпителиальных образований СОЖ на доморфологическом этапе.

Установлено, что КЛЭМ-признаки совпадают с результатами морфологического исследования, полученного при горизонтальных срезах препарата. Впервые предложены критерии КЛЭМ и сформулирован описательный протокол для различных типов эпителиальных образований СОЖ.

Установлено, что наибольшая частота встречаемости эпителиальных образований СОЖ у лиц мужского пола старше 50 лет.

Исследованы результаты применения EMR- и ESD-методов лечения у пациентов с различными макроскопическими и морфологическими типами эпителиальных образований СОЖ. Установлена эффективность и безопасность этих методов лечения у пациентов различных (гендерной и возрастной) групп.

На основании результатов работы предложен алгоритм диагностики и лечения пациентов с различными типами эпителиальных образований СОЖ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическая значимость работы заключена в расширении диапазона методов выявления и верификации эпителиальных образований СОЖ, дополненных NBI, Zoom, КЛЭМ. Дано обоснование их роли и значимости при диагностической ЭГДС.

Впервые Российскому практическому здравоохранению для методики КЛЭМ предложены критерии определения различных типов ПЭО слизистой оболочки желудка. Путем сравнения критериев КЛЭМ с результатами морфологического исследования доказана их точность и информативность, определены целесообразность, показания и приоритетность КЛЭМ в диагностике и верификации эпителиальных образований. Применение методики КЛЭМ для изучения ПЭО не сопровождается повреждением слизистой оболочки и не ведет к изменениям в тканях. Данная методика легко переносится пациентами, не вызывает осложнений, позволяет сократить время постановки диагноза.

Определена целесообразность тщательной диагностики эпителиальных образований у пациентов мужского пола в возрасте старше 50 лет при наличии фоновых заболеваний (атрофический гастрит).

Доказана безопасность и эффективность использования эндоскопических методов лечения (EMR и ESD). Критериями выбора эндоскопического пособия является размер, макроскопический и морфологический тип образования и его локализация.

Разработанный описательный протокол для методики КЛЭМ и предложенный алгоритм диагностики и лечения поверхностных эпителиальных образований СОЖ с комбинированным применением технологий NBI, Zoom, КЛЭМ и эндоскопических хирургических методов лечения позволяет повысить эффективность метода.

### **Методология и методы исследования**

В ходе исследования был применен клиничко-диагностический комплекс, включающий сбор анамнеза, осмотр пациента, лабораторные и инструментальные (эзофагогастродуоденоскопия, дополненная NBI, Zoom, КЛЭМ, забором материала для последующего гистологического исследования с определением обсеменения СОЖ бактерией *Helicobacter Pylori* (HP), установления характера гастрита) методы

исследования. При лечении пациентов с ПЭО слизистой оболочки желудка эндоскопические методы выполнялись в соответствии с показаниями после получения информированного согласия.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Эндоскопическое исследование с применением дополнительных методов NBI, Zoom является скрининговым методом и позволяет определить визуальные признаки эпителиальных образований СОЖ с последующим исследованием морфологического субстрата.

2. КЛЭМ - прижизненная конфокальная лазерная эндомикроскопия с получением изображения флуоресцирующих тканей и клеток с высоким разрешением в режиме реального времени (*in vivo*) - обладает высокой чувствительностью, специфичностью и общей точностью. КЛЭМ позволяет оценить изменения в исследуемом участке СОЖ без повреждения или изменения тканей, а также существенно повышает точность прицельных биопсий.

Разработаны критерии КЛЭМ для эпителиальных образований желудка. Произведен сравнительный анализ результатов КЛЭМ с результатами морфологического исследования.

3. Поверхностные эпителиальные образования СОЖ имеют различную форму, диаметр, размеры и морфологическую структуру. Фокусы кишечной метаплазии, дисплазии и раннего РЖ чаще диагностируются у пациентов старше 50 лет. Выявлена связь между наличием атрофического гастрита и кишечной метаплазии, дисплазии и РЖ. Выявленные эпителиальные образования достоверно чаще локализовались в антральном отделе желудка у лиц мужского пола.

4. Эндоскопические методы лечения, включая EMR и ESD, являются высокоэффективными и безопасными методами лечения ПЭО желудка.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных результатов проведенного исследования подтверждена достаточным числом пациентов, обследованных с использованием современных инструментальных (ЭГДС дополненная NBI, Zoom и КЛЭМ), лабораторных и морфологических методов исследования с последующей статистической обработкой полученных данных. Полученные в ходе данной работы результаты не только согласуются с данными других авторов, но и отвечают современным представлениям о данной проблеме.

### **Внедрение результатов в практику**

Разработанный алгоритм диагностики у пациентов с подозрением на неопластические изменения СОЖ, критерии оценки изменений для метода КЛЭМ, эндоскопические методы лечения внедрены и используются в практике обследования, лечения и ведения больных ФГБУ «ЦКБ с Поликлиникой» УД Президента РФ, ГБУЗ «ГКБ №51 ДЗМ» г. Москвы. Материалы диссертации используются в учебном процессе и научных исследованиях кафедры хирургии с курсом эндоскопии, и кафедры терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ.

## **Апробация материалов диссертации**

Апробация материалов научной работы произведена на совместном заседании кафедры хирургии с курсом эндоскопии и кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО “ЦГМА” УД Президента РФ, протокол №79 от 29 августа 2016 года.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 — в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Отдельные материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании Московского эндоскопического общества (Москва, 26.12.12), на научно-практической конференции XIX Российской гастроэнтерологической недели (Москва, 2013), на Российской неделе здравоохранения (Москва, 2013), на XXXIX сессии «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам» (Москва, 2014), представлен стендовый доклад на научно-практической конференции ICCU (Версаль, 2013).

## **Личный вклад автора**

В процессе работы над диссертацией автором проанализирована современная литература по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи научной работы, разработан дизайн исследования. Автор лично проводил подбор больных, выполнял эзофагогастродуоденоскопию, дополненную режимами NBI, Zoom и КЛЭМ, производил забор биопсийного материала, ассистировал и выполнял эндоскопические операции. На основании полученных результатов автором проведены анализ и статистическая обработка данных, интерпретация полученного материала, подготовлены публикации по выполненной работе, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, разработаны практические рекомендации.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения и четырёх глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты эндоскопической, морфологической диагностики ПЭО, результаты эндоскопического лечения ПЭО слизистой оболочки), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающего 144 источника (из них 48 отечественных и 96 зарубежных). Работа иллюстрирована 36 таблицами, 33 рисунками и 1 схемой.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа проводилась на базе эндоскопического отделения ФГБУ “ЦКБ с поликлиникой” УД Президента РФ (главный врач Н.К. Витько) и кафедры хирургии с курсом эндоскопии ФГБУ ДПО “ЦГМА” УД Президента РФ (ректор Е.В. Есин), на базе ГБУЗ “ГКБ №51 ДЗМ” (главный врач В.А. Бражник). За период с сентября 2011 по февраль 2015 года после обследования была сформирована исследуемая группа, включавшая 278 человек, из которых 160 мужчин (58%) и 118 (42%) женщин. Возраст

больных колебался от 29 до 96 лет, средний возраст в группе составил  $69,89 \pm 13,38$ . Соотношение мужчин и женщин, принявших участие в исследовании, составило 1,36:1 соответственно.

Всем больным был проведен комплекс клинических, инструментальных (эзофагогастродуоденоскопия, дополненная NBI, Zoom, КЛЭМ, забор материала для последующего гистологического исследования с определением обсеменения СОЖ бактерией HP и определения типа гастрита) и лабораторных исследований. Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Данные клинического, биохимического анализов крови и общего анализа мочи в большинстве случаев специфических признаков, характерных для неопластических изменений слизистой желудка не содержали. Для эндоскопической диагностики использовалось оборудование фирмы "Olympus" (Япония): система Evis Exera II, видеопроцессор CV 180, источник света CVL 180 и система Evis Lucera, включающая видеопроцессор CV 260, а также гастроскопы GIF Q160Z, GIF FQ260Z, оснащенные функцией узкоспектрального режима освещения (NBI) и оптического увеличения (Zoom). Для создания оптимального фокусного расстояния и стабилизации изображения применялся прозрачный силиконовый дистальный колпачок (D-201-12402) фирмы "Olympus" (Япония). Для проведения КЛЭМ использовалась система Cellvizio "Mauna Kea Technologies" (Франция), зонды GastroFlex-UHD<sup>TM</sup>, программное обеспечение "Mauna Kea Technologies" Cellvizio Viewer 1.4.2 для получения и обработки конфокальных изображений.

У всех пациентов, включенных в исследование, ранее выполнялась ЭГДС, при которой были выявлены ПЭО слизистой оболочки желудка. Для уточняющей диагностики эти пациенты были направлены в эндоскопическое отделение ФГБУ "ЦКБ с поликлиникой" УД Президента РФ и на кафедру хирургии с курсом эндоскопии ФГБУ ДПО "ЦГМА" УД Президента РФ на базе ГБУЗ "ГКБ №51 ДЗМ". Пациентам, находящимся на стационарном лечении в ФГБУ "ЦКБ с поликлиникой" УД Президента РФ в различных отделениях при проведении скрининга ЭГДС и выявлении ПЭО рекомендовалось выполнение уточняющей диагностики в эндоскопическом отделении ФГБУ "ЦКБ с поликлиникой" УД Президента РФ.

Следующим этапом в зависимости от применяемого диагностического метода больные были разделены на две группы. В группе №1 выполнялась ЭГДС, дополненная режимом узкого спектра света (NBI) с оптическим увеличением (Zoom). В группе №2 выполнялась ЭГДС, дополненная режимом узкого спектра света (NBI), оптическим увеличением (Zoom) и конфокальной лазерной эндомикроскопией (КЛЭМ). Распределение пациентов в зависимости от применяемых методик представлено в табл. 1.

Таблица 1 – распределение пациентов в зависимости от применяемых методик

Группы	Наименование эндоскопической методики	Количество больных	Количество исследованных объектов
№1	ЭГДС с применением NBI и Zoom	150	176
№2	ЭГДС с применением NBI, Zoom и КЛЭМ	128	231
	Всего:	278	407

Таким образом в группе №1 у 150 пациентов было исследовано 176 ПЭО, а в группе №2 у 128 пациентов - 231 эпителиальное образование СОЖ.

Бессимптомное течение отмечено у 63% пациентов в первой исследуемой группе и у 60,5% пациентов во второй группе. Жалобы на боль в эпигастральной области отметили 10% пациентов первой группы и 13,3% пациентов второй группы. Жалобы на периодическую изжогу предъявляли 20% пациентов первой группы и 15,6% пациентов второй группы. Другие неспецифические жалобы в первой исследуемой группе отметили 7%, а во второй 11%.

Сопутствующие заболевания имелись у 97% пациентов. В обеих группах превалировали заболевания сердечно-сосудистой системы – ИБС (64,7% и 55,5%), гипертоническая болезнь (51,3% и 48,4%), а также атрофический гастрит (56,7% и 50,8%). Наиболее редкой патологией в исследуемых группах стал остеопороз, который встречался в 2% случаев группы №1 и 0,8% случаев группы №2. Заболевания щитовидной железы почти в два раза чаще отмечены у пациентов группы №1 (27,3%) по сравнению с пациентами группы №2 (16,4%).

Эндоскопическое лечение проведено 60 пациентам.

### **Статистическая обработка материала.**

При обработке статистических данных использовалось программное обеспечение Microsoft Excel 2011.

Для оценки диагностической значимости применявшихся эндоскопических методик использовался расчет диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС) и общей точности (ОТ), также вычислялась прогностическая ценность для положительного и отрицательного результата теста. Для описания данных использовались следующие статистические показатели: количество исследованных объектов (участков СОЖ) (n), доля (p, в процентах от общего количества), стандартная ошибка доли (s<sub>p</sub>). Определялся 95% доверительный интервал (ДИ).

Стандартная ошибка доли (s<sub>p</sub>) рассчитывалась по формуле:

$$s_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

Для расчета ДИ стандартную ошибку доли умножали на коэффициент, используя критические значения критерия Стьюдента при уровне значимости  $\alpha$  0,05.

Также для оценки достоверности различий качественных признаков применялся альтернативный двухсторонний анализ Фишера и хи-квадрат. Различия считали достоверными на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Оценка информативности современных комбинированных методов диагностики

Для решения поставленных задач было отобрано 278 пациентов с поверхностными эпителиальными образованиями слизистой оболочки желудка.

В первую группу было включено 150 человек, из них мужчин - 89, женщин - 61, у которых выявлено 176 поверхностных эпителиальных образований СОЖ. Средний возраст в группе составил  $69,72 \pm 13,98$  лет. Во второй группе было 128 больных, из них мужчин - 71, женщин - 57, у которых было выявлено и исследовано 231 эпителиальное образование СОЖ. Средний возраст составил  $70,09 \pm 12,69$  лет. Статистических значимых различий по полу и возрастному составу в сравниваемых группах не получено ( $p < 0,05$ ).

В зависимости от исследуемой группы применялись разные комбинированные эндоскопические методики. Правильность эндоскопических диагнозов подтверждалась результатами морфологического исследования прицельных биоптатов. Сравнение информативности комбинированных эндоскопических методик в определении отсутствия неопластических изменений представлено в табл.2.

*Таблица 2 – Сравнение результатов диагностической значимости эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режимах NBI и Zoom и NBI, Zoom и КЛЭМ в определении отсутствия фокусов неопластических изменений*

	Группа №1	Группа №2
Параметры	n=176	n=231
Истинно положительный результат (ИП), n ( $p \pm s_p$ )	7 ( $4,0 \pm 1,5$ %)	7 ( $3,0 \pm 1,1$ %)
Ложноположительный результат (ЛП), n ( $p \pm s_p$ )	2 ( $1,1 \pm 0,8$ %)	0
Ложноотрицательный результат (ЛО), n ( $p \pm s_p$ )	15 ( $8,5 \pm 2,1$ %)	9 ( $3,9 \pm 1,3$ %)
Истинно отрицательный результат (ИО), n ( $p \pm s_p$ )	152 ( $86,4 \pm 2,6$ %)	215 ( $93,1 \pm 1,7$ %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>		
Диагностическая чувствительность	31,8%	43,8%
Диагностическая специфичность	98,7%	100%
Прогностическая ценность положительного результата	77,8%	100%
Прогностическая ценность отрицательного результата	91,0%	96%
Общая точность теста	90,3%	96,1%

Сравнение информативности комбинированных эндоскопических методик в выявлении и верификации гиперпластических изменений СОЖ представлено в табл.3.

Таблица 3 – Сравнение результатов диагностической значимости эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режимах NBI и Zoot и NBI, Zoot и КЛЭМ в выявлении гиперпластических изменений СОЖ

	Группа №1	Группа №2
Параметры	n=176	n=231
Истинно положительный результат (ИП), n (p±s <sub>p</sub> )	5 (2,8±1,3 %)	15 (6,5±1,6 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n (p±s <sub>p</sub> )	0	0
Ложноотрицательный результат (ЛО), n (p±s <sub>p</sub> )	6 (3,4±1,4 %)	19 (8,2±1,8 %)
Истинно отрицательный результат (ИО), n (p±s <sub>p</sub> )	165 (93,8±1,8 %)	196 (85,3±2,3 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>		
Диагностическая чувствительность	45,5%	44,1%
Диагностическая специфичность	100%	100%
Прогностическая ценность положительного результата	100%	100%
Прогностическая ценность отрицательного результата	96,5%	91,2%
Общая точность теста	96,6%	91,8%

Анализ данных, что в группе №1 в 5 (2,8±1,3 %) случаях подтверждено наличие гиперпластических изменений СОЖ (ИП), ложноположительных результатов (ЛП) не было. В группе №2 ИП результат получен в 15 (6,5±1,6%) случаях, ложноположительных результатов не получено. Сравнение информативности эндоскопических методик в выявлении фокусов кишечной метаплазии представлено в табл.4.

Таблица 4 – Сравнение результатов диагностической значимости эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режимах NBI и Zoot и NBI, Zoot и КЛЭМ в выявлении фокусов кишечной метаплазии

	Группа №1	Группа №2
Параметры	n=176	n=231
Истинно положительный результат (ИП), n (p±s <sub>p</sub> )	98 (55,7±3,7 %)	103 (44,6±3,3 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n (p±s <sub>p</sub> )	11 (6,3±1,8 %)	2 (0,9±0,6 %)
Ложноотрицательный результат (ЛО), n (p±s <sub>p</sub> )	6 (3,4±1,4 %)	0
Истинно отрицательный результат (ИО), n (p±s <sub>p</sub> )	61 (34,7±3,6 %)	126 (54,5±3,3 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>		
Диагностическая чувствительность	94,2%	100%
Диагностическая специфичность	84,7%	98,4%
Прогностическая ценность положительного результата	89,9%	98,1%
Прогностическая ценность отрицательного результата	91,0%	100%
Общая точность теста	90,3%	99,1%

В группе №1 по результатам морфологического исследования биоптатов наличие кишечной метаплазии подтверждено в 98 (55,7±3,7 %) случаях (ИП). В 11 (6,3±1,8 %) случаях был ложноположительный результат (ЛП): в 1 случае выявлены фокусы диспластических изменений на фоне роста кишечной метаплазии, в 2 случаях

- гиперпластические изменения слизистой и в 8 случаях отсутствие неопластических изменений. В группе №2 ЛП результат имеется только в 2 (0,9±0,6%) случаях. ИП определен в 103 (44,6±3.3%) случаях.

Сравнение информативности эндоскопических методик в выявлении фокусов дисплазии представлено в табл.5.

Таблица 5 – Сравнение результатов диагностической значимости эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режимах NBI и Zoom и NBI, Zoom и КЛЭМ в выявлении фокусов дисплазии

	Группа №1	Группа №2
Параметры	n=176	n=231
Истинно положительный результат (ИП), n (p±sp)	36 (20,5±3,0 %)	41 (17,7±2,5 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n (p±sp)	17 (9,7±2,2 %)	17 (7,4±1,7 %)
Ложноотрицательный результат (ЛО), n (p±sp)	1 (0,6±0,6 %)	0
Истинно отрицательный результат (ИО), n (p±sp)	122 (69,3±3,5 %)	173 (74,9±2,9 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>		
Диагностическая чувствительность	97,3%	100%
Диагностическая специфичность	87,8%	91,1%
Прогностическая ценность положительного результата	67,9%	70,7%
Прогностическая ценность отрицательного результата	99,2%	100%
Общая точность теста	89,8%	92,6%

Применяемые в группе №1 эндоскопические методики не позволяли без морфологического исследования дифференцировать дисплазию и рак, поэтому результаты учитывались в сумме, в то время как в группе №2 методика позволила дифференцировать фокусы дисплазии и рака. В группе №1 по результатам морфологического исследования фокусы дисплазии или рака желудка были подтверждены в 36 (20,5±3,0%) случаях. Ложноположительный результат (ЛП) получен в 17 (9,7±2,2%) случаях; в 4 случаях при морфологическом исследовании были выявлены фокусы кишечной метаплазии; еще в 4 - гиперпластические изменения слизистой; в 9 случаях в исследуемых биоптатах неопластические изменения не выявлены. В группе №2 истинно положительный (ИП) результат получен в 41 (17,7±2,5 %) случае, ложноположительные результаты (ЛП) были получены в 17 (7,4±1,7%) случаях. При этом в 10 случаях подозревалось наличие фокусов дисплазии в полипах с эрозированной и воспалительно-измененной слизистой и в 7 случаях в участках углубления слизистой, которые впоследствии были верифицированы как гастрит с атрофией слизистой. Результат диагностической информативности комбинированной методики с применением NBI, Zoom и КЛЭМ в выявлении рака желудка представлены в табл. 6.

Таблица 6 - Результаты диагностической значимости эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режимах NBI, Zoom и КЛЭМ в выявлении фокусов рака

Параметры	n=231
Истинно положительный результат (ИП), n ( $p \pm s_p$ )	37 (16,0 $\pm$ 2,4 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n ( $p \pm s_p$ )	9 (3,9 $\pm$ 1,3 %)
Ложноотрицательный результат (ЛО), n ( $p \pm s_p$ )	0
Истинно отрицательный результат (ИО), n ( $p \pm s_p$ )	185 (74,9 $\pm$ 2,6 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	100%
Диагностическая специфичность	95,4%
Прогностическая ценность положительного результата	80,4%
Прогностическая ценность отрицательного результата	100%
Общая точность теста	96,1%

В группе №2 фокусы рака удалось подтвердить в 37 (16,0 $\pm$ 2,4 %) случаях (ИП). Ложноположительный результат получен в 9 (3,9 $\pm$ 1,3%) случаях. Следует отметить, что основную часть в ложноположительной диагностике составляли участки СОЖ с наличием язвенных дефектов и эрозивным процессом, сопровождающимся обильными наложениями фибрина.

Таким образом, в работе показано, что новый комбинированный метод диагностики с использованием режимов NBI, Zoom и КЛЭМ обладает более высокими диагностическими возможностями выявления и верификации фокусов клинически значимых неопластических изменений в участках СОЖ, чем комбинированные методы без использования КЛЭМ. Кроме того, новый комбинированный метод позволяет дифференцировать морфологический характер диспластических изменений и рак, их локализацию и точные границы в участке СОЖ, что в свою очередь значительно повышает результативность прицельных биопсий, а, возможно, в ближайшем будущем позволит совсем отказаться от них на этапе диагностики. В некоторых работах (Ahn J.Y. et al., 2011; Lu Z.S. et al., 2012; Агапов М.Ю., 2015) отмечено, что выполнение биопсий способствует формированию участков фиброза в подслизистом слое, которые в свою очередь осложняют выполнение малоинвазивных эндоскопических методов лечения ранних форм рака и диспластических изменений. Также новый комбинированный метод диагностики позволяет, не дожидаясь результатов морфологического исследования, начать подготовку пациента к оперативному вмешательству, что в свою очередь может сэкономить количество койко-дней, проведенных пациентом в стационаре.

#### **Сравнение результатов морфологического исследования с данными КЛЭМ и описание критериев для эпителиальных образований желудка**

В работе было проведено сравнение результатов морфологического исследования с результатами КЛЭМ (табл.7).

Таблица 7 - Сопоставление результатов КЛЭМ с результатами морфологического исследования биоптатов

КЛЭМ-диагноз	Морфологический диагноз					Всего:
	Нет неопластических изменений	Гиперпластический полип	Кишечная метаплазия	Дисплазия	Рак	
Нет неопластических изменений	7	-	-	-	-	7
Гиперпластический полип	-	15	-	-	-	15
Кишечная метаплазия	2	-	103	-	-	105
Аденома с дисплазией	7	10	-	41	-	58
Рак	-	9	-	-	37	46
Всего:	16	34	103	41	37	231

КЛЭМ-диагноз кишечной метаплазии подтвержден в 103 случаях. В 2 случаях при морфологическом исследовании определена картина гастрита с различной степенью обсемененности НР.

Наличие фокусов дисплазии различной степени в 41 случае было подтверждено морфологическим исследованием. В 10 случаях при морфологическом исследовании получена картина, характерная для гиперплазии или гиперпластических полипов. Биоптаты в этих случаях забирались из полипов с эрозированной поверхностью, что создавало на конфокальных изображениях картину, обладающую схожими признаками с неопластическими изменениями. В 7 случаях в результате морфологического исследования определен хронический гастрит с атрофией слизистой. Биоптаты забирались из участков углубления слизистой типа 0-Пс, где на конфокальных изображениях определялось изменение формы ямок, что было расценено как подозрение на диспластические изменения.

РЖ морфологически подтвержден в 37 случаях. В 9 случаях при морфологическом исследовании получена картина, соответствующая гиперплазии слизистой. В этих случаях биоптаты забирались из краев язвенных дефектов, а на конфокальных картинах вследствие выраженной воспалительной реакции и деструкции ткани изображения были схожи с характерными признаками РЖ, что осложнило трактовку конфокальной картины.

На основании сравнения КЛЭМ-картины с данными морфологического исследования, расчета результатов чувствительности, специфичности и общей точности метода КЛЭМ, описанных в тексте ранее (стр. 11-14), были разработаны и сформулированы основные признаки, характерные для неизменной слизистой, фокусов кишечной метаплазии, фокусов дисплазии различной степени тяжести и РЖ, включая перстневидноклеточный тип рака, которые следует отражать в описании КЛЭМ-изображений.

Критерии описания неизменной слизистой желудка (чувствительность, специфичность и общая точность 43,8%, 100%, 96,1%):

- поверхность выстлана однослойным призматическим эпителием с формированием признака “бульжной мостовой”. Ямки и валики четко дифференцируются, имеют правильную (в теле овальную, в антральном отделе вытянутую) форму, находятся примерно на равноудаленном расстоянии. В валиках могут определяться капилляры с кровотоком.

Критерии описания гиперпластических изменений слизистой желудка (чувствительность, специфичность и общая точность 44,1%, 100%, 91,8%):

- желудочные валики увеличиваются в размерах, поверхность их покрыта нормальным железистым эпителием с сохранением признака “бульжной мостовой”, за счет гиперплазии расстояние между желудочными ямками уменьшается. Просветы ямок вытягиваются, становятся щелевидными, однако контуры их ровные, в глубине валиков визуализируются флюоресцирующие капилляры с ровными контурами.

Критерии описания КЛЭМ-изображений кишечной метаплазии (чувствительность, специфичность и общая точность 100%, 98,4%, 99,1%):

- поверхностный рельеф СОЖ может приобретать ворсинчатую структуру с капиллярами в центре. Для кишечной метаплазии неполного типа характерно наличие бокаловидных клеток с сиалокислыми муцинами, определяющимися на конфокальных изображениях в виде темных точек крупного размера (больше, чем нормальные клетки).

Критерии описания дисплазии разной степени тяжести (чувствительность, специфичность и общая точность 100%, 91,8%, 92,6%):

- отмечается клеточный полиморфизм. Поверхность валиков становится неоднородной, могут определяться группы атипичных клеток, утрачивается признак “бульжной мостовой”, контуры желудочных ямок приобретают зазубренный вид, форма и размер становятся неоднородными, однако структура организации слизистой сохраняется.

Для рака желудка характерно (чувствительность, специфичность и общая точность 100%, 95,4%, 96,1%):

- Утрата структуры рельефа слизистой; недифференцированность ямок и валиков с наличием большого количества полиморфных атипичных клеток свидетельствует об опухоли желудка. Чем сильнее выражены эти признаки, тем ниже степень её дифференцировки. Наличие темных крупных клеток с большим содержанием муцина в цитоплазме характерно для перстневидноклеточного рака.

Таким образом, разработанные критерии КЛЭМ сопоставимы с результатами морфологического исследования и могут быть использованы для верификации эпителиальных образований СОЖ.

### **Особенности ПЭО в зависимости от их морфологического строения, пола и возраста**

В соответствии с поставленными задачами выявлена частота поверхностных эпителиальных образований, встречающихся в различных возрастных интервалах (табл. 8).

Таблица 8 - Распределение всех исследованных участков СОЖ в соответствии с возрастными интервалами (n=407; 100%)

Возрастной интервал	Нет неопласт. измен.		Гиперплазия		Кишечная метаплазия		Дисплазия		Ранний рак		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	n	%
До 30 лет	1	0,2	0	-	3	0,7	0	-	0	-	4	0,9
31 - 40 лет	1	0,2	1	0,2	8	2,0	1	0,2	2	0,5	13	3,1
41 - 50 лет	1	0,2	1	0,2	8	2,0	1	0,2	2	0,5	13	3,1
51 - 60 лет	5	1,2	3	0,7	29	7,1	6	1,5	3	0,7	46	11,2
61 - 70 лет	10	2,5	16	3,9	42** *	10,3	13**	3,2	11*	2,7	92	22,6
71 - 80 лет	9	2,2	17	4,2	72** *	17,7	23**	5,7	24*	5,9	<b>145</b>	<b>35,6</b>
81 - 90 лет	13	3,2	7	1,7	43	10,6	12	2,9	17	4,2	92	22,6
91 - 100 лет	0	-	0	-	2	0,5	0	-	0	-	2	0,5
Итого:	40	9,8	45	11,1	207	50,9	56	13,8	59	14,5	407	100

\* - выявление раннего рака желудка в возрастной группе 71-80 лет достоверно чаще, чем в возрастном интервале 61-70 лет, ( $p < 0,05$ ).

\*\* - выявление фокусов дисплазии в возрастной группе 71-80 лет достоверно чаще, чем в возрастном интервале 61-70 лет, ( $p < 0,05$ ).

\*\*\* - выявление участков кишечной метаплазии в возрастной группе 71-80 лет достоверно чаще, чем в возрастном интервале 61-70 лет, ( $p < 0,05$ ).

Наибольшее количество исследованных эпителиальных образований СОЖ 145 (35,6%) выявлено у пациентов в возрастном интервале 71-80 лет. Чаще всего в этом возрасте встречались эпителиальные образования и участки СОЖ, содержащие фокусы кишечной метаплазии - 72 (17,7%) и примерно с одинаковой частотой фокусы раннего РЖ - 24 (5,9%) и дисплазии 23 - (5,7%), гиперпластические изменения были зафиксированы в 12 образованиях (2,9%). Фокусы кишечной метаплазии выявлены в возрастной группе до 30 лет и далее частота их встречаемости планомерно возрастала, достигая максимума (17,7%) в возрастном интервале 71-80 лет, что достоверно чаще, чем в других возрастных интервалах, ( $p < 0,05$ ). В возрастном интервале пациентов 31-50 лет выявлены 2 (0,4%) случая дисплазии и 4 (1,0%) случая раннего РЖ. Максимальная частота фокусов дисплазии и РЖ - 23 (5,7%) и 24 (5,9%) - зафиксирована в возрастной группе 71-80 лет. На возрастной интервал с 51 года и до 90 лет приходится наибольшее количество эпителиальных образований СОЖ, содержащих фокусы дисплазии 54 (13,3%) и раннего рака 55 (13,5%) и кишечной метаплазии 186 (45,7%).

Таким образом, пациенты старше 50 лет нуждаются в более тщательном эндоскопическом обследовании с применением дополнительных методов в связи с высокой вероятностью наличия поверхностных эпителиальных образований.

Для определения фонового состояния СОЖ у пациентов с эпителиальными образованиями определялась наличие атрофии слизистой оболочки и обсеменение бактериями НР. Основываясь на данных амбулаторной карты или собственных результатах проведенных тестов, у всех 278 пациентов исследуемой группы

устанавливали наличие НР в желудке. НР обнаружен у 98 (35,3%) пациентов, и при этом у них выявлено 124 эпителиальных образования. Результаты сочетания НР и ПЭО слизистой желудка у пациентов представлены в табл.9.

Таблица 9 - Наличие или отсутствие эпителиальных образований слизистой желудка в зависимости от инфекции НР (n=278; 100%)

Факторный признак/ результативный признак	Кишечная метаплазия Есть		Кишечной метаплазии Нет		Дисплазия Есть		Дисплазии Нет		Рак Есть		Рака Нет		Всего:	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	n	%
Есть НР	78*	28,1	20*	7,2	20**	7,2	78**	28	26***	9,4	72***	25,9	98	35,3
Нет НР	129	46,4	51	18,3	36	12,9	144	51,8	33	11,9	147	52,9	180	64,7
Всего:	207	74,5	71	25,5	56	20,1	222	79,8	59	21,3	219	78,8	278	100

\* - отсутствие статистически значимой связи между наличием инфекции *Helicobacter Pylori* и фокусами кишечной метаплазии в желудке ( $p>0,05$ ).

\*\* - отсутствие статистически значимой связи между наличием инфекции *Helicobacter Pylori* и фокусами дисплазии в желудке ( $p>0,05$ ).

\*\*\* - отсутствие статистически значимой связи между наличием инфекции *Helicobacter Pylori* и фокусами раннего рака в желудке ( $p>0,05$ ).

У 98 (35,3%) пациентов из 278 (100%) установлено наличие инфекции НР. Сочетание участков кишечной метаплазии и инфекции НР установлено у 78 (28,1%) пациентов, наличие НР при отсутствии участков метаплазии отмечено у 20 (7,2%) пациентов. В результате проведенного анализа получено отсутствие статистически значимой связи между наличием инфекции НР и фокусами кишечной метаплазии в желудке ( $p>0,05$ ). Сочетание участков СОЖ, содержащих фокусы дисплазии разной степени выраженности и НР, установлено у 20 (7,2%) пациентов, наличие НР инфекции при отсутствии участков, содержащих фокусы дисплазии, отмечено у 78 (28,0%) пациентов. Наличие участков СОЖ, содержащих фокусы дисплазии при отсутствии НР-инфекции, выявлено у 36 (12,9%) пациентов, а отсутствие дисплазии и инфекции НР зафиксировано у 144 (51,8%) пациентов. Результаты статистического анализа показали отсутствие статистически значимой связи между наличием инфекции НР и фокусами дисплазии в желудке ( $p>0,05$ ). Сочетание инфекции НР и участков СОЖ, содержащих фокусы рака установлено у 26 (9,4%) пациентов, наличие НР-инфекции при отсутствии участков, содержащих фокусы рака, зафиксировано у 72 (25,9%) пациентов. Наличие участков СОЖ, содержащих фокусы рака при отсутствии НР-инфекции, отмечено у 33 (11,9%) пациентов, а отсутствие участков, содержащих фокусы рака и инфекции НР, зафиксировано у 147 (52,9%) пациентов. Результаты анализа показали отсутствие статистически значимой связи между наличием инфекции НР и фокусами рака желудка ( $p>0,05$ ). Результаты сочетания у пациентов ПЭО и атрофического гастрита представлено в табл.10.

Таблица 10 - Наличие или отсутствие эпителиальных образований слизистой желудка в зависимости от АГ (n=278; 100%)

Факторный признак/ результативный признак	Кишечная метаплазия Есть		Кишечной метаплазии и Нет		Дисплазия Есть		Дисплазии Нет		Рак Есть		Рака Нет		Всего:	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	n	%
Есть атрофия слизистой.	128 *	46,0	32 *	11,5	39 **	14,0	121 **	43,5	41 ***	14,7	119 ***	42,8	160	57,5
Нет атрофии слизистой.	79	28,5	39	14,0	17	6,2	101	36,3	18	6,5	100	36,0	118	42,5
Всего:	207	74,5	71	25,5	56	20,2	222	79,8	59	21,2	219	78,8	278	100

\*- наличие статистически значимой связи между наличием атрофического гастрита и фокусами кишечной метаплазии в желудке ( $p < 0,05$ ).

\*\* - наличие статистически значимой связи между наличием атрофии СОЖ и фокусами дисплазии в желудке ( $p < 0,05$ ).

\*\*\* - наличие статистически значимой связи между наличием атрофического гастрита и фокусами рака в желудке ( $p < 0,05$ ).

Атрофический гастрит выявлен у 160 (57,5%) пациентов. Сочетание фокусов кишечной метаплазии и АГ отмечено у 128 (46,0%) пациентов, а у 32 (11,5%) пациентов наличие кишечной метаплазии не сопровождалось АГ. Наличие участков кишечной метаплазии при отсутствии атрофии СОЖ было определено у 79 (28,5%) пациентов, в то время как отсутствие АГ и участков кишечной метаплазии зафиксировано у 39 (14,0%) пациентов. При анализе данных определена статистически значимая связь между наличием АГ и фокусами кишечной метаплазии в желудке ( $p < 0,05$ ). Сочетание участков дисплазии и атрофии СОЖ имелось у 39 (14,0%) пациентов, а у 121 (43,5%) пациента наличие атрофического гастрита не сопровождалось наличием участков, содержащих фокусы дисплазии. Наличие участков дисплазии при отсутствии АГ было определено у 17 (6,2%) пациентов, отсутствие АГ и участков, содержащих фокусы дисплазии, было отмечено у 101 (36,3%) пациента. При анализе данных определена статистически значимая связь между наличием атрофии СОЖ и фокусами дисплазии в желудке ( $p < 0,05$ ). Сочетание участков СОЖ с фокусами раннего РЖ и АГ отмечено у 41 (14,7%) пациента, а у 119 (42,8%) пациентов наличие АГ не сопровождалось наличием участков, содержащих фокусы раннего рака. Наличие участков раннего РЖ при отсутствии АГ было определено у 18 (6,5%) пациентов, отсутствие атрофического гастрита и раннего рака зафиксировано у 100 (36,0%) пациентов. При анализе данных определена статистически значимая связь между наличием АГ и фокусами рака в желудке ( $p < 0,05$ ). Также в исследовании была определена связь между наличием НР и атрофическим гастритом (табл.11).

Таблица 11 - Наличие или отсутствие АГ в зависимости от НР (n=278; 100%)

Факторный признак/ результативный признак	Есть атрофический гастрит		Нет атрофического гастрита		Сумма:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
Есть НР.	68*	24,5	30*	10,8	98	35,3
Нет НР.	92	33,1	88	31,7	180	64,7
Всего:	160	57,6	118	42,4	278	100

\*- наличие статистически значимой связи между наличием АГ и инфекции *Helicobacter Pylori* ( $p < 0,05$ ).

Наличие АГ и положительный тест на НР зафиксированы у 68 (24,5%) пациентов, положительный тест на НР и отсутствие АГ отмечены у 30 (10,8%) пациентов. Отрицательный тест на НР при наличии АГ выявлен у 92 (33,1%) пациентов, отсутствие очагов дисплазии и отрицательный тест на НР - у 88 (31,7%) пациентов. При анализе данных отмечена статистически достоверная связь ( $p < 0,05$ ) между наличием АГ и инфекции НР.

Таким образом, наличие АГ как фонового состояния выявлено у 160 (57,5%) пациентов из 278 (100,0%), включенных в исследование. Кроме того, в результате статистического анализа данных факторных и результативных признаков была установлена статистическая связь между атрофическим гастритом и наличием неопластических изменений СОЖ, таких как кишечная метаплазия, фокусы дисплазии и раннего рака ( $p < 0,05$ ). При этом связи между неопластическими изменениями (кишечной метаплазии, фокусов дисплазии и раннего рака) и наличием НР не выявлено, ( $p > 0,05$ ). Но несмотря на отсутствие прямой взаимосвязи между НР инфекцией и неопластическими изменениями СОЖ, присутствие НР может опосредованно, через поддержание хронического воспаления, влиять на процесс канцерогенеза. Поэтому мы проанализировали взаимосвязь выявленного нами АГ с наличием НР и определили статистически достоверную связь ( $p < 0,05$ ) между наличием АГ и инфекцией НР.

### Результаты эндоскопического лечения

За время выполнения работы в группу пациентов, получивших эндоскопическое лечение, было включено 60 человек, мужчин – 30 (средний возраст  $72 \pm 10,1$ ), женщин – 30 (средний возраст  $70 \pm 11,7$ ). Всего у этих пациентов удалено 74 ПЭО. Средний размер удалённого эпителиального образования у мужчин составил  $16,3 \pm 10,9$  мм, у женщин средний размер удалённого образования составил  $15,7 \pm 12,7$  мм.

Для эндоскопического лечения поверхностных эпителиальных образований желудка применялся ряд методик. Традиционная полипэктомия применялась у пациентов с образованиями типа 0-Ip. Для образований типа 0-Is, 0-IIa применялась эндоскопическая полипэктомия, дополненная предварительным созданием гидравлической подушки в подслизистом слое. Эндоскопические методы применялись для удаления гиперпластических полипов размером более 2 см, а также полипов, локализующихся в антральном отделе и подвергающихся постоянной травматизации.

Для образований типов 0-Is, 0-IIa, 0-IIb, 0-IIc, 0-IIa+0-IIc, имеющих эндоскопические признаки малигнизации либо подтвержденные морфологическим исследованием фокусы дисплазии или рака, применялись методы резекции слизистой с использованием дистального колпачка или резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое. Метод резекции слизистой с применением дистального колпачка использовался при размерах эпителиального образования менее 1 см. При размерах поверхностных эпителиальных образований более 1 см применялась резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое.

Таблица 12 – Количество, размер и время затраченное на удаление ПЭО в зависимости от типа операции

Тип операции	N	Ср. размер, Мм	Ср. время, в мин	Удалено единым блоком		Осложнения		Рецидив	
				Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
EMR	13	10,5±2,5	56±29,3	11	84,6	2	15,3	1	5,3
ESD	19	13,8±3,8	132,6±51,2	16	84,2	3	15,8	0	0
Полипэктомия	21	19,3±16,4	21,9±14,6	19	90,5	3	14,2	2	9,5
Полипэктомия с инъекцией	21	19,8±10,4	29,0±12,8	21	100	1	4,8	1	4,8

Из анализа данных табл. 12 следует, что методом EMR удалено 13 ПЭО, средний размер составил 10,5±2,5 мм, среднее время операции составило 55,6±29,3 мин. Единым блоком удалено 11 (84,6%) эпителиальных образований, 2 (15,4%) удалено несколькими фрагментами, их гистологическое строение соответствовало тубулярной аденоме с фокусами дисплазии 1-2 ст. Осложнения зафиксированы в 2 (15,3%) случаях и проявлялись кровотечением умеренной интенсивности из сосудов дна дефекта после удаления образования, были устранены эндоскопически. Рецидив зарегистрирован нами в 1 (5,3%) случае через 3 месяца после удаления образования. Гистологическая структура образования соответствовала низкодифференцированной аденокарциноме с клетками перстневидноклеточного рака, края резекции не имели признаков опухолевого роста, размер не превышал 1,0 см, а макроскопический тип 0-Is.

Методом ESD удалено 19 образований, средний размер которых составил 13,8±3,8 мм, среднее время операции составило 132,6±51,2 мин. Единым блоком удалено 16 (84,2%) образований, фрагментами удалено 3 (5,8%). Осложнения зафиксированы в 3 (15,8%) случаях: в 2 (10,5%) случаях - кровотечение умеренной интенсивности, в 1 (5,3%) случае была перфорация стенки желудка. Все осложнения устранены эндоскопическими методами. Рецидивов образований после выполнения резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое не было.

Методом традиционной полипэктомии удалено 21 образование, средний размер которого составил 19,3±16,4 мм, средняя продолжительность операции 21,9±14,6 мин. Единым блоком образование удалено в 19 (90,5%) случаях, в 2 (9,5%) случаях образования удалены фрагментами ввиду большого размера. Осложнения зарегистрированы в 3 (15,8%) случаях в виде кровотечения умеренной интенсивности: в 2 случаях при удалении по фрагментам крупных полипов и в одном случае из сосуда ножки полипа. Все осложнения устранены эндоскопическими методами. Рецидивы

отмечены в 2 (9,5%) случаях после выполнения стандартной полипэктомии и морфологически соответствовали гиперпластическим изменениям.

Методом полипэктомии с предварительной инъекцией раствора в подслизистый слой удалено 21 образование единым блоком, средний размер составил  $19,8 \pm 10,4$  мм, средняя продолжительность операции  $29,0 \pm 12,8$  мин. Осложнение зафиксировано при удалении 1 (4,8%) образования – кровотечение умеренной интенсивности, которое устранено эндоскопическими методами. Рецидив образования зарегистрирован в 1 (4,8%) случае, морфологическая структура которого соответствовала гиперпластическому типу.

Таблица 13 – Соотношение морфологической структуры эпителиального образования и метода удаления

Тип операции/морфологическая строение	Колпачковая резекция		Диссекция		Полип-эктомия		Полип-эктомия с инъекцией	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	n	%
Гиперпластический полип	3	23,1	0	0	17	81,0	16	76,2
Тубулярная аденома с фокусом дисплазии 1-2 ст.	4	30,8	4	21,1	2	9,5	3	14,3
Тубулярная аденома с фокусом дисплазии 3 ст.	1	7,7	2	10,5	0	0	0	0
Высокодифференцированная аденокарцинома	4	30,8	12	63,2	1	4,8	2	9,5
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	0	0	1	5,3	1	4,8	0	0
Низкодифференцированная аденокарцинома	1	7,7	0	0	0	0	0	0
Всего:	13	100	19	100	21	100	21	100

В результате анализа данных, представленных в табл. 13, отмечено, что метод EMR в равной степени (30,8%) применялся для удаления как тубулярных аденом с фокусами дисплазии 1-2 степени, так и образований, содержащих фокусы высокодифференцированной аденокарциномы, в 23,1% - для удаления гиперпластических полипов и в равном количестве случаев (7,7%) - для удаления образований с фокусами дисплазии 3 степени и низкодифференцированного рака.

Метод ESD был применен для удаления 19 образований. Наибольшее количество образований (63,2%), удаленных данным методом, имело морфологическую структуру высокодифференцированной аденокарциномы, 21,1% - соответствовал тубулярной аденоме с фокусами дисплазии 1-2 степени. Несколько меньше удаленных образований (10,5%) соответствовали эпителиальным изменениям с дисплазией 3 степени, а 5,3% образований содержали фокусы умеренно дифференцированной аденокарциномы.

Методом эндоскопической полипэктомии удалено 21 эпителиальное образование. Наибольшее количество (81,0%) из удаленных образований имело

морфологическую структуру гиперпластического полипа, 9,5% имело структуру тубулярной аденомы с фокусами дисплазии 1-2 степени и по 4,8% приходилось на образования, содержащие фокусы умеренно и высокодифференцированной аденокарциномы.

Методом полипэктомии с инъекцией раствора в подслизистый слой удалено 21 образование. Наибольшее количество удаленных образований (76,2%) соответствовало гиперпластическому полипу, 14,3% имели морфологическое строение тубулярной аденомы с фокусами дисплазии 1-2 степени и 9,5% соответствовали высокодифференцированной аденокарциноме.

Результаты оценки эффективности эндоскопических методов лечения эпителиальных образований СОЖ представлены в табл. 14.

*Таблица 14 – Результаты оценки эффективности эндоскопических методов лечения различных морфологических типов эпителиальных образований СОЖ*

Морфологическая структура эпителиальных образований	Удалено образований		Рецидив	
	Абс.	%	Абс.	%
Гиперпластический полип	13	81,3	3	18,7
Аденома с дисплазией различной ст.	16	100	-	-
Рак желудка	21	95,5	1	4,5

Рецидивы были зафиксированы в ближайшем послеоперационном периоде: в одном случае рецидив низкодифференцированной опухоли возник через 3 месяца после операции, рецидив удаленных гиперпластических полипов отмечен в 1 случае через 3 месяца, в 2 случаях через 6 месяцев. Отдаленные результаты у 28 пациентов прослежены на протяжении 1,5 лет. Рецидива эпителиальных образований не отмечено.

Таким образом, эндоскопические методы лечения обладают высокой эффективностью в лечении аденом с различной степенью дисплазии (100%) и раннего рака желудка (95,5%).

### **Алгоритм обследования больных с использованием конфокальной лазерной эндомикроскопии**

В соответствии с поставленными задачами разработан алгоритм обследования пациентов с поверхностными эпителиальными образованиями (рис.1).

Анализ результатов диагностики эпителиальных образований желудка показал, что наиболее эффективным является комбинированный эндоскопический метод с использованием NBI, Zoom, КЛЭМ, позволяющий определить изменения *in vivo*. Учитывая наши данные о том, что эпителиальные образования, в том числе РРЖ, начинают определяться у лиц после 50 лет и старше, отмечено, что именно этот возраст является показанием к проведению скрининговой ЭГДС. При выявлении эпителиальных образований желудка следует выполнить расширенное эндоскопическое исследование с использованием NBI и Zoom, оценивая макроскопическую характеристику неоплазии, ее поверхностный рельеф и капиллярный рисунок (классификация VS, предложенная К. Yao). После чего следует выполнить биопсию или КЛЭМ для окончательной верификации структуры клеток

эпителиального образования. Далее в зависимости от морфологического строения эпителиального образования, его размеров, локализации, глубины распространения в стенку органа необходимо решить вопрос о лечебной тактике: эндоскопической (EMR или ESD, полипэктомия) или хирургической (резекция, гастрэктомия).

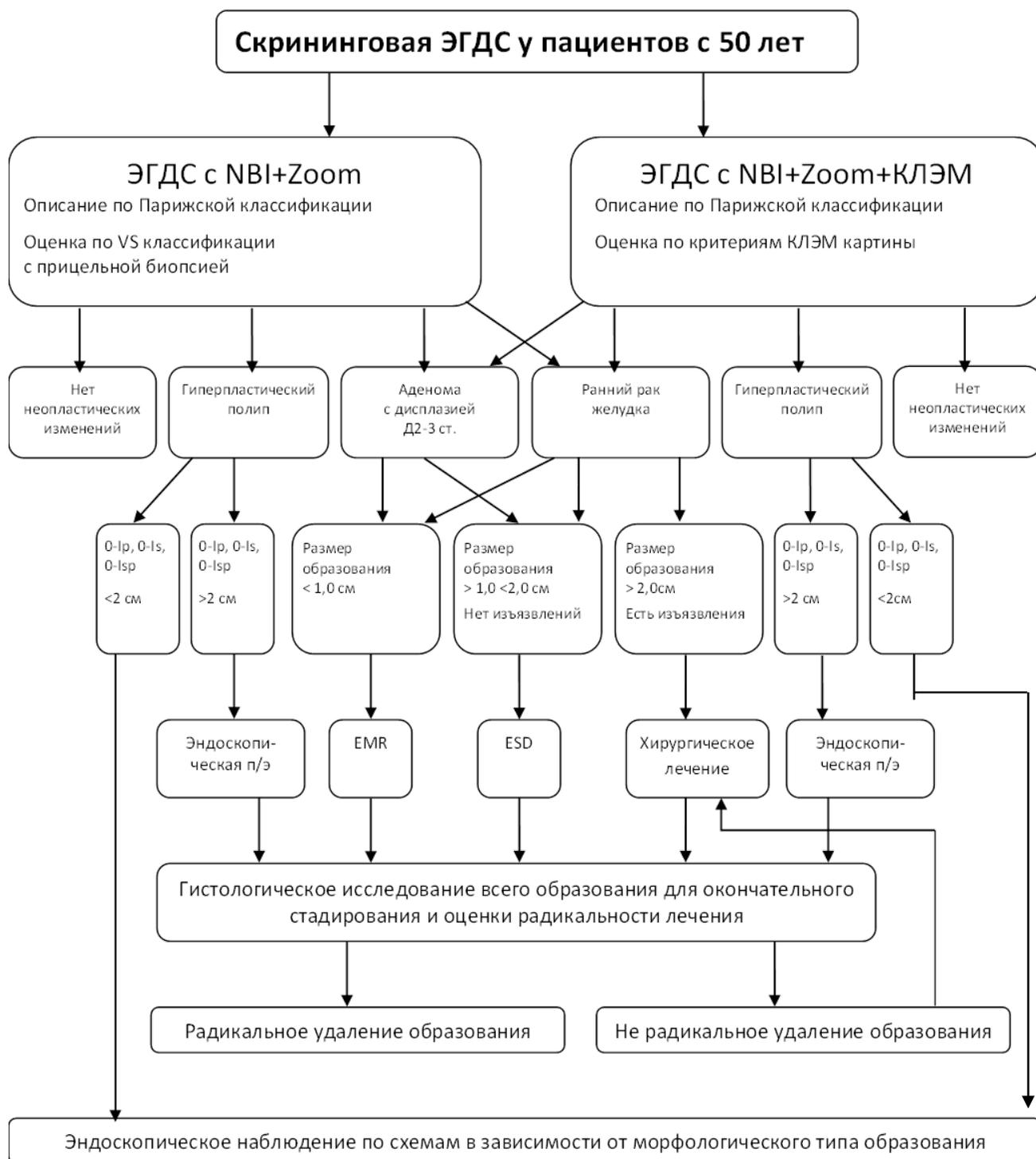


Рисунок 1 - Алгоритм обследования больных с использованием комбинированных эндоскопических методик.

## ВЫВОДЫ

1. Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность комбинированного метода (NBI и Zoom) в верификации гиперпластических полипов составили: 45,5%, 100% и 96,6%; для кишечной метаплазии – 94,2%, 84,7% и 90,3%, для дисплазии/рака - 97,3%, 87,8%, 89,8% соответственно.

2. Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность комбинированного метода (NBI, Zoom и КЛЭМ) составили: для гиперпластических полипов СОЖ - 44,1%, 100%, 92,8%, соответственно; для кишечной метаплазии СОЖ - 100%, 98,4%, 99,1%; дисплазии эпителия - 100%, 91,1%, 92,6%; рака желудка - 100%, 95,4%, 96,1% соответственно.

3. Среди пациентов с эпителиальными образованиями желудка наибольший удельный вес составили пациенты с кишечной метаплазией (50,9%), больные РЖ (14,5%), больные с наличием дисплазии (13,8%). Наиболее часто эпителиальные образования СОЖ локализовались в антральном отделе (71,5%). Достоверно чаще эпителиальные образования СОЖ диагностировались в возрасте от 71 до 80 лет ( $p < 0,05$ ). Эпителиальные образования СОЖ чаще наблюдались у мужчин ( $p < 0,05$ ). Определена достоверная связь ( $p < 0,05$ ) между наличием атрофического гастрита и эпителиальных образований СОЖ. Прямой связи между *Helicobacter Pylori* и наличием эпителиальных образований СОЖ не установлено, ( $p > 0,05$ ), установлена связь между атрофическим гастритом и наличием *Helicobacter Pylori* ( $p < 0,05$ ).

4. Эффективность лечения эндоскопическими методами раннего рака желудка составила 95,5%. Рецидив опухоли возник у 4,5% пациентов. Эффективность лечения эндоскопическими методами эпителиальных образований с различной степенью дисплазии составила 100%.

## Практические рекомендации

1. Скрининг ЭГДС следует выполнять пациентам старше 50 лет с целью выявления поверхностных эпителиальных образований слизистой желудка, так как скрининг населения для профилактики рака желудка социально и экономически обоснован и необходим.

2. При проведении ЭГДС в специализированных учреждениях все выявленные эпителиальные образования СОЖ должны быть осмотрены с применением дополнительных уточняющих эндоскопических методик (NBI, Zoom).

3. Для повышения диагностической эффективности КЛЭМ необходимо проводить всем пациентам, у которых при ЭГДС выявлены эпителиальные образования СОЖ.

4. С целью повышения качества КЛЭМ-изображения и уменьшения артефактов исследование следует выполнять под седацией.

5. При выявлении эпителиальных образований слизистой оболочки желудка и отсутствии в клинике КЛЭМ независимо от размера образования должна выполняться биопсия.

6. Более тщательному обследованию необходимо подвергать пациентов, имеющих фоновые изменения СОЖ (атрофический гастрит) с прецизионным осмотром антрального отдела желудка, особенно лиц мужского пола.

7. При наличии атрофического гастрита и поверхностных эпителиальных образований СОЖ необходимо выполнить биопсию, чтобы определить НР для проведения эрадикационной терапии.

8. Метод эндоскопической резекции слизистой с использованием дистального колпачка и эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое следует применять у пациентов с эпителиальными образованиями слизистой оболочки желудка различного макроскопического и морфологического типа. Противопоказаниями к вмешательству могут быть стандартные противопоказания к эндоскопическому исследованию.

9. Для удаления эпителиальных образований макроскопического типа 0-1r и 0-1s следует применять методику традиционной полипэктомии и методику полипэктомии, дополненной инъекцией раствора в подслизистый слой. Метод эндоскопической резекции слизистой с применением дистального колпачка следует применять для удаления эпителиальных образований размером до 1 см. Метод ESD следует использовать для удаления образований размером более 1 см.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

КЛЭМ - новая методика, которая находится в стадии наработки критериев различных патологических состояний ЖКТ. Следует внедрять данную методику в крупных ЛПУ нашей страны, так как она позволяет отказаться от традиционной биопсии, тем самым улучшив результаты эндоскопического лечения.

Следует продолжить работу по разработке эндомикроскопических критериев различной степени дисплазии и раков желудка, что позволит более эффективно определять эндоскопическую методику лечения образований.

Необходимо продолжить разработку показаний и противопоказаний к выполнению КЛЭМ, изучить осложнения, которые могут возникнуть при выполнении данного метода исследования.

## **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Завьялов М.О.**, Шулешова А.Г., Ульянов Д.Н. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в комплексной диагностике неоплазий желудка, первые результаты. // сборник материалов конференции “Актуальные вопросы эндоскопии. Эндоскопия в диагностике и лечении заболеваний панкреато-билиарной зоны и кишечника” – 2013г – сс. 270-271.
2. **Завьялов М.О.**, Шулешова А.Г., Ульянов Д.Н. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в алгоритме комплексной диагностики неоплазий желудка // материалы конференции “XXXIX сессия Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам” – 2013г – сс. 153-154.
3. **Завьялов М.О.**, Шулешова А.Г., Ульянов Д.Н. Диагностика неоплазий желудка с использованием конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭ) // РЖГГК. - 2013. - Т.23. - №5. - С.104
4. Чекмазов И.А., **Завьялов М.О.**, Шулешова А.Г., Канарейцева Т.Д., Ульянов Д.Н. Комплексная диагностика неоплазий слизистой желудка с использованием конфокальной лазерной эндомикроскопии // материалы конференции “40-я научная сессия Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии” – 2014г – с.182.
5. **Завьялов М.О.**, Шулешова А.Г., Канарейцева Т.Д., Ульянов Д.Н. Эндоскопические методы диагностики неоплазий желудка с использованием конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭ) // РЖГГК. - 2014. - Т.24. - №5. - С.12.

6. Брехов Е.И., Шулешова А.Г., Репин И.Г., **Завьялов М.О.** Ранняя диагностика неоплазий желудка с использованием метода конфокальной лазерной эндомикроскопии // Материалы конференции XVII съезда РОЭХ. - М., 2014. - С. 86-87.
7. Брехов Е.И., Шулешова А.Г., Репин И.Г., **Завьялов М.О.** Возможность использования метода конфокальной лазерной эндомикроскопии для определения объема оперативного вмешательства при желудочных кровотечениях/Вестник экспериментальной и клинической хирургии – приложение 1, 2014г – сс 18-19.
8. Шулешова А.Г., Брехов Е.И., **Завьялов М.О.** Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике неоплазий желудка // Эндоскопическая хирургия. — 2014. — №5. — С. 24-30.
9. Шулешова А.Г., **Завьялов М.О.**, Канарейцева Т.Д., Ульянов Д.Н. Комбинированные эндоскопические методы диагностики с использованием зондовой конфокальной эндомикроскопии в выявлении неоплазий желудка // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2014. — №8. — С. 9-15
10. Шулешова А.Г., **Завьялов М.О.**, Потехина Е.В., Калинин В.В., Репин И.Г., Ульянов Д.Н., Данилов Д.В., Фомичева Н.В.. Диагностика очаговых образований с применением сочетанных уточняющих методик (узкоспектральной, увеличительной и конфокальной лазерной эндомикроскопии) // Лазерная медицина – 2016 - Т.20, №4 – С. 47-52.
11. Шулешова А.Г., **Завьялов М.О.**, Канарейцева Т.Д., Ульянов Д.Н., Потехина Е.В., Калинин В.В., Репин И.Г., Данилов Д.В., Фомичева Н.В. Современные эндоскопические уточняющие методики в диагностике эпителиальных образований слизистой желудка // Доказательная гастроэнтерология. - 2016. - Т. 5.- № 3. С. 23-30.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Атрофический гастрит
ИП	Истинно положительный результат
ДИ	Доверительный интервал
ДС	Диагностическая специфичность
ДЧ	Диагностическая чувствительность
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
КЛЭМ	Конфокальная лазерная эндомикроскопия
ЛП	Ложноположительный результат
ОТ	Общая точность
ПЭО	Поверхностные эпителиальные образования
РЖ	Рак желудка
СОЖ	Слизистая оболочка желудка
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
EMR	Эндоскопическая резекция слизистой
ESD	Эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое
НР	Helicobacter Pylori
NBI	Narrow Band Image (режим узкого спектра света)
Zoom	Режим оптического увеличения