

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного  
профессионального образования  
«Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента Российской Федерации

*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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

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

**Москва–2017**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>5</b>
<b>Глава 1. Диагностика и лечение эпителиальных образований слизистой оболочки желудка (обзор литературы)</b> .....	<b>13</b>
1.1 Современное состояние эндоскопической диагностики эпителиальных образований слизистой оболочки желудка.....	15
1.2 Морфологическое строение эпителиальных образований слизистой оболочки желудка. Классификации. ....	30
1.3 Эндоскопические методы лечения эпителиальных образований СОЖ .....	37
<b>Глава 2. Клинический материал и методы исследования</b> .....	<b>43</b>
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений .....	44
2.2 Лабораторная и инструментальная диагностика эпителиальных образований желудка .....	49
2.3 Морфологическое исследование и определение НР .....	56
2.4 Эндоскопические методы лечения. ....	57
2.5 Методы статистической обработки данных .....	60
<b>Глава 3. Результаты эндоскопической, морфологической диагностики эпителиальных образований СОЖ</b> .....	<b>64</b>
3.1 Результаты комбинированной методики с применением режимов узкого спектра (NBI) и оптического увеличения (Zoom).....	64
3.2 Результаты комбинированной методики с применением NBI, Zoom и конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭМ) .....	72
3.3 Сравнительная оценка результатов морфологического исследования с данными лазерной конфокальной эндомикроскопии. Критерии КЛЭМ для эпителиальных образований желудка .....	91
3.4 Особенности изменения СОЖ при поверхностных эпителиальных образованиях, их гистологическое строение в зависимости от пола и возраста .....	100
<b>Глава 4. Результаты эндоскопического лечения поверхностных эпителиальных образований СОЖ</b> .....	<b>122</b>
Алгоритм обследования больных с использованием конфокальной лазерной эндомикроскопии.....	134

<b>Заключение .....</b>	<b>136</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>150</b>
<b>Практические рекомендации .....</b>	<b>151</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>153</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>154</b>

**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	<i>Helicobacter Pylori</i>
NBI	Narrow Band Image (режим узкого спектра света)
Zoom	Режим оптического увеличения

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и степень разработанности проблемы

Несмотря на снижение показателей заболеваемости раком желудка (РЖ) за последнее десятилетие, он остается на высоком уровне и занимает четвертое место у мужчин и пятое место среди женщин в структуре онкозаболеваний.

Доля умерших в течение 1 года с момента установления диагноза (рак желудка) составляет 49,8%, а в структуре смертности от злокачественных новообразований рак желудка занимает второе место. Согласно статистическим данным, по смертности от рака желудка в ранжированном ряду из 45 стран мира Россия занимает 1-е место [11].

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%. Показатели выживаемости в течение пяти лет при хирургическом лечении больных раком желудка в России составляют 20-55%.

По данным статистики, в России чаще всего диагностируется онкопроцесс III-IV стадии, который по данным авторов составляет от 50% до 85% от вновь выявленных опухолей [11,15].

Эзофагогастродуоденоскопия является самым информативным методом исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данная методика позволяет точно определить местонахождение опухоли, ее размеры, характер изменения окружающих тканей, выполнить забор тканей для морфологического исследования. Однако, несмотря на повсеместное внедрение эндоскопических методик, процент выявления рака желудка на I, II стадиях не превышает 10%, а в некоторых регионах России этот показатель еще ниже [11,15].

Постоянное техническое совершенствование эндоскопической аппаратуры и внедрение в практику таких методик, как прижизненное окрашивание слизистой оболочки (хромоскопия); осмотр слизистой в узком спектре света (NBI); автофлюоресценция (AFI; технология, использующая свет с короткой длиной

волны, который в подэпителиальном слое возбуждает определенные эндогенные молекулы, испускающие автофлюоресцирующий свет); эндосонография, позволяющая определить степень инвазии процесса в стенку органа и осмотреть ближайшие лимфатические узлы для исключения метастатического процесса; увеличительная (Zoom) эндоскопия, при помощи которой можно оценить архитектуру рельефа слизистой и сосудистый рисунок. Все эти методики позволяют выявлять поверхностные эпителиальные образования (ПЭО) слизистой оболочки желудка, а также проводить определение степени инвазии процесса в стенку органа [18].

Но даже с учётом всех последних технических разработок существует ряд нерешенных проблем. Большинство эндоскопических методик помогают заподозрить наличие неопластических изменений, не имея возможности заглянуть на клеточный уровень и дать их морфологическую характеристику во время исследования. Для подтверждения выявленных изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) необходимо морфологическое исследование. При небольших размерах ПЭО слизистой оболочки 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 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.

Современные эндоскопические методики предполагают применение сочетания нескольких методик, а точное установление стадии опухоли проводится с целью адекватного планирования лечебной тактики.

Исследованию эпителиальных образований желудка посвящено значительное количество работ. Но до настоящего времени нет единого мнения об оптимальных методах лечения, противоречиво оцениваются отдаленные результаты.

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 заключается 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 клинико-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 в соответствии с показаниями после получения информированного согласия использовались эндоскопические методы.

### **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 способами 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.

#### **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.

### **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).

### **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.

## **Глава 1. Диагностика и лечение эпителиальных образований слизистой оболочки желудка (обзор литературы)**

Проблема онкологических заболеваний актуальна во всем мире. По данным статистики, смертность от новообразований в России занимает 2-е место, уступая первенство лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Рак желудка – болезнь вполне излечимая, если она своевременно распознана. Ежегодно многие десятки тысяч людей погибают от рака, главным образом вследствие поздней диагностики. Доля умерших в течение 1 года с момента установления диагноза (рак желудка) составляет 49,8% в структуре смертности от злокачественных новообразований в России, а рак желудка стабильно занимает второе место в структуре смертности от онкопатологии как среди мужчин, так и женщин [11, 15].

Важное значение на современном этапе имеет выявление больных раком желудка на ранних стадиях, что значительно улучшает пятилетнюю выживаемость этих больных [80]. Несомненным лидером в мире по выявлению и лечению раннего рака желудка является Япония, где до 50% вновь выявленных раков желудка диагностируется на ранних стадиях. Такие высокие результаты диагностики РЖ на ранних стадиях обеспечиваются постоянным проведением массовых скрининговых программ (диспансеризации) [84, 94, 103, 125, 85]. Составляющими успеха диспансеризации в Японии являются:

- Государственная программа диспансеризации всего населения старше, начиная с 40 лет.

- Высокотехнологичное эндоскопическое оборудование.

- Высококвалифицированные медицинские кадры (послевузовская подготовка занимает 5 лет).

- Единые стандарты выполнения исследований для всех учреждений.

- Специализированные клиники для проведения лечения и динамического наблюдения.

- Единая электронная база данных.

В то же время в странах Европы и США результат выявления ранних форм рака желудка гораздо ниже, чем в странах азиатско-тихоокеанского региона, и не превышает 30%, а в России в некоторых регионах составляет около 5,5% [61, 77, 119, 15, 101, 74, 97, 85].

В России имеются отдельные медицинские центры (Медицинский центр УД Президента РФ), где диагностика всех злокачественных заболеваний достаточно высокая. По данным на 2002 г. она составила 65 %, тогда как доля ранней диагностики опухолей I-II стадии составила 79,9 %.

Составляющими успеха в выявлении злокачественных заболеваний в Медицинском центре УД Президента Российской Федерации являются:

- Первичное диспансерное обследование – обследование лиц, впервые прикрепленных к поликлинике.

- Повторные диспансерные обследования – периодическое обследование лиц, уже состоящих на диспансерном учете, осуществляемое с определенной частотой с учетом пола, возраста и особенностей анамнеза.

- Выстроенная система онкологической службы с определенной структурой.

- Единая база данных - канцер-регистр.

- Учебно-научный медицинский центр (послевузовское образование - ординатура, аспирантура и дополнительное – декадни, циклы).

- Научно-исследовательская работа в различных областях онкологии. Анализ отдаленных результатов лечения прослеживается более 25 лет.

Все вышесказанное показывает, как много необходимо сделать, ориентируясь на лучший опыт, для того чтобы добиться лучших результатов в выявлении ранних стадий злокачественных заболеваний желудка. При этом необходимо определить факторы риска развития рака, группы риска и установить уровни риска. На сегодняшний день основным методом диагностики неопластических изменений СОЖ является ЭГДС. Однако обычное эндоскопическое исследование в белом свете не позволяет дифференцировать предраковые состояния и изменения слизистой оболочки желудка.

Увеличительная хромоэндоскопия и узкоспектральная эндоскопия и другие новые методики улучшают диагностику подобных изменений. И как справедливо считают многие авторы, дальнейший прогресс эндоскопии основывается на достижениях смежных отраслей науки и техники, в частности, на использовании современного высокотехнологичного оборудования.

### **1.1 Современное состояние эндоскопической диагностики эпителиальных образований слизистой оболочки желудка**

Основным методом диагностики эпителиальных образований СОЖ является ЭГДС, позволяющая визуально оценить их характеристики (размер, цвет, локализацию и т.д.) и выполнить биопсию для морфологического исследования. Но при стандартной ЭГДС сложно выполнить четкую оценку и верификацию небольших изменений слизистой оболочки. С целью улучшения идентификации поверхностных эпителиальных образований СОЖ (с развитием цифровых технологий, компьютерной и медицинской техники) врач-эндоскопист пополнил свой арсенал большим количеством новых диагностических методик: хромоэндоскопия, эндоскопия высокой четкости, эндоскопия с использованием узкого спектра света, Zoom эндоскопия, эндоскопическая ультрасонография, флюоресцентная лазерная спектроскопия, эндоскопическая оптическая когерентная томография, КЛЭМ.

Хромоэндоскопия - метод эндоскопического исследования ЖКТ с окрашиванием различными безопасными для человека красителями предполагаемых патологических поверхностных изменений слизистой оболочки исследуемых органов. Этот метод позволяет выявлять и дифференцировать минимальные патологические изменения эпителия слизистой оболочки путем комплексного визуального изучения через эндоскоп и гистологического исследования материалов прицельных биопсий [6].

При проведении хромоэндоскопии для диагностики поражений ЖКТ используются растворы метиленового синего, толуидинового синего, конго

красного или фенола красного, кристалльного фиолетового, индигокармина или слабого раствора уксусной кислоты [55, 143].

Раствор метиленового синего является абсорбционным красителем и окрашивает клетки нормального эпителия тонкого и толстого кишечника, а также клетки кишечной метаплазии в пищеводе и желудке. Применяется данный краситель преимущественно для диагностики пищевода Барретта и реже для выявления очагов кишечной метаплазии в желудке [63]. Обычно для окраски слизистой пищевода и желудка после предварительной её очистки от слизи растворами муколитиков используется 0,5% раствор метиленового синего. Через 1-3 минуты после нанесения раствора красителя слизистая промывается водой, и оцениваются результаты. Очаги кишечной метаплазии и дисплазии различной степени интенсивно окрашиваются в синий цвет, в то время как нормальная слизистая пищевода и желудка остается неокрашенной [135]. Этот метод позволяет выявить очаги изменений слизистой оболочки желудка, но не дает возможности дифференцировать кишечную метаплазию с дисплазией.

Раствор кристалльного фиолетового традиционно применяется в толстой кишке для улучшения визуализации ямочного рисунка слизистой, но с недавнего времени появились сообщения и о применении его для выявления очагов кишечной метаплазии и дисплазии при пищеводе Барретта. Являясь абсорбционным красителем, кристалльный фиолетовый проникает внутрь клетки и окрашивает ядра. Обычно для хромоэндоскопии используется 0,05% раствор. Техника выполнения окраски аналогична с таковой при окраске метиленовым синим [50].

Еще одним абсорбционным красителем является раствор толуидинового синего, который применяется для диагностики очагов кишечной метаплазии, дисплазии и рака слизистой оболочки пищевода и желудка. Толуидиновый синий окрашивает клеточные ядра в синий цвет, позволяя выявить атипичные клетки, в которых отмечается повышенная митотическая активность и нарушения ядерно-цитоплазматического соотношения [76]. Перед нанесением красителя на предполагаемые патологические участки слизистой желудка или пищевода

необходимо удалить избытки слизи (оросить 1% раствором уксусной кислоты) и затем нанести 1% раствор толуидинового синего с последующим промыванием водой для удаления избытка красителя [6]. К существенным недостаткам данного красителя можно отнести окраску очагов воспаления, что может приводить к ложноположительным результатам.

Конго красный является реактивным красителем. Во время проведения ЭГДС этот краситель применяется в виде 0,3–0,6% раствора как самостоятельно, так и в комбинации с метиленовым синим. Красители применяются последовательно. Вначале окрашивание слизистой оболочки желудка проводится конго красным для выявления зон атрофии слизистой оболочки с участками “разрегулированного” рельефа. Затем проводится окрашивание слизистой оболочки метиленовым синим для определения кишечной метаплазии, накапливающей краситель. Конго красный в виде 0,1 % раствора и 20 мл 5 % раствора бикарбоната натрия наносятся на поверхность слизистой оболочки, затем тетрагастрин вводится внутримышечно, далее через 15 и 30 мин проводится эндоскопический осмотр слизистой оболочки желудка (после прекращения дальнейшего изменения окраски). Ранний РЖ при этом определяется как “отбеленный” участок слизистой оболочки, который не окрашивается указанными двумя красителями [6].

Фенол красный также является реактивным красителем и применяется для определения участков слизистой оболочки желудка, обсемененных *Helicobacter Pylori* (НР). Механизм данного красителя основан на реакции с уреазой, которую продуцирует НР. При проведении эндоскопического обследования желудка на предварительно очищенную от слизи поверхность слизистой оболочки наносится 5% раствор мочевины и 0,1% раствор фенола красного. Через 2-3 минуты оценивается результат. Тест считается положительным при изменении цвета с желтого на красный [81].

Индигокармин не проникает внутрь клетки, а заполняет углубления в складках слизистой оболочки, за счет чего повышается контрастность изображения, улучшается видимость неоднородности измененных участков.

Перед выполнением хромоэндоскопии с использованием раствора индигокармина необходимо очистить слизистую оболочку от пенистого секрета и слизи, которые могут затруднять проникновение красителя в складки слизистой. Наиболее эффективно применение раствора индигокармина для оценки рельефа слизистой оболочки желудка и ямочного рисунка слизистой толстой кишки [135].

По данным некоторых авторов, применение метиленового синего в сочетании с увеличительной эндоскопией повышает точность выявления кишечной метаплазии и дисплазии до 83% и 84% соответственно [63]. Однако в некоторых исследованиях было показано, что метиленовый синий может вызывать транзиторное изменение окраски мочи, а также окислительное повреждение ДНК при воздействии белого света, поэтому в настоящее время практически не применяется [60, 109].

Применение конго красного может быть полезно для выявления кишечной метаплазии и раннего РЖ, так как эти состояния часто ассоциируются с атрофией слизистой и снижением или полным отсутствием секреции соляной кислоты.

Наиболее эффективно в настоящий момент применение раствора индигокармина в сочетании с другими эндоскопическими методиками, что позволяет достичь высоких показателей чувствительности и специфичности в выявлении неопластических очагов слизистой желудка [56].

Таким образом, хромоэндоскопия позволяет улучшить визуализацию патологического участка слизистой оболочки желудка, определить более точные границы поражения, а также различия между нормальными и патологически измененным эпителием слизистой оболочки желудка.

Однако хромоэндоскопия, несмотря на все достоинства, обладает рядом недостатков: отсутствием универсального красителя, увеличением времени исследования, отсутствием специфического красителя для кишечной метаплазии, дисплазии или РЖ, что требует применения дополнительных методик.

С переходом от фиброволоконных эндоскопов к видеоэндоскопам начался новый виток развития эндоскопической диагностики. Электронная ССД матрица, обеспечивающая видеоизображение в видеоэндоскопе, постоянно

совершенствовалась, повышались четкость и контрастность получаемых изображений, что в конечном итоге позволило получать изображения в режиме HDTV. Изображения высокой четкости и контрастности дали возможность изучать мельчайшие поверхностные детали слизистой оболочки ЖКТ. Однако, несмотря на все преимущества данной технологии, ее возможностей оказалось недостаточно, так как при выполнении эндоскопического исследования в белом свете не удавалось четко рассмотреть мельчайшие сосудистые структуры из-за особенностей физического взаимодействия белого света с биологическими тканями. Данная ситуация послужила предпосылкой к детальному изучению этого вопроса и развитию технологий, использующих узкий спектр света (NBI, AFI, i-Scan и т.д.).

Эндоскопия с использованием узкого спектра света (Narrow Band Image компании “Olympus”, Япония) - это технология, направленная на оптическое улучшение изображения, получаемого при эндоскопическом исследовании. В основе технологии лежит физическое свойство распространения световой волны в биологических тканях. Принцип данной технологии заключается в разделении белого света на несколько пучков с узким спектром длины волны путем установки специального светофильтра сразу за источником света. При освещении слизистой оболочки желудка двумя пучками света с узким спектром длины световой волны в 415 и 540 нм происходит селективное поглощение этих пучков гемоглобином, находящимся в кровеносных сосудах. При этом пучок света с длиной волны 415 нм поглощается сосудами, залегающими поверхностно, а сосуды, располагающиеся в более глубоких слоях слизистой, поглощают свет с длиной волны в 540 нм, за счет чего повышается их контрастность на изображении.

При выполнении обследования в режиме узкого спектра света поверхностно располагающиеся капилляры имеют коричневую окраску, а вены подслизистого слоя – голубую.

Использование технологии NBI повышает четкость, контрастность и резкость изображения, позволяя выявлять множественные измененные

поверхностные капилляры, которые образуются при неоангиогенезе, сопровождающем все неопластические процессы. Встроенная функция электронного увеличения позволяет более детально осматривать рельеф слизистой. По данным разных авторов, применение этой технологии при онкопоиске помогает выявить место для забора прицельной биопсии, повышая ее информативность [31, 53, 108].

Японские ученые Токийского ракового центра Ариаке в 2005 г. разработали и опубликовали эндоскопическую классификацию 4 типов микрососудистого рисунка патологически измененной слизистой оболочки желудка: 1) квадратчатая сеть, 2) спиральный тип, 3) белесоватый тип, 4) овальный тип. По типам патологически измененных микрососудов слизистого и подслизистого слоев стенки пищевода и желудка было показано, что точность в выявлении небольших опухолей пищевода и желудка может достигать 93 - 96% [19].

Другими методиками узкоспектрального режима являются эндоскопические системы Fuji Intelligent Chromo Endoscopy (FICE, “Fujinon”, Япония) и эндоскопия в режиме i-Scan (“Pentax”, Япония). При NBI-эндоскопии используются эндоскопы с оптическими фильтрами, встроенными внутрь источника света, которые сужают полосу пропускания, усиливая тем самым контрастность кровеносных сосудов и улучшая их визуализацию. Методики FICE и i-Scan основаны на том же физическом принципе, что и NBI, но при их использовании не требуются оптические фильтры в видеоэндоскопе благодаря применению технологии компьютерной оценки спектральных параметров. В FICE и i-Scan виртуальное эндоскопическое изображение формируется в видеопроцессоре и реконструируется в реальном времени посредством максимального усиления интенсивности суженного синего цвета с одновременным уменьшением до минимальной величины интенсивности суженных полос красного и зеленого цветов, чем достигается усиление контрастности капилляров и поверхности слизистой оболочки [106].

При узкоспектральной эндоскопии стало возможным четко визуализировать микрососудистый рисунок слизистого и подслизистого слоев стенки ЖКТ, судить о характере поражения (гиперплазия, дисплазия/рак) по изменению структуры сосудов. В зависимости от типа микрососудистого рисунка некоторые авторы, на основе предложенных ими классификаций, пытаются предполагать степень дифференцировки опухоли. Эти методики не имеют противопоказаний и широко применяются при исследовании ЖКТ. Однако, несмотря на все достоинства данных методов диагностики, ни одного из них недостаточно для установления диагноза, а их использование в комплексе с другими методиками может значительно повысить информативность исследования и точность забора биопсии [105, 107].

Увеличительная эндоскопия сейчас занимает одно из ведущих мест в диагностике патологии верхних и нижних отделов ЖКТ. Данный метод основан на изменении фокусного расстояния между линзами, вмонтированными в дистальном конце эндоскопа. Используя специальный рычажок на эндоскопе, врач может изменять фокусное расстояние, получая эндоскопическое изображение с оптическим увеличением до 115 раз без потери качества. В момент появления эта методика использовалась в сочетании с хромоэндоскопией для повышения контрастности изображения, так как без использования красителей увеличенное изображение слизистой содержит много насыщенного красного цвета и рассмотреть на нем мелкие детали рельефа слизистой и капиллярного рисунка сложно. Для повышения контрастности использовали раствор метиленового синего, который окрашивал участки метаплазии и дисплазии. Для повышения четкости изображения применяли раствор индигокармина. С развитием эндоскопического оборудования появилась возможность установки дополнительных ССD-матриц на увеличительные эндоскопы и оснащения их функцией NBI. Это позволило в значительной мере повысить информативность этого исследования за счет повышения четкости и контрастности получаемого изображения [31].

Техника выполнения исследования довольно проста. При обнаружении подозрительных эпителиальных образований слизистой во время проведения гастроскопии исследователь включает режим NBI, оценивает макроскопическое изображение, далее к подозрительному эпителиальному образованию слизистой на близкое расстояние подводится эндоскоп и вручную выставляется фокусное расстояние. При этом исследователь получает эндоскопическую картину слизистой с оптическим увеличением без потери качества. Используя оптическое увеличение в сочетании с режимом узкого спектра света можно детально рассмотреть капиллярный рисунок слизистой оболочки, оценить его размер и форму, а также ямочный рельеф (форму, регулярность, структурность и т.д.). Для стабилизации изображения и создания фокусного расстояния в 3 мм между слизистой и объективом на дистальный конец эндоскопа надевается прозрачный дистальный колпачок.

Для оценки полученных изображений некоторые японские авторы предлагают использовать классификацию M-NBI VS (vessel plus surface). В данной классификации оценивается сосудистый компонент: субэпителиальные капилляры, собирательные венулы, патологические микрососуды и поверхностный рельеф слизистой: краевой эпителий крипт, открытие крипт и выступающую часть между криптами (валики). В сосудистом микрорисунке выделены 3 типа:

1. Регулярный (капиллярный рисунок в виде ровных правильных петель одного размера, капиллярные петли симметричны).
2. Нерегулярный (расширенные капиллярные петли разветвленной, извилистой или причудливой формы расположены близко друг к другу).
3. Отсутствие (поверхностный капиллярный рисунок слабо выражен или полностью отсутствует).

Выделены 3 типа рисунков поверхностного рельефа:

1. Регулярный (в зависимости от формы крипт эпителий может формировать линейный, овальный или кольцевидный рисунок).

2. Нерегулярный (в зависимости от формы крипт эпителий может формировать рисунок разного размера и формы: нерегулярный, линейный, изогнутый, овальный, округлый или ворсинчатый).
3. Отсутствие (рисунок невозможно определить).

Регулярная форма микрососудистого рисунка и поверхностного рельефа соответствует нормальной слизистой желудка, а при наличии нерегулярного рисунка или полного его отсутствия можно заподозрить дисплазию или рак [104, 138, 139, 141].

Показанием для магнификационной эндоскопии является подозрение на неопластические изменения слизистой ЖКТ, выявленные при стандартной эндоскопии в белом свете или с использованием NBI. По данным зарубежных авторов, чувствительность и специфичность магнификационной эндоскопии с режимом NBI значительно превосходят показатели стандартной эндоскопии в белом свете, а также высокоэффективны при подозрениях на плоские опухоли желудка, в том числе низкодифференцированные. Относительным недостатком метода является увеличение времени осмотра, а наличие дистального колпачка создает дополнительный дискомфорт для больных, затрудняя введение эндоскопа [137, 140].

Одним из современных методов, позволяющих оценивать характер и глубину изменений в стенке желудка, а также лимфатических узлов брюшной полости, является эндоскопическая ультрасонография. В данной методике обеспечивается контакт ультразвукового датчика непосредственно со стенкой исследуемого органа за счет расположения на дистальном конце эндоскопа или использования специальных ультразвуковых зондов малого диаметра, которые можно провести через инструментальный канал эндоскопа. Чтобы улучшить проведение ультразвукового сигнала, на датчик эхоэндоскопа надевается латексный баллончик, который заполняется деаэрированной водой. Если исследование выполняется при помощи ультразвукового зонда, то деаэрированной водой можно заполнить просвет исследуемого органа. Выполнение ультразвукового сканирования из просвета полого органа, в отличие

от транскутанного ультразвукового исследования, более информативно, так как ультразвуковой сигнал практически не экранируется [31]. Применение высокочастотных ультразвуковых зондов (12 и 20 МГц) повышает качество изображения и обеспечивает разрешение менее 1мм, что значительно выше, чем обычное ультразвуковое исследование или магнитно-резонансная томография [18, 24, 32]. Показаниями для применения эндоскопической ультрасонографии являются:

1. неэпителиальные образования верхних и нижних отделов ЖКТ (для определения их топической локализации в слоях стенки органа, дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями, оценки кровотока в образовании);
2. полиповидные образования различных отделов ЖКТ;
3. дифференциальная диагностика между подслизистыми образованиями и экстраорганный компрессией;
4. оценка глубины поражения (Т критерия) и регионарного метастазирования (N критерия) при опухолях верхних и нижних отделов ЖКТ;
5. диагностика объемных образований поджелудочной железы, большого сосочка двенадцатиперстной кишки;
6. диагностика внутрипротоковых опухолей, выраженности изменений паренхимы поджелудочной железы [24, 32].

По данным некоторых авторов, ЭУС – самый точный метод предоперационной оценки местной распространенности рака желудка [69, 90, 127]. По мнению ряда других авторов, ЭУС пока не оправдывает всех надежд, которые возлагают на него клиницисты. Тем не менее, в связи с повышением частоты выполнения эндоскопических резекций при раннем раке желудка, значимость ЭУС-исследования и требования к нему возросли [91]. Точность ЭУС в стадировании заболевания по Т-критерию варьируется от 71 до 92% [51, 87, 123], а по данным некоторых авторов приближается к 100% [136]. В зарубежных исследованиях точность ЭУС при глубине инвазии T1 составляет 79-100%, при T2 – 63-74%, при T3 – 86 – 95%, а при T4 – 73 – 100% [70, 142, 111]. Самая низкая

точность наблюдается при стадировании T2, и в среднем равна 60 – 70%. Это связано с тем, что дифференцирование инвазии в собственную мышечную оболочку и в субсерозную основу (T2) от инвазии в серозную оболочку (T3) крайне затруднительно [100]. Дифференциальный диагноз между T3 и T4 чрезвычайно важен при выборе оптимального метода лечения [20, 52].

Не менее важным в тактике лечения рака желудка, особенно его ранних форм, является определение регионарного метастазирования, так как это в значительной степени влияет на выбор метода оперативного лечения. При выполнении ЭУС метастатические лимфатические узлы выглядят как гипоэхогенные, округлые с четкими границами однородные образования. При одновременном попадании в поле зрения новообразования и метастатического лимфатического узла четко прослеживаются общие УЗ-характеристики тканей того и другого. Метастатические лимфоузлы чаще располагаются группами. В отличие от них воспалительно-измененные лимфоузлы обычно имеют гиперэхогенную или гетерогенную эхоструктуру, удлинненную форму и нечеткие границы. Однако дифференциация воспалительно-измененных и метастатических лимфоузлов почти всегда затруднительна, а точность ЭУС в их определении несколько ниже, чем в определении глубины опухолевой инвазии. Точность, чувствительность и специфичность ЭУС в выявлении лимфогенного метастазирования рака желудка, по данным зарубежных и российских авторов, составляет 65-80%, 67-91% и 74-84 % соответственно [127]. Ряд исследователей на большом количестве наблюдений сравнивают диагностическую эффективность ЭУС с таковой при других методах визуализации. Так, точность магнитно-резонансной томографии в стадировании рака желудка по T-критерию составляет в среднем 48%, спиральной компьютерной томографии – 41%, ЭУС – 80%. Те же авторы сообщают диагностическую точность по N- критерию: МРТ – 69%, СКТ – 48%, ЭУС – 75 [20, 67, 71, 75, 82, 134].

Таким образом, благодаря высокой разрешающей способности ЭУС превосходит другие методы визуализации (спиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию) в определении стадии

злокачественных новообразований желудка. Но несмотря на высокие показатели информативности, ЭУС не является универсальным методом диагностики и лишь помогает уточнять распространенность уже выявленных образований.

Эффективным методом, позволяющим выявить опухолевые поражения малых размеров, является флуоресцентная диагностика. Она основана на свечении очагов неоплазии под воздействием световых волн определенной длины вследствие накопления специальных веществ – фотосенсибилизаторов. Около двадцати лет назад были разработаны опухолеспецифические фотосенсибилизаторы, способные концентрироваться в диспластических участках, избирательно поглощать свет определенной длины волны и флюоресцировать в возбужденном состоянии. Основным достоинством данного метода является высокая точность в определении границ опухоли и выявление невидимых глазу очагов поражения и, как следствие, высокая информативность последующей биопсии [17, 18, 31, 64].

Однако препараты фотосенсибилизаторов длительное время удерживаются в коже, что сопряжено с риском развития фототоксических реакций. Поэтому наибольшее распространение получило использование 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛА), которая не является фотосенсибилизатором, а индуцирует в клетках синтез фотоактивного протопорфирина IX. Результатом его накопления в опухолевых клетках и быстрой утилизации в нормальных является более интенсивная флуоресценция первых относительно вторых, что обеспечивает диагностическую эффективность метода. Быстрый метаболизм 5-АЛА практически исключает фототоксичность [17, 18].

Немалый интерес представляет индуцированная светом автофлуоресценция, основанная на способности к свечению коллагена, NADH, FAD и порфиринов, в большом количестве присутствующих в участках дисплазии и неоплазии [7, 17, 18]. Флуоресцентная эндоскопия значительно повышает диагностические возможности обычной эндоскопии в выявлении злокачественных поражений ЖКТ, особенно на ранних стадиях развития. Используя данную методику специалист обладает широким полем зрения, в

97% случаев она обеспечивает дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных изъязвлений ЖКТ, позволяет значительно сократить или полностью исключить длительный период наблюдения за больными с проведением повторных биопсий, широко практикуемых во всех сомнительных случаях в настоящее время [17, 18, 30].

Недостатком метода является возможное развитие фотосенсибилизации и аллергических реакций, высокая стоимость, и невозможность дифференцирования воспалительной дисплазии от таковой на фоне канцерогенеза.

В основе метода оптической когерентной томографии (ОКТ) лежит принцип измерения обратного рассеивания света в двух плоскостях: оптический луч фокусируется на ткани, а эхо-задержка света, отраженного от внутренней микроструктуры на различных глубинах, измеряется интерферометрией. При этом получается изображение тканей слизистой и подслизистого слоя в поперечном срезе с высоким уровнем разрешения. Принцип действия аналогичен ультразвуковому с той лишь разницей, что используются инфракрасные, а не акустические волны [10, 18, 21].

Актуальность данного метода в клинической практике может быть обусловлена несколькими причинами. Разрешающая способность ОКТ в десять раз превышает разрешение других используемых в практике диагностических методов и составляет 10-15 мкм. Применение данной методики позволяет получить изображение микроскопических структур слизистой оболочки и слоя подслизистой рыхлой клетчатки (слизистых пищеводных желез, желудочных желез, лимфатических фолликул, кишечных ворсинок и крипт, кровеносных сосудов) во всех отделах ЖКТ и предполагает изучение объекта на уровне оптической архитектуры ткани. Наиболее информативные изображения были получены в пищеводе и ободочной кишке, в то время как в желудке из-за меньшей глубины проникновения инфракрасных волн информативность изображений снижалась. Метод не оказывает повреждающего действия на организм, он исключает травму и не имеет ограничений, присущих традиционной

биопсии. Осложнений при использовании ОКТ не отмечено [18]. По данным отечественных источников литературы метод позволяет дифференцировать кишечную метаплазию с чувствительностью 97% и специфичностью 92%, но мало информативен в отношении дисплазии. Кроме того, ввиду значительной стоимости и трудоемкости метод не получил широкого распространения в клинической практике [10, 18, 21, 13].

Из приведенных выше данных следует, что ни одна из методик не обладает 100% чувствительностью и специфичностью в выявлении неопластических изменений слизистой ЖКТ. Необходимо их комплексное использование, что значительно повысит информативность исследования и точность места забора биопсийного материала. В последнее время появилась альтернатива морфологии – конфокальная лазерная микроскопия.

Методика конфокальной лазерной эндомикроскопии появилась в середине прошлого столетия и была разработана М. Minsky для изучения нейронной сети головного мозга [102]. Однако тогда она не нашла широкого применения из-за несовершенства вычислительной техники и отсутствия мощных источников освещения. С начала 90-х годов началось бурное развитие компьютерной техники, минимизация ее размеров, повышение вычислительной мощности. Все это привело к появлению систем для лазерной конфокальной эндомикроскопии нового поколения. В 2000 году была опубликована статья о применении метода конфокальной лазерной микроскопии для изучения опухолей ЖКТ в лабораторных условиях [79]. В 2003 году вышла публикация об исследованиях полипов и опухолей толстой кишки [118]. А в 2009 году состоялась первая интернациональная конференция, посвященная конфокальной лазерной эндомикроскопии, где обобщили имеющиеся клинические данные и создали первую классификацию для разных отделов ЖКТ и желчных протоков [131]. На сегодняшний день доступны две системы конфокальной лазерной эндомикроскопии: с помощью специальных зондов (“Mauna Kea Technologies”, Франция) и интегрированная в эндоскоп (“Pentax”, Япония). Обе системы имеют ряд преимуществ и недостатков.

Метод КЛЭМ основан на принципе конфокальной флуоресцентной микроскопии. В данной методике микроскоп использует сфокусированный лазерный луч света с длиной волны 488 нм, который фокусируется на исследуемый участок слизистой с помощью системы селективных зеркал и линз, встроенных в сканирующий блок, и линзы на дистальном конце минизонда или эндоскопа. Специальное многослойное напыление из диэлектрических материалов обеспечивает высокоэффективное отражение света на длине волны генерации лазера и почти 100% пропускание света в остальном спектральном диапазоне. На исследуемом участке лазер фокусируется в точку. Флуоресцентное излучение, возбуждаемое лазером, собирается той же линзой. Затем селективное зеркало отражает рассеянный лазерный свет, пропуская через себя к системе детекции флуоресцентное излучение. Лазерный луч возбуждает флуоресценцию во всех слоях слизистой, через которые он проходит. Флуоресценция, излучаемая слоями, расположенными выше и ниже фокальной плоскости, если она попадает на систему детекции, регистрируется вместе с основным сигналом и ухудшает разрешение оптической системы. Чтобы улучшить разрешение, используется конфокальная диафрагма, которая помещается в сопряженной фокальной плоскости объектива, точнее, в той плоскости, где микроскоп фокусирует флуоресценцию, собранную из фокуса объектива. Через диафрагму проходит только та флуоресценция, которая излучается из небольшого объема вблизи фокуса лазерного луча под объективом (линза на дистальном конце зонда или эндоскопа). Флуоресценция, испускаемая слоями выше и ниже фокуса лазерного луча, оказывается дефокусированной на конфокальной диафрагме и через нее к системе детекции не проникает [29, 36, 44, 47, 53, 102, 113, 114, 133].

Это дорогостоящая аппаратура пока имеется в единичных клиниках России, но дает много преимуществ: позволяет четко отделить доброкачественный процесс от злокачественного; позволяет в реальном времени судить о характере процесса, влиять сразу же на тактику лечения, а также определить дальнейшее динамическое наблюдение. Однако эта методика находится в стадии разработки критериев оценки различных неоплазий ЖКТ,

описательных протоколов интерпретации результатов. Наибольших результатов удалось получить в отношении неоплазий пищевода и толстой кишки [1, 42, 48, 78, 124, 130], в отношении неоплазий желудка вопросов больше, чем ответов. Это объясняется тем, что ямочный рельеф желудка в различных отделах имеет разное строение, что усложняет диагностику. Кроме того, стоит отметить, что в отличие от толстой кишки и пищевода толщина слизистой желудка больше, а глубина сканирования конфокального микроскопа захватывает лишь самые поверхностные ее отделы, составляя 50-100 нм для зондовой системы и 250 нм для системы, встроенной в эндоскоп. В отличие от конфокальной эндомикроскопии, традиционное морфологическое исследование позволяет оценить всю глубину слизистой оболочки. Еще одним важным моментом является узкое поле зрения для конфокального микроскопа, что не позволяет осмотреть большую площадь слизистой оболочки желудка и требует предварительного определения зоны интереса с помощью вспомогательных методик. Но, несмотря на перечисленные недостатки, КЛЭМ уже показывает хорошие результаты диагностики поверхностных эпителиальных образований слизистой оболочки ЖКТ на начальных этапах изменения. Для более полной оценки роли и значимости этого метода необходимо проведение большего количества исследований.

## **1.2 Морфологическое строение эпителиальных образований слизистой оболочки желудка. Классификации.**

Развитие современной науки и диагностических технологий позволило глубже понимать процессы канцерогенеза и стадий развития рака. На сегодняшний момент известно, что канцерогенез - это ступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки, движения и морфогенетических реакций клетки, а также контроля целостности генома, который приводит к появлению у клетки неопластических свойств: нечувствительности к подавляющим рост сигналам,

самодостаточности в пролиферативных сигналах, генетической нестабильности, блокирования клеточной дифференцировки, отсутствия репликативного старения (иммортилизация), ослабления индукции апоптоза, стимуляции неоангиогенеза, изменения морфологии/локомоции [14].

На тканевом уровне цепь последовательных изменений в процессе бластомогенеза можно представить следующим образом: неравномерная диффузная гиперплазия (очаговые пролифераты, включая регенерацию и метаплазию); доброкачественные опухоли (дисплазия I степени, дисплазия II степени, дисплазия III степени); неинвазивный рак; инвазивный рак. Прохождение всех этапов формирования злокачественной опухоли необязательно – любое звено может выпадать. Диспластические изменения, возникая в равной мере в неизменной слизистой оболочке, зонах гиперплазии и метаплазии или очаге аденомы (папилломы), в случаях дальнейшего развития степени с высокой частотой (дисплазия III) эволюционируют в направлении рака *in situ* и злокачественных опухолей. В этой связи дисплазию I и II степени, равно как и доброкачественные неоплазии без признаков выраженной дисплазии, следует относить к факультативному предраку, а дисплазию III степени – к облигатному [40, 9]. Таким образом, целью современных диагностических методов является выявление облигатных и факультативных предраковых изменений.

На сегодняшний момент общепринятого определения термина дисплазия нет и это связано с разной оценкой самого понятия – предрак. Это уже неоплазия, но имеющая отличия от истинного рака. В широком смысле слова дисплазией называют отклонение от нормальной структуры клеток и всего тканевого комплекса в направлении неопластического развития. Эксперты ВОЗ определили дисплазию как изменения, при которых часть толщи эпителия замещена клетками с различной степенью атипии, утратой полярности или слоистости. Изменений стромы при этом нет. Дисплазия отличается по этим показателям от гиперплазии, при которой нет качественных изменений эпителия [4].

Для дисплазии эпителия характерно нарушение структуры (гистоархитектоники) слизистой оболочки, клеточная атипия и снижение дифференцировки клеток. Признаками нарушения структуры слизистой оболочки является нарушение формы желез, их ветвление, почкование, тесное расположение. Клеточная атипия эпителия проявляется полиморфизмом, гиперхромностью ядер, увеличением ядерно-цитоплазматического отношения, снижением дифференцировки клеток — уменьшением секреции, вплоть до исчезновения дифференцированных клеток (главных, париетальных и других), а при кишечной метаплазии — уменьшением числа бокаловидных и панетовских клеток вплоть до их полного исчезновения. Атипизм и нарушение дифференцировки клеток хорошо выявляются при ультраструктурном исследовании. В участках тяжелой дисплазии преобладают низкодифференцированные и недифференцированные клетки. При этом нарушено формирование межклеточных контактов и имеется редукция микроворсинок энтероцитов. Кроме того, изменено соотношение органелл: уменьшены объемные доли гранулярной эндоплазматической сети и увеличены митохондрии, а также свободные рибосомы и полисомы. В зависимости от выраженности этих проявлений выделяют слабую, умеренную и тяжелую дисплазию [4].

Слабая дисплазия относится к процессам регенераторного типа. Для нее характерно удлинение и гиперхроматоз ядер, которые занимают базальное положение, и их диаметр увеличивается почти в два раза по сравнению с нормальными ядрами. Ядерно-цитоплазматическое соотношение увеличено. Продукция клеток усилена, продолжительность их жизни сокращена.

Все вышеперечисленные признаки при умеренной дисплазии усилены. Желудочные ямки трансформируются в железистоподобные структуры, напоминающие крипты. Ядра эпителия частично сдвинуты к центру клеток, за счет чего эпителий выглядит двухрядным. Ямки тесно расположены, на поперечных срезах видны своеобразные отпочкования эпителия. Продукция

мукоида значительно снижена. Продолжительность жизни клеток сокращена еще больше, и усилена их продукция.

Тяжелая дисплазия характеризуется резко выраженным клеточным атипизмом, дискариозом, генерализованным гиперхроматозом ядер, нарушением полярности, отсутствием мукоидного секрета, резко выраженной многоядерностью эпителия и ветвистостью тесно расположенных ямок. Количество митозов увеличено. Железы могут быть кистозно растянуты, во многих видны сосочковые разрастания из пролиферирующего эпителия желудочных ямок. В отличие от рака при тяжелой дисплазии базальная мембрана сохранена на всех участках [4].

При тяжелой дисплазии атипизм может нарастать до образования явно опухолевых клеток. Эти клетки крупные, незрелые, полиморфные, с крупными гиперхромными ядрами и множественными патологическими митозами. Если при этом анаплазированный эпителий не выходит за пределы базальной мембраны, описанные изменения соответствуют широко распространенному определению рака *in situ* [37].

Для обозначения небольшого размера поверхностно распространяющихся опухолей желудка используются различные термины: ранний рак, малый рак, поверхностный рак. Существует несколько определений раннего рака желудка. Некоторые авторы под ранним раком желудка подразумевают опухоль, ограниченную слизистой оболочкой или подслизистым слоем без наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах[4,11].

Другие авторы придерживаются определения раннего рака желудка, данного в 1962 г. Японским обществом гастроэнтерологической эндоскопии, в соответствии с которым ранним раком обозначается опухоль эпителиальной природы, ограниченная слизистой оболочкой или подслизистым слоем независимо от наличия или отсутствия метастазов в регионарные лимфатические узлы [72,74].

Третьи авторы утверждают, что ранний рак – это аденокарцинома, ограниченная слизистой или подслизистым слоем вне зависимости от инвазии в лимфатические узлы [9,15].

В связи с этим данные о 5-летней выживаемости больных, оперированных по поводу раннего рака желудка, представлены в широких пределах – от 80% до 100%.

В течение прошлого столетия ведущим методом диагностики рака желудка являлся рентгенологический метод, который был субъективным и не обладал высокой информативностью, а для описания стадии рака желудка использовалась классификация Бормана, созданная им в 1926 году и включавшая 4 типа:

- 1 тип – полипозная (грибовидная) форма;
- 2 тип – изъязвленная (блюдецобразная) форма;
- 3 тип – язвенно-инфильтративная форма;
- 4 тип – диффузно-инфильтративная форма опухоли.

Поскольку при помощи этой классификации описывались только распространенные формы рака желудка, а с внедрением и развитием эндоскопической аппаратуры во второй половине 20 века появились возможности выявлять поверхностные (ранние) раки, в 1962 году японской ассоциацией эндоскопистов - гастроэнтерологов была принята специальная классификация для ранних раков [12]. Согласно данной классификации различают:

I тип – protruded type (выступающий тип) - полиповидные опухоли на широком основании;

II тип – superficial type (поверхностный тип):

a – elevated type - тип приподнятой поверхности. Опухоль представляет собой платформу, слегка приподнятую над окружающей слизистой оболочкой;

b – flat type - тип плоской поверхности. Полностью отсутствует разница в высоте опухоли и окружающей неизменной слизистой оболочки;

c – superficial depressed type – тип вдавленной поверхности. Опухоль представляет собой чуть вдавленный участок поверхности с неизменной окраской и склонностью к кровотечениям.

III тип – excavated type - изъязвленный тип.

Однако западные специалисты не приняли эту классификацию, и в течение 40 лет каждая из сторон пыталась доказать свою точку зрения. Основной причиной отказа принять японскую классификацию на западе были различия в том, что считать раком, а что предраковыми изменениями. Так, в Японии диагноз “рак” выставляется на основании клеточной и структурной атипии, без учета степени инвазии, как это принято у онкологов западных стран. Таким образом, в Японии инвазивный внутрислизистый рак и дисплазии объединены в одну группу, тогда как в западных странах, дисплазии “раком” считать было не принято.

Чтобы устранить накопившиеся разногласия в 2000 году была разработана Венская классификация гастроинтестинальных эпителиальных неоплазий [120], в которой выделяются пять категорий изменений:

- Категория 1. Без неоплазии/дисплазии.
- Категория 2. Сомнительная неоплазия/дисплазия.
- Категория 3. Неинвазивная неоплазия низкой степени.
  - Аденома/дисплазия.
- Категория 4. Не инвазивная неоплазия высокой степени.
  - Аденома/дисплазия.
  - Неинвазивная карцинома (“рак in situ”).
  - Подозрение на инвазивную карциному.
- Категория 5. Инвазивная неоплазия.
  - Внутрислизистая карцинома.
  - Карцинома с подслизистой инвазией или глубже.

Данная классификация позволила выработать общие принципы тактики лечения больных. Так, по мнению авторов, изменения соответствующие категории 5 требовали хирургического лечения, при категории 4 возможно выполнение малоинвазивных эндоскопических вмешательств, 1-3 категории требовали динамического эндоскопического наблюдения.

В 2002 году в Париже собралась международная группа экспертов состоящая из эндоскопистов, хирургов и патоморфологов для обсуждения практического использования и клинического значения японской эндоскопической классификации поверхностных неопластических поражений гастроинтестинального тракта.

В Японии “поверхностные” неопластические поражения классифицируются как “тип 0” исходя из классификации Бормана для распространенных раков желудка. Кроме того, Японская ассоциация рака желудка добавила тип 5 для неклассифицируемых распространенных опухолей. В итоге классификация опухолей желудка выглядит так:

Тип 0 – поверхностные полиповидные, плоские/углубленные или “подрытые” опухоли.

Тип 1 – полиповидные карциномы, обычно на широком основании.

Тип 2 – изъязвленные карциномы с четко отграниченными приподнятыми краями.

Тип 3 – изъязвленные, инфильтрирующие карциномы без четких границ.

Тип 4 – неизъязвленные, диффузно инфильтрирующие карциномы.

Тип 5 – неклассифицируемые распространенные карциномы.

Таким образом, в классификации японской ассоциации рака желудка макроскопическое описание рака желудка представлено 6 типами. Тип 0 с его подтипами адаптирован для эндоскопического описания и включает в себя как неинвазивные неоплазии, так и неоплазии с инвазией в подслизистый слой. Выглядит эта классификация следующим образом:

Тип 0-I, Полиповидный:

На ножке (0-Ip),

Без ножки (0-Is).

Тип 0-II Неполиповидный и неподрытый:

Немного приподнятый (0-IIa),

Полностью плоский (0-IIb),

Немного углубленный без язвы (0-IIc).

Тип 0-III Неполиповидный с явной язвой.

Классификация типа 0 неопластических поражений применима к карциномам, доброкачественным интраэпителиальным неоплазиям как низкой, так и высокой степени, а также к неопластическим поражениям, которые способны нести в себе неопластический компонент (например, гиперпластические полипы). Морфология неопластических поражений типа 0 предсказывает глубину инвазии в стенку пищеварительного тракта, обеспечивая “эндоскопическое стадирование”. Согласно Парижской эндоскопической классификации поверхностных неопластических поражений пищевода, желудка и толстой кишки (2002г.), неопластические поражения называются поверхностными, когда их эндоскопические признаки говорят о том, что пенетрация распространяется в стенку ЖКТ не более, чем до подслизистой основы, то есть нет инфильтрации собственной мышечной оболочки [96].

Однако прогресс эндоскопических технологий может предложить и другие перспективы в плане новых, более удобных классификаций неопластических поверхностных поражений ЖКТ.

### **1.3 Эндоскопические методы лечения эпителиальных образований СОЖ**

В повседневной практике применяется два основных метода лечения пациентов с ранними формами рака желудка: хирургический и эндоскопический. Хирургический метод наиболее распространён и применяется в большинстве клиник мира. Концепция же эндоскопического метода лечения появилась в Японии в 80-х годах прошлого столетия. Главным принципом данной концепции является сохранение органа, при этом избегается тяжёлая инвалидизация и сохраняется трудоспособность пациента, тем самым улучшается качество его жизни [39]. Реализация данной тактики стала возможной в результате проведения в Японии массовых скрининговых программ по выявлению рака желудка, а также развития эндоскопических методов диагностики [58, 72].

К наиболее популярным эндоскопическим методикам можно отнести

электроэксцизию, аргано-плазменную абляцию, фотодинамическую терапию, лазерную абляцию опухоли, колпачковую эндоскопическую резекцию слизистой, эндоскопическую резекцию слизистой с диссекцией в подслизистом слое. Каждая из перечисленных методик имеет ряд достоинств и недостатков.

Распространенной эндоскопической методикой является петлевая электроэксцизия образований. Данная методика была одной из первых в арсенале эндоскопистов и применялась с 70-х годов прошлого столетия для удаления полиповидных образований из желудка [122, 128]. Методика имеет хорошие результаты при удалении образований на ножке или на небольшом суженном основании, что позволяет контролировать зону удаления образования. Однако при образованиях больших размеров на широком основании или плоских типах неоплазий данный метод недостаточно эффективен, что связано с невозможностью контролировать зону резекции, и, как следствие, возможно выполнение резекции по ткани образования. При плоских образованиях главной трудностью является наложение петли на зону образования (петля соскакивает). Введение растворов под образование не решает проблему наложения петли полностью. Несмотря на это, данный метод остается простым и эффективным при удалении доброкачественных полиповидных образований и используется по сей день.

Применение высокоэнергетического лазера для лечения неоплазий является еще одной эндоскопической методикой. Данная методика стала применяться с 80-х годов прошлого столетия. В гибкой эндоскопии применялся преимущественно ND:YAG лазер. По мнению ряда российских ученых [26, 27], показаниями к применению лазера могут быть крупные или множественные полипы небольшого размера различных отделов ЖКТ. Наиболее целесообразно применение данной методики при наличии полипов на широком основании, в то время как полипы на ножке эффективнее удалять методом петлевой электроэксцизии [43]. По мнению некоторых зарубежных авторов, применение ND:YAG лазера возможно как для лечения гиперпластических полипов, аденом, так и для паллиативного лечения злокачественных эпителиальных образований

верхних отделов ЖКТ [65, 121, 46]. Однако, несмотря на все достоинства метода, у него существует ряд недостатков. При использовании данной методики ткань выпаривается и нет субстрата для гистологического исследования. Кроме того, сложно рассчитать глубину проникновения излучения, необходимую мощность и экспозицию.

Фотодинамическая терапия неопластических образований СОЖ является еще одним высокоэффективным эндоскопическим методом. Принцип этого метода заключается в селективной фотодеструкции ткани неоплазии за счет направленного потока лазера и специфической тропности препаратов-фотосенсибилизаторов к опухолевой ткани. Как правило, для фотодинамической терапии применяют генераторы лазера с длиной волны 630, 635, 662, и 670 нм и препараты фотогем, фотосенс, радахлорин и аласенс [28]. На ранних этапах фотодинамическая деструкция применялась как монометод для лечения поверхностного рака желудка, а также для паллиативного лечения неоперабельных больных. По данным некоторых ученых, эффективность достигала 70,5% [88]. К существенным недостаткам данной методики можно отнести отсутствие возможности получить гистологию и оценить удаление опухоли в глубоких слоях. Кроме того, эффект лечения можно оценить только через несколько недель. Прием фотосенсибилизаторов требует от пациентов нахождения в специальных фотозащищенных палатах, чтобы избежать фотореакции и получения ожогов. Все это значительно усложняет массовое применение данной методики. Несмотря на все существенные недостатки метода, он применяется у неоперабельных больных или в составе комплексного лечения.

Несмотря на ряд достоинств, ни одна из перечисленных методик не могла полностью удовлетворять требованиям радикального лечения раннего рака желудка. Все это создало предпосылки для развития эндоскопической техники, инструментария и новых эндоскопических методик.

Еще одним эндоскопическим методом является коагуляция доброкачественных эпителиальных образований аргоно-плазменным потоком (АРС). Принцип данного метода заключается в коагуляции тканей неоплазий

высокочастотным электрическим током, распространяющимся от источника к точке приложения через поток ионизированного газа (аргона). На сегодняшний день данная методика нашла широкое применение в практике. Показаниями к применению APC могут быть кровотечения, в том числе из опухолей, как верхнего, так и нижнего отдела ЖКТ, телеангиоэктазии (мальформации) в комплексном лечении рака желудка [73]. По мнению Sagawa et al. [117], аргоно-плазменную коагуляцию можно применять для лечения раннего рака желудка в тех случаях, когда невозможно выполнить хирургическое лечение или эндоскопическую резекцию слизистой (EMR). Он применил данный метод у 27 пациентов с внутрислизистым раком желудка, которые отказались от хирургического лечения, и только у одного пациента возник рецидив опухоли. Позже Kitamura et al. в своем исследовании применил APC для лечения рака желудка у 40 пациентов, и только у пяти из них возникли рецидивы опухоли [93]. В некоторых исследованиях была показана эффективность применения APC с подкалыванием в подслизистый слой физиологического раствора для лечения аденом желудка с дисплазией легкой степени [98]. Однако, несмотря на все достоинства данной методики, у нее тоже есть недостатки. При применении аргоно-плазменной коагуляции невозможно сразу оценить адекватность удаления образования из-за ожоговой раны, а также сложно оценить глубину терапевтического воздействия.

Эндоскопическая резекция участка слизистой с диссекцией в подслизистом слое (ESD) и эндоскопическая резекция участка слизистой с использованием дистального колпачка (EMR) включены в стандарты оказания медицинской помощи в Японии. Основой успеха этих методик являются жесткие критерии отбора пациентов. На сегодняшний день существуют стандартные и расширенные критерии, позволяющие выполнять в Японии пациентам эндоскопические методы лечения. К стандартным показаниям относятся высокодифференцированные опухоли без инвазии в подслизистый слой размером менее или равным 2 см и без изъязвлений. К расширенным показаниям добавили возможность включать в группы эндоскопического лечения опухоли без инвазии

в подслизистый слой, высокодифференцированного типа без изъязвлений и размером больше 2 см; опухоли высокодифференцированного типа с изъязвлением и размерами меньше или равными 3 см и опухоли низкодифференцированного типа без изъязвлений размерами меньше или равными 2 см [86].

Недавно были опубликованы результаты исследования, проведенного в Японии и включавшего ретроспективный анализ 5-летнего наблюдения за пациентами, которым было выполнено эндоскопическое лечение в объеме резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое по поводу раннего рака желудка. В исследовании прослежены результаты лечения 1537 пациентов, из которых 781 пациенту ESD была выполнена по стандартным показаниям, 713 пациентам по расширенным показаниям. У основной части пациентов опухоли были дифференцированным типом раннего рака желудка, лишь у 43 пациентов опухоли имели недифференцированный тип раннего рака. Показатели 5-летней выживаемости были 92,6%, 99,9% соответственно [126].

Уровень осложнений при выполнении эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое крайне низкий. Так, по данным ряда западных исследований, осложнения в виде перфорации во время диссекции составили 2,7%, а отсроченные перфорации - 0,39%. Осложнения в виде кровотечения во время операции составили 2,9%, а отсроченные кровотечения в раннем послеоперационном периоде - 3,6% [53]. Кроме того, эндоскопические методы лечения более физиологичны и не влияют на качество жизни пациентов. Они не страдают от послеоперационных синдромов (тошноты, рвоты, ухудшения аппетита, потери веса, диареи), в отличие от пациентов, которых лечат традиционным хирургическим методом. Эти данные были продемонстрированы в крупном исследовании, проведенном в Корее [57].

Такое изобилие эндоскопических методов существенно расширило возможности лечения как доброкачественных, так и злокачественных эпителиальных образований ЖКТ.

Традиционными хирургическими методами лечения как раннего, так и

распространенного рака желудка в России, Европе, США являются: субтотальная дистальная резекция желудка, субтотальная проксимальная резекция желудка, гастрэктомия, функционально-сберегающие операции [41, 39]. К последним относятся: дистальная резекция желудка с сохранением привратника, сегментарная (клиновидная) резекция, вагус-сохранная проксимальная резекция. По мнению ряда авторов, применение стандартных хирургических методов лечения дает хорошие результаты выживаемости пациентов, однако значительно ухудшает их качество жизни [12, 16, 33]. Одним из наиболее частых осложнений после гастрэктомии или резекции желудка является демпинг-синдром. В своей статье Волков С.Е. и др. приводят анализ работ российских ученых о частоте демпинг-синдрома у оперированных больных, которая колеблется от 3,5 до 80% [8]. По данным некоторых зарубежных авторов, демпинг-синдром может развиваться в 45% случаев после резекции желудка и гастрэктомии с реконструкцией по Ру [116]. По данным других зарубежных авторов, развитие различных постоперационных синдромов достигает 20% [25]. Наименьшее количество послеоперационных синдромов развивается при выполнении реконструкции по Ру при дистальной резекции желудка по сравнению с операциями Бильрот в модификации 1 и 2 [144]. В то же время Ishikawa K. et al. в своем исследовании, которое включало 61 пациента с диагнозом «рак желудка», показал, что развитие постоперационного демпинг-синдрома, рефлюкс гастрита значительно реже наблюдалось в группе пациентов с сегментарной резекцией желудка, нежели с дистальной [38,83].

Итак, в ранней диагностике и лечении эпителиальных образований СОЖ, в том числе и раннего рака желудка, несмотря на достигнутые успехи, остается множество вопросов и трудностей.

Решению вышеуказанных вопросов и трудностей посвящена настоящая работа.

## Глава 2. Клинический материал и методы исследования

В рамках проводимой диссертационной научной работы проанализированы данные 278 пациентов с поверхностными эпителиальными образованиями СОЖ с подозрением на неопластический процесс. Исследуемая группа пациентов находилась на стационарном лечении и на амбулаторном обследовании.

Работа проводилась на базе эндоскопического отделения ФГБУ “ЦКБ с поликлиникой” УД Президента РФ (главный врач Н.К. Витько) и кафедре 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).

*Критерием включения пациентов в исследуемую группу были:*

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 100 лет, у которых во время выполнения скрининг ЭГДС были выявлены эпителиальные образования и участки СОЖ, имеющие подозрение на наличие фокусов неоплазии.
2. Согласие больного на проведение данных режимов обследования и лечения.

*Критериями исключения пациентов их группы исследования были:*

1. Некомпенсированная соматическая патология.
2. Поливалентная аллергия.
3. Установленная гиперчувствительность к флюоресцеину натрия, индигокармину.
4. Психические заболевания, алкогольная и наркотическая зависимость.
5. Беременность или кормление грудью.
6. Любое клиническое состояние, не позволяющее безопасно провести исследование и лечение.
7. Отказ больного от данного типа исследования.

## 2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

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. Распределение пациентов, включенных в исследование, относительно пола и возраста представлено в табл. 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов, включенных в исследование, относительно пола и возраста (n=278; 100%)

Возрастной интервал	Мужчины		Женщины		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
До 30 лет	2	1	2	1	4	2
31 – 40 лет	6	2	3	1	9	3
41 – 50 лет	5	2	5	2	10	4
51 – 60 лет	18	6	15	5	33	11
61 – 70 лет	43	15	23	8	66	23
71 – 80 лет	52	19	43	15	95	34
81 – 90 лет	32	12	27	10	59	22
91 – 100 лет	2	1	0	-	2	1
<b>Итого:</b>	160	58	118	42	278	100

При анализе данных, представленных в табл. 1, выявлено, что наибольшее количество пациентов (34%), включенных в исследование находилось в возрастном интервале 71-80 лет, меньшее количество пациентов пришлось на интервалы возраста в 61-70 лет и 81-90 лет и составило 23% и 22% соответственно. Максимальное количество (79%) пациентов, включенных в исследование, было в возрасте старше 61 года.

Преднамеренно не использовались возрастные интервалы, рекомендованные ВОЗ, а все включенные в исследование пациенты разделены на возрастные группы с интервалом 10 лет для того, чтобы проследить в каком возрастном интервале появляются различные неопластические изменения СОЖ.

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 эту группу было включено 150 пациентов: 89 мужчин и 61 женщина. Средний возраст в группе составил  $69,72 \pm 13,98$  (у мужчин средний возраст  $70,2 \pm 13,9$ , у женщин  $69,0 \pm 14,6$ ). В первой группе у пациентов было исследовано 176 поверхностных эпителиальных образований СОЖ. В табл. 2 отображено распределение пациентов, включенных в группу №1, по полу и возрасту.

Таблица 2 - Распределение пациентов по полу и возрасту в исследуемой группе №1 (n=150; 100%)

Возрастной интервал	Мужчины		Женщины		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
До 30 лет	2	1,3	2	1,3	4	2,7
31 – 40 лет	3	2,0	2	1,3	5	3,3
41 – 50 лет	2	1,3	2	1,3	4	2,7
51 – 60 лет	9	6,0	9	6,0	18	12,0
61 – 70 лет	21	14,0	12	8,0	33	22,0
71 – 80 лет	33	22,0	20	13,3	53	35,3
81 – 90 лет	17	11,3	14	9,3	31	20,7
91 – 100 лет	2	1,3	0	0	2	1,3
<b>Итого:</b>	89	59,3	61	40,7	150	100

Анализ данных, представленных в табл. 2, показывает, что наибольшее количество пациентов - 53 (35,3%) - с подозрением на неопластические изменения СОЖ находилось в возрастном интервале 71-80 лет. Уменьшение количества пациентов отмечается в возрастных интервалах 61-70 лет и 81-90 лет и составляет 33 (22,0%) и 31 (20,7%) соответственно.

В группе №2 выполнялась ЭГДС, дополненная режимом узкого спектра света (NBI), оптическим увеличением (Zoom) и конфокальной лазерной эндомикроскопией (КЛЭМ). В группу было включено 128 человек, 71 мужчина и 57 женщин. Средний возраст в группе составил  $70,09 \pm 12,69$ , (у мужчин  $69,3 \pm 12,9$ , у женщин  $71,1 \pm 12,5$ ). Во второй группе было исследовано 231

эпителиальное образование СОЖ. Распределение пациентов, включенных в группу №2, по полу и возрасту представлено в табл. 3.

Таблица 3 - Распределение больных по полу и возрасту в исследуемой группе №2 (n=128; 100%)

Возрастной интервал	Мужчины		Женщины		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
До 30 лет	0	0	0	0	0	0
31 – 40 лет	3	2,3	1	0,8	4	3,1
41 – 50 лет	3	2,3	3	2,3	6	4,7
51 – 60 лет	9	7,0	6	4,7	15	11,7
61 – 70 лет	22	17,2	11	8,6	33	25,8
71 – 80 лет	19	14,8	23	18,0	42	32,8
81 – 90 лет	15	11,7	13	10,2	28	21,9
91 – 100 лет	0	0	0	0	0	0
<b>Итого:</b>	71	55,5	57	44,5	128	100

Как видно из табл. 3, наибольшее количество пациентов - 42 (32,8%), - у которых были заподозрены неопластические изменения СОЖ, находились в возрастном интервале 71-80 лет. Несколько меньшее количество пациентов находится в возрастных интервалах 61-70 лет и 81-90 лет. В этих возрастных интервалах доля пациентов составила 25,8% и 21,9% соответственно.

Было проанализировано распределение больных в исследуемых группах по полу (Рис. 1).

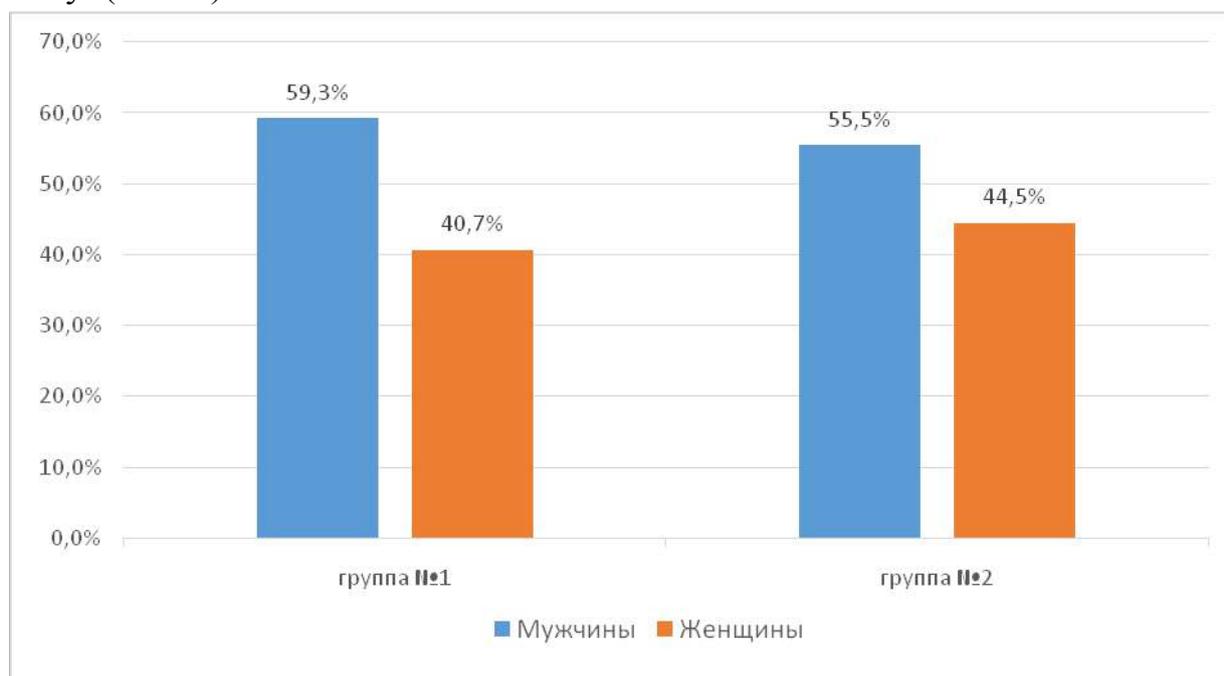


Рис. 1. Распределение больных по полу в исследуемых группах (n=278, p<0,05).

Из рис. 1 видно, что в обеих группах преобладали мужчины, что соответствует данным о более частом распространении неоплазий среди мужчин, чем женщин. При обработке данных в сравниваемых группах больных статистически достоверной разницы не получено ( $p < 0,05$ ).

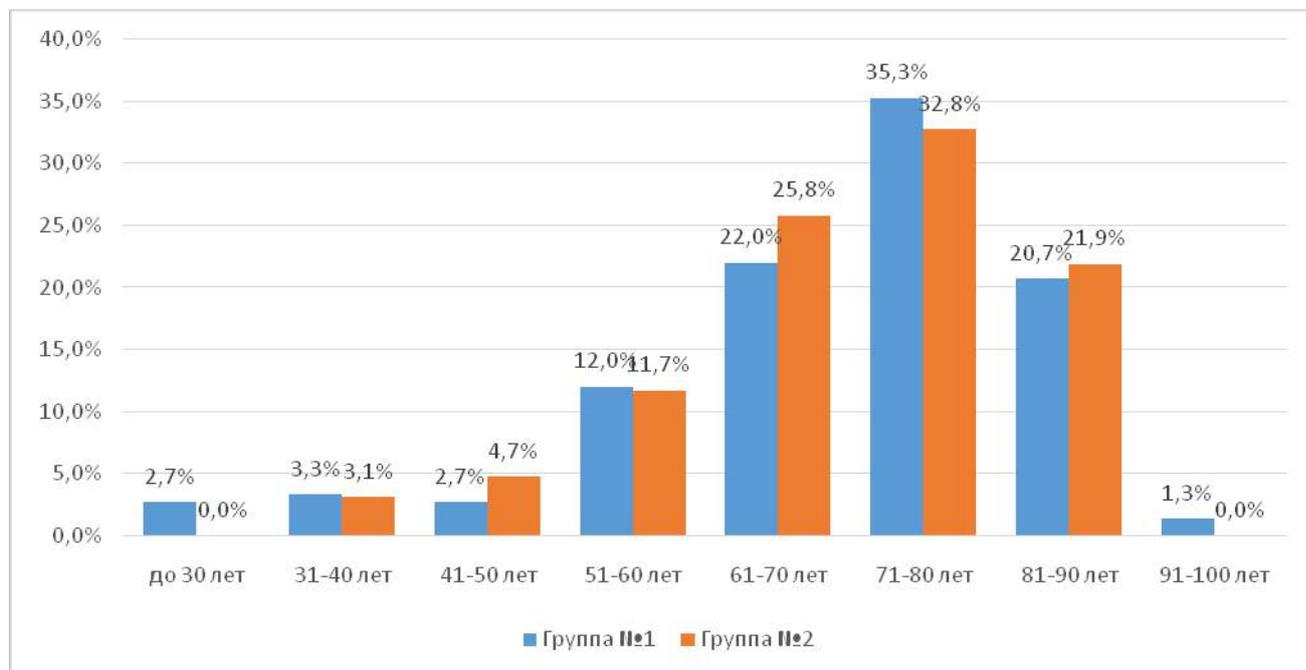


Рис. 2. Сравнение распределения пациентов по возрастному составу в исследуемых группах ( $n=278$ ,  $p < 0,05$ ).

При статистическом сравнении исследуемых групп по возрастному составу также не было выявлено статистически достоверной разницы ( $p < 0,05$ ), что представлено на рис. 2.

Учитывая, что поверхностные эпителиальные образования желудка не имеют специфической симптоматики, бессимптомное течение было 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%. Данные представлены на рис. 3.



Рис. 3. Характеристика пациентов, включенных в исследование, по частоте клинических симптомов.

Статистическая обработка частоты клинических симптомов (рис. 3) показала отсутствие достоверных различий в обеих группах ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, обе группы сопоставимы по полу, возрасту и характеру жалоб.

Всем больным выполнялись клинические (сбор жалоб и анамнеза у больных, физикальный осмотр), лабораторные и инструментальные методы, что позволило определить сопутствующую патологию (табл. 4). Сопутствующие заболевания имелись у 97% пациентов. В обеих группах преобладали 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%).

Таблица 4 - Распределение сопутствующей патологии в первой и второй исследуемых группах пациентов ( $n_1=150$ , 100%;  $n_2=128$ , 100%)

Заболевание	Группа №1 ( $n_1=150$ )		Группа №2 ( $n_2=128$ )	
	$n_1$	%	$n_2$	%
Гипертоническая болезнь	77	51,3%	62	48,4%
ИБС	97	64,7%	71	55,5%
Искривление носовой перегородки	13	8,7%	10	7,8%
Дивертикулез толстой кишки	68	45,3%	57	44,5%
Заболевания щитовидной железы	41	27,3%	21	16,4%
Остеохондроз позвоночника	37	24,7%	39	30,5%
Коксартроз или гонартроз	19	12,7%	17	13,3%
Остеопороз	3	2,0%	1	0,8%
Нефролитиаз	26	17,3%	13	10,2%
Аденома предстательной железы	59	39,3%	48	37,5%
Хронический панкреатит	63	42,0%	46	35,9%
Хронический холецистит	51	34,0%	40	31,3%
Паховая или пупочная грыжа	19	12,7%	9	7,0%
Сахарный диабет	46	30,7%	20	15,6%
Язвенная болезнь в анамнезе	35	23,7%	32	25,0%
Хронический атрофический гастрит	85	56,7%	65	50,8%

## 2.2 Лабораторная и инструментальная диагностика эпителиальных образований желудка

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), общий анализ мочи (плотность, мутность, наличие лейкоцитов, эритроцитов, глюкозы, уробилиногена, солей), биохимический анализ крови (определение уровня билирубина, аспарагиновой аминотрасферазы (АСТ), аланиновой аминотрасферазы (АЛТ), холестерина, общего белка, глюкозы). Данные клинического, биохимического анализов крови и общего анализа мочи в большинстве случаев специфических признаков, характерных для неопластических изменений слизистой желудка, не содержали. Все лабораторные исследования проводились по принятой в клинике методике.

У всех пациентов, включенных в исследование, ранее выполнялась ЭГДС, при которой были выявлены поверхностные эпителиальные образования слизистой оболочки желудка. Для уточняющей диагностики 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, проводились скрининговые ЭГДС эндоскопами с передачей изображения HDTV (High-Definition Television) качества, оснащенными функцией освещения слизистой пучком света с узким спектром – NBI (Narrow Band Imaging). Исследования выполнялись под местной анестезией 10% раствором лидокаина. По индивидуальным показаниям (повышенный рвотный рефлекс, приступы паники, пожелание больного) ЭГДС выполнялась под внутривенной седацией 1% раствором пропафола<sup>®</sup>. По показаниям для снижения пенообразования слизистого секрета и улучшения качества визуализации СОЖ производилась обработка раствором семитикона (эспумизана<sup>®</sup>). С целью снижения перистальтической активности мышечного слоя желудка применялся 0,1% раствор атропина при отсутствии у больного противопоказаний.

Первую группу составили 150 пациентов с наличием 176 поверхностных эпителиальных образований, вторую группу – 127 пациентов с наличием 231 поверхностного эпителиального образования. При выявлении поверхностных образований или участков слизистой, имеющих подозрение на наличие неопластического процесса, больным назначалась повторная уточняющая ЭГДС, дополненная осмотром в режиме узкого спектра света с оптическим увеличением и конфокальной лазерной эндомикроскопией и прицельной биопсией в группе №2; в группе №1 повторная уточняющая ЭГДС была дополнена осмотром в режиме узкого спектра света, дополненная оптическим увеличением и прицельной биопсией. Статистическая характеристика эндоскопических методик представлена в табл. 5.

Таблица 5 - Статистическая характеристика эндоскопических 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

Описание макроскопической картины выявленных участков слизистой осуществлялось в соответствии с Парижской макроскопической классификацией, подробно описанной выше [96]. Для описания изменений в эпителиальных образованиях слизистой, выявленных при помощи технологии NBI и Zoom, применялась VS классификация, предложенная Yao at all [66, 104, 138], иллюстрация которой представлена на рис 4.

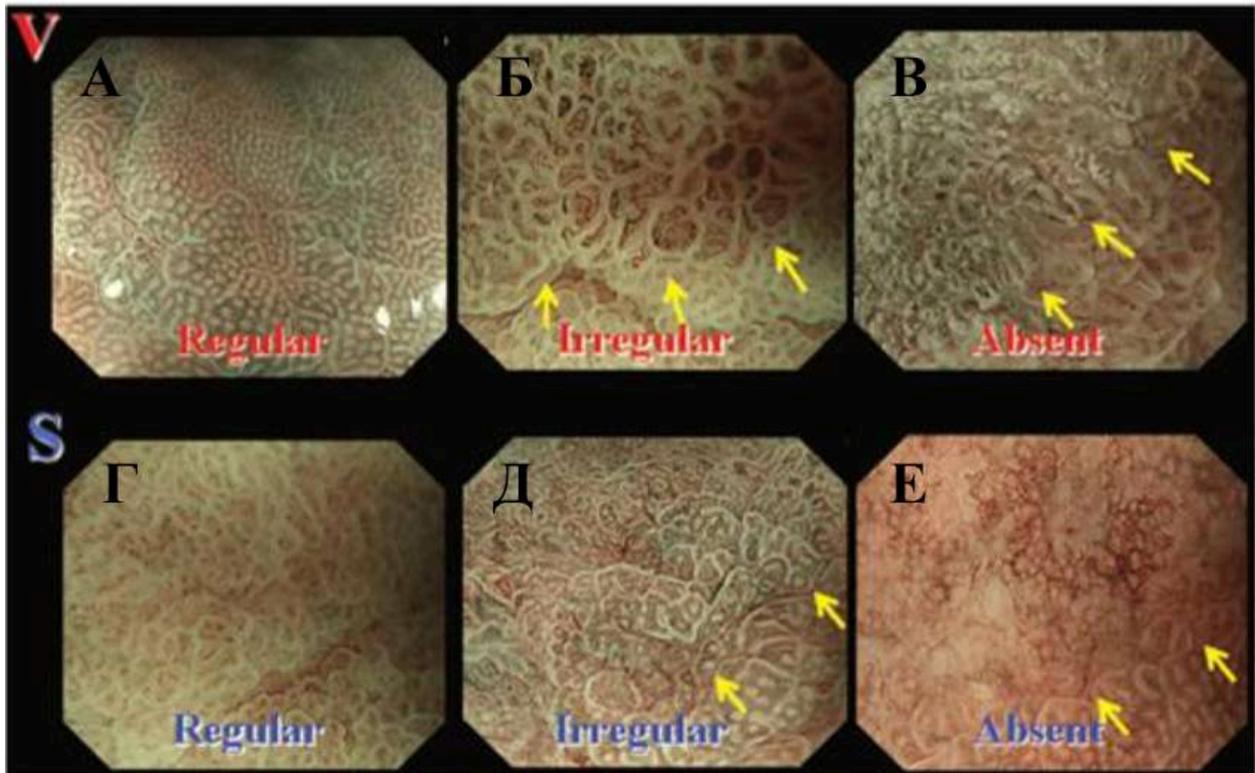


Рис. 4. VS-классификация, предложенная К. Yao.:

*A - регулярный сосудистый рисунок,*

*Б - нерегулярный сосудистый рисунок,*

*В - зона отсутствия сосудистого рисунка,*

*Г - регулярный ямочный рельеф,*

*Д - граница между регулярным и нерегулярным ямочным рельефом,*

*Е - граница между регулярным ямочным рельефом и зоной отсутствия ямочного рельефа.*

Для описания конфокальных изображений использовали критерии, разработанные в результате применения КЛЭМ у пациентов с поздними стадиями

рака. Полученные данные сравнивались с морфологическими препаратами, полученными из операционного материала. Данная группа пациентов не учитывалась при вычислении диагностической чувствительности, специфичности и общей точности комбинированной методики, а также на основании данных, предоставленных производителем оборудования, полученных в доклинических испытаниях на животных моделях и в последующих клинических испытаниях на людях.

При скрининговых ЭГДС, выполнявшихся в стационаре ФГБУ “ЦКБ с поликлиникой” УД Президента РФ, использовались гастроскопы GIF N180 с передачей изображения в HDTV качестве и функцией узкоспектрального режима, который повышает контрастность изображения и визуализацию сосудистых структур за счет освещения слизистой пучком света синего и зеленого спектра. Принцип действия представлен на рис. 5.

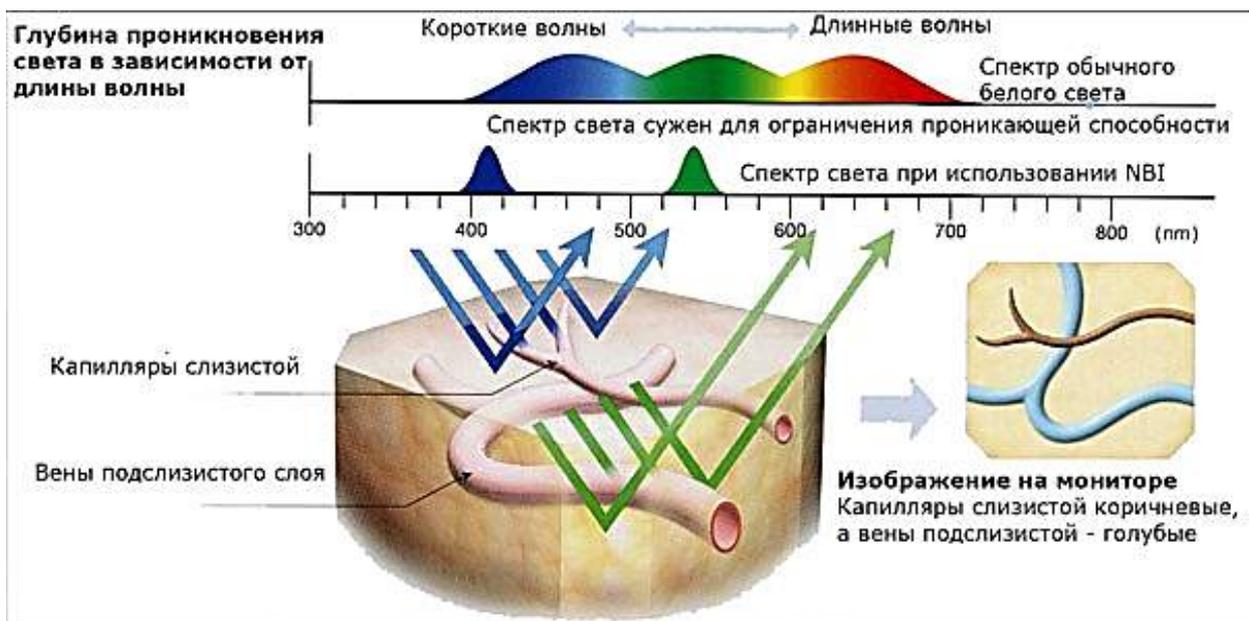


Рис. 5. Принцип распространения света с узким спектром длины волны в тканях СОЖ.

Для уточняющей эндоскопической диагностики использовалось эндоскопическое оборудование фирмы “Olympus” (Япония): система Evis Exera II, видеопроцессор CV 180, источник света CVL 180 и система Evis Lucera, включавшая видеопроцессор CV 260, а также гастроскопы GIFQ160Z, GIF FQ260Z, оснащенные функциями NBI и оптического увеличения в 80 раз за счет системы подвижных линз, установленных в дистальную часть эндоскопа. С целью

создания оптимального фокусного расстояния и стабилизации изображения при использовании режима оптического увеличения Zoom применялся прозрачный силиконовый дистальный колпачок.

Для проведения конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭМ) использовалась система Cellvizio “Mauna Kea Technologies” (Франция), состоящая из конфокального лазерного сканирующего блока F-400 (лазер 488 нм), зондов GastroFlex-UHD™, плоского дисплея, компьютера с мышкой, специального профессионального программного обеспечения, разработанного Mauna Kea Technologies для получения изображений, и педали дистанционного управления.

### **Методика выполнения комбинированной техники с применением режимов NBI и Zoom.**

Эндоскоп с установленным дистальным колпачком проводится в просвет желудка. Далее из желудка эвакуируется пенистое содержимое (при его наличии), выполняется отмывание слизистой очищенной водой для удаления слизи и примесей желчи, так как при использовании режима узкого спектра света желчь светится красным цветом, что затрудняет изучение поверхностного ямочного рельефа слизистой и капиллярного рисунка. После отмывания слизистой желудка выполняется ее осмотр в режиме белого света и визуализация участков слизистой, требующих детального осмотра. Дистальный конец прибора подводится к исследуемому участку слизистой до легкого касания краем колпачка слизистой оболочки желудка. Далее включается режим узкого спектра света при помощи специальной кнопки на блоке осветителя или нажатием запрограммированной кнопки на ручке эндоскопа.

После первичной оценки исследуемого образования СОЖ и выявления зоны с наиболее измененным поверхностным ямочным рельефом, дистальный колпачок прислоняется всем контуром к слизистой оболочки так, чтобы исследуемая зона оказалась внутри колпачка. Затем, используя специальный рычажок управления системойдвигающихся линз, наподобие управления подъемником на дуоденоскопах, находят оптимальное фокусное расстояние

между объективом эндоскопа и исследуемым образованием СОЖ, позволяющее детально изучить строение поверхностного ямочного рельефа слизистой и капиллярный рисунок. Схематичное изображение принципа работы Zoom эндоскопа представлено на рис. 6.



Рис. 6. Схематичное устройство увеличительного (Zoom) эндоскопа.

При выявлении в исследуемой зоне участков с признаками фокусов неоплазии выполняется прицельная биопсия.

### **Методика выполнения комбинированной техники с применением режимов NBI, Zoom и КЛЭМ.**

Методика выполнения комбинированного эндоскопического исследования с использованием конфокальной лазерной эндомикроскопии схожа с описанной выше комбинированной методикой с применением режима узкого спектра света и оптического увеличения. После оценки изменений в режиме NBI с Zoom по инструментальному каналу эндоскопа к исследуемому образованию слизистой проводится специальный зонд. Зонды, состоящие из тысяч оптических волокон, передают сканирующий лазерный луч в зону наблюдения и фиксируют флуоресцентный свет, отражаемый тканью. При помощи коннектора зонд подключается к лазерному блоку, а дистальная часть зонда с фокусирующей линзой проводится через рабочий канал эндоскопа до легкого контакта с тканью. Зонды изготовлены из биосовместимых компонентов и совместимы с любым

эндоскопом, имеющим диаметр рабочего канала 2,8 мм или более. Гибкая структура зонда позволяет эндоскопу находиться почти в любой анатомической зоне. Получаемые конфокальные изображения черно-белые. Сканирование выполняется со скоростью 12 изображений в секунду, что создает эффект видеofilма. Кратность использования зондов ограничена двадцатью исследованиями.

Для получения изображений мы использовали контрастное вещество – 10% раствор флюоресцеина натрия в дозировке от 1,0 до 5 мл (максимальная доза за исследование). Через 30 секунд после внутривенного введения препарата получали конфокальные изображения. Флюоресцеин не окрашивает клеточные ядра и цитоплазму, накапливаясь в межклеточном пространстве (матриксе) и собственной мышечной пластинке слизистой, а также циркулирует в сосудистом русле [53]. Препарат метаболизируется в печени и начинает выводиться из организма уже через 20 минут после введения. Получение качественных конфокальных изображений возможно в течение 60 минут. Побочными явлениями от введения препарата практически всегда является транзиторное незначительное пожелтение кожных покровов и изменение цвета мочи в течение 6 часов [53, 95, 110, 132].

Флюоресцеин натрия вводили после выполнения осмотра в режиме NBI с Zoom и определения зон интереса, так как он может окрашивать слизистую желудка и кожные покровы в желтый цвет.

После легкого контакта конфокального зонда с исследуемым участком СОЖ и нажатия на педаль подачи лазерного луча на экране монитора воспроизводятся конфокальные изображения в режиме реального времени. Принцип работы конфокального микроскопа представлен на рис. 7.

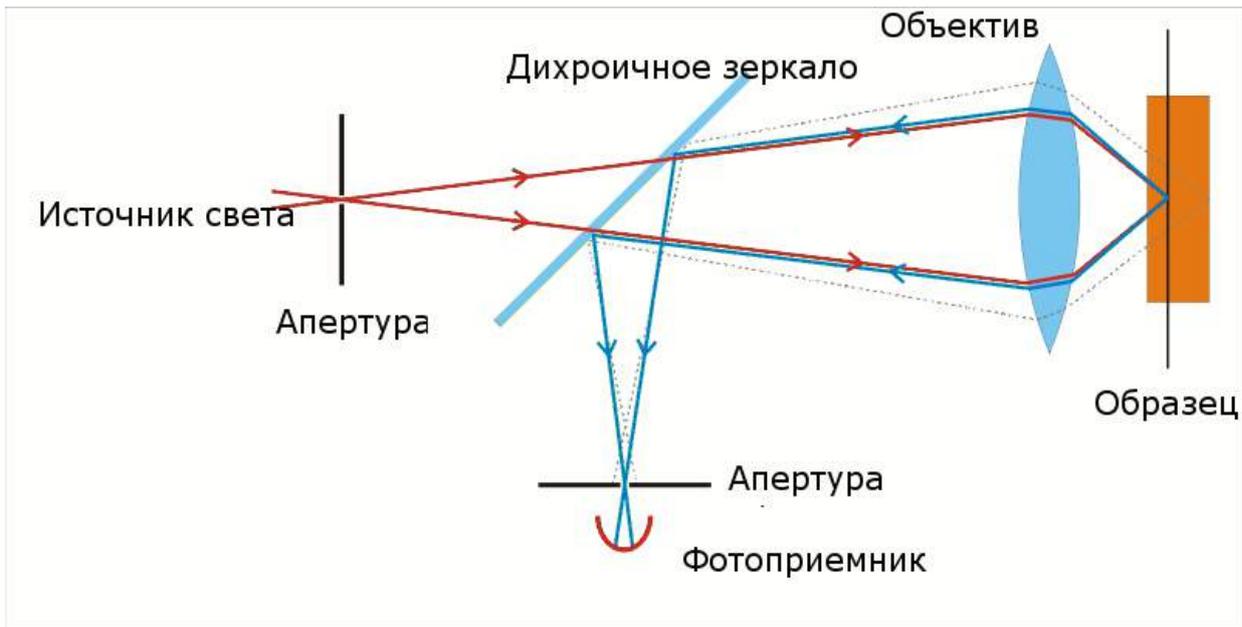


Рис. 7. Схематичное изображение принципа работы конфокального микроскопа.

После выполнения оценки, получаемой из исследуемого эпителиального образования картины, и определения зону с наибольшими изменениями, конфокальный зонд удалялся, и через инструментальный канал эндоскопа проводились биопсийные щипцы, выполнялся забор прицельной биопсии.

### 2.3 Морфологическое исследование и определение НР

Для определения *Helicobacter Pylori* в слизистой оболочке желудка использовали метод экспресс-диагностики уреазной активности биоптата СОЖ тест-системой Хелпил (“Ассоциация Медицины и Аналитики”, Санкт-Петербург) или гистологическое исследование.

Полученный в ходе эндоскопического исследования биоптат ткани для оценки уреазной активности помещали на тест-билет и через 3 мин оценивали появление индикационного эффекта - синего пятна на желтом фоне. О степени уреазной активности свидетельствует как скорость появления пятна, так и его диаметр и интенсивность окраски. Поскольку тест-билет обладает капиллярными сорбционными свойствами, он абсорбирует жидкость из биоптата, не окрашивая последний, поэтому биоптат был использован для дальнейшего морфологического исследования.

Для гистологического исследования биоптаты фиксировали в модифицированном растворе формалина. Затем переносили в 70° спирт на 1–2 суток и проводили по спиртам: 96° (1) и 96°(2), 100° (1) и 100° (2) по 20 мин в каждом. В течение 2-3 мин биоптат обезвоживали в смеси из 100° спирта и хлороформа (1:1), потом в течение 5 мин в хлороформе, заливая в парафин. После депарафинизации срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали по методу Гимза без дифференцировки для определения степени обсемененности НР. Исследование срезов осуществляли при увеличении в 200 раз. Степень обсемененности слизистой оболочки желудка НР оценивали согласно критериям, предложенным Л.И. Аруином и соавт. в 1995 г. (1): до 20 микробных тел в поле зрения — слабая степень обсемененности (+); от 20 до 50 микробных тел в поле зрения — умеренная степень (++); 50 и более микробных тел в поле зрения — выраженная степень обсеменения (+++).

Изучение биоптатов СОЖ проводилось по стандартной методике, заключающейся в фиксации препаратов, окраске их растворами гематоксилина и эозина с последующей микроскопией. По результатам морфологического исследования устанавливалось наличие или отсутствие фокусов неоплазии в исследуемом материале, тип кишечной метаплазии, степень диспластических изменений или дифференцировки рака. При подозрении на перстневидноклеточный тип рака желудка дополнительно применялся ШИК реактив.

#### **2.4 Эндоскопические методы лечения.**

Эндоскопическими методами у 60 пациентов выполнено удаление 74 ПЭО.

Для эндоскопического лечения поверхностных эпителиальных образований желудка применялся ряд эндоскопических 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 для более удобного наложения диатермической петли. Эндоскопические методы применялись для

удаления гиперпластических полипов размером более 2 см, а также полипов, локализующихся в антральном отделе и подвергающихся постоянной травматизации [89]. Для образований типа 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.

Эндоскопическая полипэктомия проводилась по принятой в клинике методике, которая заключалась в наложении диатермической петли на основание ножки полипа по визуальной неизменной слизистой, затягивании петли до полного плотного обхвата ножки полипа, проведении тракционного контроля с целью исключения попадания в петлю глубоких слоев стенки желудка. Затем выполнялась электроэксцизия в смешанном режиме резания и коагуляции. После отсечения новообразования оценивался коагуляционный струп, гемостаз, после чего удаленное новообразование извлекалось для морфологического исследования. Методом традиционной полипэктомии удалено 21 образование. Осложнение имелось в 3 случаях в виде кровотечения, которые было остановлено эндоскопически.

Метод полипэктомии, дополненный гидравлической подушкой, отличался от традиционной полипэктомии созданием в подслизистом слое гидравлической подушки за счет введения раствора гидроксиэтилового крахмала “Хес”, которым производилась гидропрепаровка слизистой оболочки желудка вместе с эпителиальным образованием. Препарат обладает волемическими свойствами, что позволяет ему удерживать жидкость в подслизистом слое. Для улучшения визуализации вводимый раствор подкрашивали раствором индигокармина 0,2%. Накладывали диатермическую петлю с захватом слизистой вокруг

новообразования, отступив на 0,5 см. Проводили десуфляцию воздуха через эндоскоп. Эпителиальное образование с окружающей слизистой входило в открытую петлю, что позволяло обхватить его петлёй, которая смыкалась вокруг основания новообразования с неизменённой окружающей слизистой. Затем производили электроэксцизию в смешанном режиме тока с постепенным закрытием диатермической петли вплоть до полного отсечения новообразования. На месте удаления образовывалась раневая поверхность с ровными коагулированными краями слизистой.

Методом полипэктомии с предварительной инъекцией раствора в подслизистый слой удалено 21 образование. Осложнение зафиксировано в одном случае и устранено эндоскопически.

Техника выполнения эндоскопической резекции слизистой (EMR) с применением дистального колпачка заключается в следующем: по здоровым тканям, отступив от границы образования 0,5 см, производится нанесение разметки с использованием зонда для аргоно-плазменной коагуляции или точечного электрода с обозначением проксимального и дистального краев. Далее под образование вводится раствор (NaCl 0,9% или Хес), подкрашенный раствором индигокармина (0,2%), для создания гидравлической подушки в подслизистом слое. После этого на дистальный конец эндоскопа надевается колпачок, внутрь которого на специальный выступ укладывается диатермическая петля. Затем колпачок с уложенной петлей устанавливается к проксимальной границе образования и производится аспирация образования вместе с окружающими тканями в полость колпачка и формированием “псевдоножки полипа” с одновременным затягиванием диатермической петли и последующей резекцией участка слизистой. Далее визуально оцениваются края и дно дефекта, гемостаз, после чего производится извлечение резецированного участка слизистой с последующим расправлением, фиксацией на пенопластовом планшете иглами и погружением в раствор 10% формалина. Данный момент очень важен для оценки образования, его латеральных и вертикальных краев резекции. Методом EMR

удалено 13 ПЭО, осложнения зафиксированы в 2 случаях в виде кровотечения, которые устранены эндоскопическим способом.

Выполнение эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое начинали с нанесения разметки вокруг удаляемого образования, отступив от его края 0,3-0,5 см, с использованием зонда для аргоноплазменной коагуляции или ножа Dual Knife (компания "Olympus"). Далее под основание образования вводился раствор (NaCl 0,9% или Хес), подкрашенный раствором красителя индигокармина (0,2%), до равномерного приподнятия участка слизистой с новообразованием. Следующим этапом производился окаймляющий разрез слизистой оболочки желудка с использованием игольчатого ножа (Dual Knife); при необходимости он чередовался с ножом с керамической головкой на дистальном конце (IT-Knife компания "Olympus"). После выполнения циркулярного разреза на дистальный конец эндоскопа устанавливался и фиксировался специальный колпачок (компания "Olympus") с отверстием в боковой стенке для раздвижения тканей и тем самым улучшения визуализации операционного поля. Затем производилась диссекция в подслизистом слое. При визуализации крупных сосудов или возникновении кровотечения выполнялась электрокоагуляция кровоточащих сосудов с использованием гемостатических щипцов Coagrasper (компания "Olympus"). Перед окончанием операции визуально оценивались края и дно дефекта, гемостаз, после чего производилось извлечение резецированного образования с последующим расправлением, фиксацией на пенопластовом планшете иглами и погружением в раствор 10% формалина. Методом ESD удалено 15 образований. Кровотечения возникли в 2 случаях, в 1 случае - перфорация стенки желудка. Все осложнения устранены эндоскопическими методами.

## **2.5 Методы статистической обработки данных**

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 (эпителиальных образований СОЖ) ( $n$ ), доля ( $p$ , в процентах от общего количества), стандартная ошибка доли ( $s_p$ ). Определялся 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

В обоих исследуемых группах результат рассматривали как истинно положительный (ИП), если во время эндоскопического исследования делалось заключение, что данная картина с большей вероятностью соответствует наличию гиперплазии слизистой/гиперпластическому полипу, фокусов кишечной метаплазии, а дальнейшее морфологическое исследование биоптатов подтверждало наличие в исследуемом материале гиперпластических изменений, фокусов кишечной метаплазии по тонко- или толстокишечному типу. Если морфологическое исследование не выявляло признаков гиперплазии слизистой/гиперпластического полипа, кишечной метаплазии, то результат рассматривался как ложноположительный (ЛП).

В первой исследуемой группе, если по результатам эндоскопического исследования делалось заключение о наличии в исследуемом участке фокусов дисплазии/рака и морфологическим исследованием подтверждалось наличие фокусов дисплазии и/или рака, то результат считался истинно положительным (ИП). В том случае, если в исследуемом материале не было выявлено ни фокусов дисплазии, ни фокусов рака, результат считался ложноположительным (ЛП).

Во второй исследуемой группе, если по результатам эндоскопического исследования делалось заключение - дисплазия, то по результатам морфологического исследования в исследуемом материале должны были быть выявлены фокусы дисплазии любой степени тяжести. При вынесении эндоскопического заключения о наличии фокусов рака в результате морфологического исследования должны были быть выявлены фокусы рака

любой степени дифференцировки, включая перстневидноклеточный рак. В этом случае результат считался истинно положительным (ИП). Если при эндоскопическом исследовании, в соответствии с критериями, применявшимися в исследуемой группе, давалось положительное заключение о наличии изменений, а морфологическим исследованием изменения не подтверждались, тогда результат считался ложноположительным (ЛП).

Если по результатам эндоскопического исследования делалось заключение, что данная картина с большей вероятностью соответствует отсутствию неопластических изменений, а последующее морфологическое исследование подтверждало отсутствие гиперпластических изменений слизистой/гиперпластического полипа, фокусов кишечной метаплазии как по тонкокишечному типу, так и по толстокишечному типу, фокусов дисплазии и/или рака, то результат исследования признавался истинно отрицательным (ИО). При выявлении в исследуемом материале признаков гиперплазии слизистой/гиперпластического полипа, фокусов кишечной метаплазии, дисплазии и/или рака, пропущенных при эндоскопическом исследовании, результат признавался ложноотрицательным (ЛО). Расчет проводился по формулам:

$ДЧ = ИП / (ИП + ЛО)$  – доля установленных при использовании методики заключений о наличии гиперплазии слизистой/гиперпластического полипа, кишечная метаплазия, дисплазия и/или рак, в зависимости от критериев исследуемой группы, относительно всех результатов последующего морфологического исследования с данным заключением.

$ДС = ИО / (ИО + ЛП)$  – доля установленных при использовании методики заключений об отсутствии гиперплазии слизистой/гиперпластического полипа, кишечной метаплазии, дисплазии и/или рака, в зависимости от критериев исследуемой группы, относительно всех результатов последующего морфологического исследования с данным заключением.

Прогностическая ценность положительного результата теста =  $ИП / (ИП + ЛП)$  – вероятность присутствия неоплазии при положительном результате теста.

Прогностическая ценность отрицательного результата теста =  $ИО/(ЛО+ИО)$  – вероятность отсутствия неоплазии при отрицательном результате теста.

Общая точность метода (ОТ) –  $(ИП+ИО)/(ИП+ЛП+ИО+ЛО)$  – доля правильных результатов в общем количестве исследований.

Доля (р) ИП, ЛП, ЛО и ИО значений вычислялась как процент от общего числа исследованных объектов (n).

Стандартная ошибка доли ( $s_p$ ) 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 использовался альтернативный двухсторонний анализ Фишера и Хи-квадрат. Различия считали достоверными на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ .

### **Глава 3. Результаты эндоскопической, морфологической диагностики эпителиальных образований СОЖ**

Так как ранний рак желудка не имеет выраженных клинических проявлений, основным методом диагностики данного вида патологии является ЭГДС. Поэтому в проведенном исследовании одной из важнейших задач была оценка диагностических возможностей современных эндоскопических методик.

В первой группе пациентов выявленные эпителиальные образования, имеющие подозрение на наличие неопластических изменений, исследовались с применением увеличительной эндоскопии с NBI, во второй группе к перечисленным режимам дополнительно применяли лазерную конфокальную эндомироскопию. В первую группу было включено 150 пациентов (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. Статистически значимых различий по полу и возрастному составу в сравниваемых группах не получено ( $p < 0,05$ ).

#### **3.1 Результаты комбинированной методики с применением режимов узкого спектра (NBI) и оптического увеличения (Zoom)**

Данная методика была применена у всех 150 пациентов для исследования 176 эпителиальных образований СОЖ, имеющих подозрение на наличие неопластических изменений.

Выделенные на основе работ N. Uedo et all. [129] и K. Yao at all [66, 104, 138] критерии изменения капиллярного рисунка и поверхностного рельефа слизистой (рис.7-9) соответствуют неопластическим изменениям и нормальной слизистой при осмотре в режиме NBI с оптическим увеличением; результаты представлены в табл. 6.

Тип 1: нормальный капиллярный рисунок и неизменная поверхность рельефа слизистой тела и антрального отдела. Данная картина соответствует отсутствию неопластических изменений (Рис. 8).

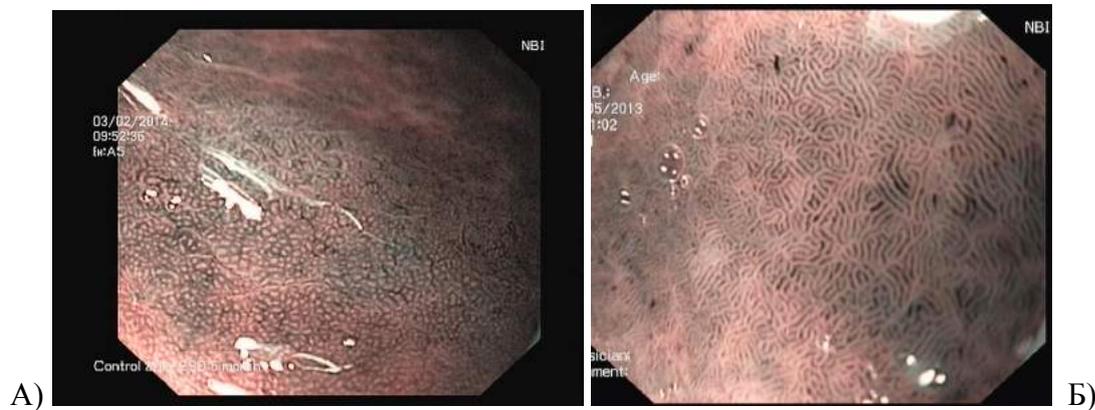


Рис. 8. Эндоскопическое изображение нормальной слизистой желудка в режиме NBI, Zoom тип 1:

А - регулярный ямочный рельеф и капиллярный рисунок, характерный для слизистой тела желудка.

Б - регулярный ямочный рельеф и капиллярный рисунок, характерный для неизменной слизистой антрального отдела желудка.

Отсутствие неопластических изменений заподозрено в 9 случаях.

Тип 2. Поверхностный рельеф слизистой с более крупным рисунком по сравнению с неизменной слизистой антрального отдела, напоминающий мозговые извилины и усиленный капиллярный рисунок (рис. 9).

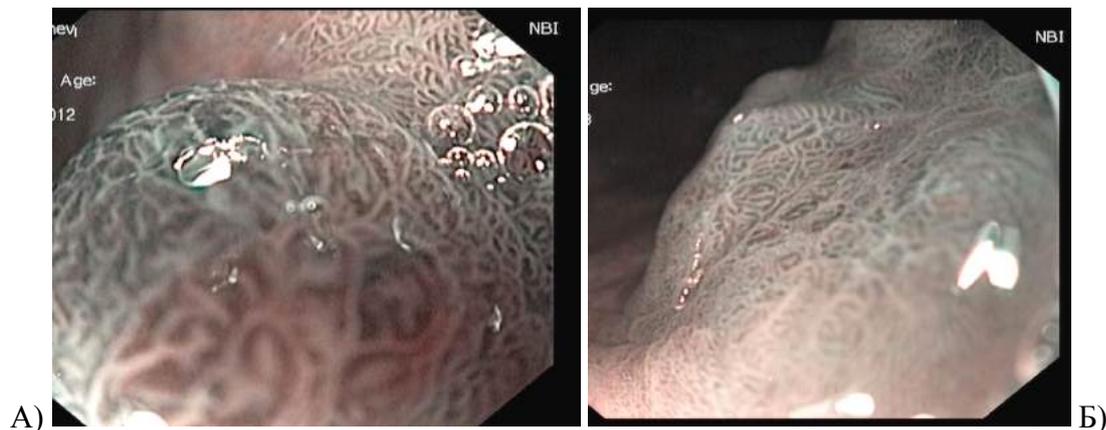


Рис. 9. Эндоскопическое изображение гиперпластического полипа в режиме NBI, Zoom: А – изображение полипа с усиленным регулярным капиллярным рисунком и ямочным рельефом;

Б – Участок гиперплазии слизистой с регулярным усиленным капиллярным и ямочным рисунком.

Для типа 3 характерен нормальный капиллярный рисунок и нормальный или ворсинчатый поверхностный рельеф слизистой с характерным признаком в

виде “светящейся бледно-голубой кромки”. Данная картина соответствует кишечной метаплазии слизистой (Рис. 10).

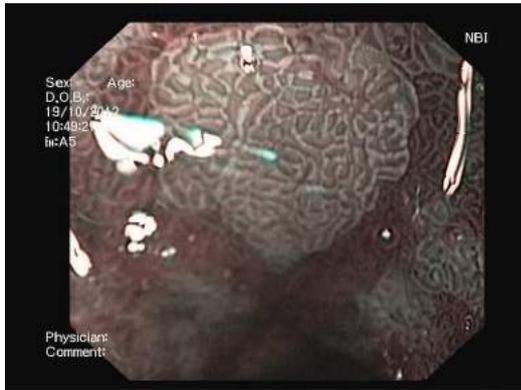


Рис. 10. Эндоскопическое изображение участка кишечной метаплазии в режиме NBI, Zoom.

В данной группе было заподозрено 109 участков кишечной метаплазии.

Тип 4 характеризуется наличием нерегулярного капиллярного рисунка (извитой, штопорообразный, расширенные петли, оборванные петли или полное их отсутствие) и/или зоной с нерегулярным или полностью стертым поверхностным рельефом слизистой с четкой демаркационной линией. Данная картина соответствует дисплазии/раку. (Рис. 11). На изображении представлен участок с нерегулярным капиллярным рисунком, стертым ямочным рельефом с четкой демаркационной линией.



Рис. 11. Эндоскопическое изображение участка раннего рака желудка в режиме NBI, Zoom.

Тип 4 архитектоники ямочного микрорельефа и слизистой оболочки и капиллярного рисунка определили в 53 случаях. Затем после исследования выявленных эпителиальных образований СОЖ в режиме NBI и Zoom выполнены прицельные биопсии.

После выполнения морфологического исследования произведено сопоставление типов капиллярного рисунка и поверхностного рельефа с результатами гистологического исследования прицельных биоптатов. Результаты сопоставления представлены в табл. 6.

*Таблица 6 - Сопоставление типов капиллярного рисунка и поверхностного рельефа СОЖ с результатами морфологического исследования в группе №1*

Тип изменения поверхностного рельефа и капиллярного рисунка	Морфологический диагноз				Всего:
	Без неопластических изменений	Гиперплазия слизистой/ гиперпласт. полип	Кишечная метаплазия	Дисплазия/ Рак	
Тип 1	7	-	2	-	9
Тип 2	-	5	-	-	5
Тип 3	8	2	98	1	109
Тип 4	9	4	4	36	53
Всего:	24	11	104	37	176

Результаты анализа данных морфологического исследования, представленных в табл. 6, показали, что в 7 случаях тип 1 ямочного и капиллярного рисунка соответствовал отсутствию неопластических изменений в исследуемом участке СОЖ, а в 2 случаях тип 1 ямочного и капиллярного рисунка соответствовал участкам кишечной метаплазии по тонкокишечному типу. При анализе результатов гистологического исследования биоптатов из эпителиальных образований СОЖ, в которых были выявлены изменения, соответствующие типу 2 ямочного рельефа и капиллярного рисунка, которые во всех пяти случаях соответствовали гиперпластическим изменениям СОЖ. При изучении результатов исследования биоптатов из поверхностных эпителиальных образований и участков СОЖ, имевших признак в виде “светящейся бледно-голубой кромки” и ворсинчатый рисунок ямочного рельефа, характерный для типа 3 капиллярного и ямочного рисунка, в 98 случаях была выявлена кишечная метаплазия, как по тонко-, так и по толстокишечному типу; в 1 случае были получены фокусы дисплазии на фоне роста кишечной метаплазии по толстокишечному типу, в 2 случаях выявлены признаки гиперпластических изменений слизистой, и в 8 случаях не выявлено неопластических изменений в исследуемом материале. Во всех случаях ошибок материал брался из участков СОЖ, имеющих подозрение на

наличие атрофических изменений в виде углубления слизистой, эрозий или краев язвенных дефектов. При рассмотрении биоптатов из ПЭО с типом 4 ямочного рисунка в 36 случаях подтверждено наличие диспластических изменений и/или фокусов рака. В 4 случаях в биоптатах, полученных из ПЭО с нарушением ямочного рельефа, были определены фокусы кишечной метаплазии по толстокишечному типу, еще в 4 случаях определены изменения, характерные для гиперплазии слизистой. В 9 случаях при исследовании биоптатов, полученных из участков СОЖ с типом 4 ямочного и капиллярного рисунка, не было выявлено неопластических изменений. Эти зоны локализовались в краях эрозивных и язвенных дефектов, что значительно затрудняло дифференцировку капиллярного и ямочного рисунка.

Диагностическая ценность метода эзофагогастродуоденоскопии с применением осмотра в режиме узкого спектра света и оптического увеличения в определении отсутствия неопластических изменений в исследуемом участке СОЖ группы №1 представлена в табл. 7.

*Таблица 7 - Результаты и диагностическая значимость эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режиме NBI и Zoom в определении отсутствия неопластических изменений в участке СОЖ в группе №1*

Параметры	n=176
Истинно положительный результат (ИП), n (p±s <sub>p</sub> )	7 (4,0±1,5 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n (p±s <sub>p</sub> )	2 (1,1±0,8 %)
Ложноотрицательный результат (ЛО), n (p±s <sub>p</sub> )	15 (8,5±2,1 %)
Истинно отрицательный результат (ИО), n (p±s <sub>p</sub> )	152 (86,4±2,6 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	31,8% (95% ДИ; 19,7 – 35,2%)
Диагностическая специфичность	98,7% (95% ДИ; 97,1 – 100%)
Прогностическая ценность положительного результата	77,8% (95% ДИ; 71,7 – 100%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	91,0% (95% ДИ; 87,8 – 94,9%)
Общая точность теста	90,3% (95% ДИ; 86,5 – 95,4%)

Исходя из данных, представленных в табл. 6,7, при выполнении ЭГДС с режимами NBI и Zoom в девяти участках СОЖ определен первый тип капиллярного и ямочного рисунка, соответствующий отсутствию неопластических изменений. Отсутствие неопластических изменений получено в

7 ( $4,0 \pm 1,5$  %) случаях (ИП). При гистологическом исследовании в 2 ( $1,1 \pm 0,8$  %) случаях при заборе материала из участков, имеющих подозрение на наличие гастрита, был получен ложноположительный результат (ЛП). При исследовании биоптатов из этой области на фоне морфологической картины гастрита определялись фокусы кишечной метаплазии по тонкокишечному типу.

Диагностическая ценность эзофагогастродуоденоскопии с применением осмотра в режиме NBI и Zoom при выявлении гиперпластических полипов и гиперплазии слизистой в исследуемом участке СОЖ у больных группы №1 представлена в табл. 8.

*Таблица 8 - Результаты и диагностическая значимость эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режиме NBI и Zoom в выявлении гиперпластических полипов или участков гиперплазии слизистой СОЖ в группе №1*

Параметры	n=176
Истинно положительный результат (ИП), n ( $p \pm s_p$ )	5 ( $2,8 \pm 1,3$ %)
Ложноположительный результат (ЛП), n ( $p \pm s_p$ )	0
Ложноотрицательный результат (ЛО), n ( $p \pm s_p$ )	6 ( $3,4 \pm 1,4$ %)
Истинно отрицательный результат (ИО), n ( $p \pm s_p$ )	165 ( $93,8 \pm 1,8$ %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	45,5% (95% ДИ; 34,2 – 46,5%)
Диагностическая специфичность	100% (95% ДИ; 100%)
Прогностическая ценность положительного результата	100% (95% ДИ; 100%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	96,5% (95% ДИ; 94,1 – 99,2%)
Общая точность теста	96,6% (95% ДИ; 94,4 – 99,2%)

При проведении ЭГДС, дополненных режимами NBI и Zoom, в 5 ( $2,8 \pm 1,3$  %) случаях был определен тип 2 капиллярного и ямочного рисунка, который соответствует гиперпластическим изменениям СОЖ. По результатам морфологического исследования гиперпластические изменения были подтверждены во всех пяти случаях (ИП).

При анализе результатов диагностической эффективности ЭГДС, дополненной режимом NBI и Zoom, в выявлении гиперпластических изменений СОЖ показан низкий уровень чувствительности метода (45,5%), но при этом он обладает высокой специфичностью (100%) и общей точностью (96,6%).

Результаты оценки диагностической эффективности ЭГДС, дополненной NBI и Zoom, при определении фокусов кишечной метаплазии у пациентов группы №1 представлены в табл. 9.

*Таблица 9 - Результаты и диагностическая значимость эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режиме NBI и Zoom в выявлении фокусов кишечной метаплазии в группе №1*

Параметры	n=176
Истинно положительный результат (ИП), n (p±s <sub>p</sub> )	98 (55,7±3,7 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n (p±s <sub>p</sub> )	11 (6,3±1,8 %)
Ложноотрицательный результат (ЛО), n (p±s <sub>p</sub> )	6 (3,4±1,4 %)
Истинно отрицательный результат (ИО), n (p±s <sub>p</sub> )	61 (34,7±3,6 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	94,2% (95% ДИ; 91,2 – 98,6%)
Диагностическая специфичность	84,7% (95% ДИ; 80,9 – 91,2%)
Прогностическая ценность положительного результата	89,9% (95% ДИ; 86,5 – 94,8%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	91,0% (95% ДИ; 87,2 – 97,5%)
Общая точность теста	90,3% (95% ДИ; 86,8 – 95,8%)

При исследовании поверхностных эпителиальных образований СОЖ с использованием режима узкого спектра света и оптического увеличения в 109 случаях выявлен третий тип капиллярного и ямочного рисунка, который характерен для фокусов кишечной метаплазии. 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.

Анализ результатов диагностической эффективности ЭГДС с NBI и Zoom в выявлении фокусов кишечной метаплазии показал чувствительность, специфичность и общую точность метода равную 94,2%, 84,7%, 90,3% соответственно.

Четвертый тип капиллярного и ямочного рисунка, который соответствует наличию фокусов дисплазии или рака желудка, выявлен при исследовании 53 поверхностных эпителиальных образований. По результатам морфологического

исследования биоптатов наличие фокусов дисплазии или рака желудка подтверждено в 36 (20,5±3,0%) случаях. Ложноположительный результат получен в 17 (9,7±2,2%) случаях; в 4 случаях при морфологическом исследовании выявлены фокусы кишечной метаплазии; еще в 4 - гиперпластические изменения слизистой; в 9 случаях в исследуемых биоптатах неопластические изменения не выявлены. Результаты и диагностическая значимость комбинированной методики выполнения ЭГДС, дополненной NBI и Zoom, в выявлении фокусов дисплазии разной степени тяжести или рака желудка у больных группы №1 представлены в табл. 10.

*Таблица 10 - Результаты и диагностическая значимость эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режиме NBI и Zoom в выявлении фокусов дисплазии/рака в группе №1*

Параметры	n=176
Истинно положительный результат (ИП), n (p±s <sub>p</sub> )	36 (20,5±3,0 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n (p±s <sub>p</sub> )	17 (9,7±2,2 %)
Ложноотрицательный результат (ЛО), n (p±s <sub>p</sub> )	1 (0,6±0,6 %)
Истинно отрицательный результат (ИО), n (p±s <sub>p</sub> )	122 (69,3±3,5 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	97,3% (95% ДИ; 94,0 – 100%)
Диагностическая специфичность	87,8% (95% ДИ; 84,4 – 92,2%)
Прогностическая ценность положительного результата	67,9% (95% ДИ; 65,3 – 73,3%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	99,2% (95% ДИ; 97,8 – 100%)
Общая точность теста	89,8% (95% ДИ; 86,7 – 94,2%)

Анализ результатов диагностической эффективности ЭГДС с NBI и Zoom в выявлении фокусов дисплазии и рака желудка показал чувствительность, специфичность и общую точность метода равную 97,3%, 87,8%, 89,8% соответственно.

Таким образом, метод ЭГДС, дополненный осмотром в режиме NBI и Zoom, имеет достаточно высокую чувствительность, специфичность и общую точность в выявлении доброкачественных и злокачественных эпителиальных образований СОЖ. Однако диагностическая специфичность и общая точность теста при выявлении дисплазии/раннего рака меньше 90 %. Кроме того, данная методика не позволяет во время исследования дифференцировать фокусы

дисплазии и рака. Это требует выполнения прицельной биопсии и морфологического исследования, что удлиняет период принятия тактического решения. Из приведенных выше аргументов следует, что методика ЭГДС дополненная режимами NBI и Zoom не полностью удовлетворяет современным диагностическим запросам.

### **3.2 Результаты комбинированной методики с применением NBI, Zoom и конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭМ)**

Эта методика применена у 128 человек группы №2, у которых исследовано 231 поверхностное эпителиальное образование СОЖ, имеющее подозрение на наличие неопластических изменений. Критерии изменения капиллярного рисунка и поверхностного рельефа слизистой мы оценивали по тем же 4 типам, что и в первой группе. Для интерпретации изменений на КЛЭМ-картинах пациентам с верифицированным РЖ, аденомой с фокусами дисплазии, фокусами кишечной метаплазии и гиперпластическими полипами выполнена КЛЭМ в качестве предоперационного обследования. После хирургического лечения этих больных нами совместно с врачами-морфологами проводилось сопоставление конфокальных изображений и микроскопической картины. На основании полученных данных составлена описательная картина изменений на конфокальных изображениях, характерных для нормальной слизистой, гиперплазии слизистой/гиперпластического полипа, фокусов кишечной метаплазии, дисплазии и рака. Данная группа больных не включалась в наше исследование при расчете чувствительности, специфичности и общей точности метода.

Неизменная (нормальная) СОЖ на конфокальных изображениях, получаемых при изучении фундального отдела, характеризуется поверхностью с видом, напоминающим “медовые соты”, состоящие из желудочных ямок округлой формы, темного цвета и валиков с флюоресцирующими сосудами. На поверхности валиков визуализируются клетки железистого эпителия, которые выглядят как расположенные близко друг к другу маленькие серые точки.

Цитоплазма и клеточная мембрана не окрашиваются при использовании флюорисцеина натрия. Между клетками визуализируется флюоресцирующий межклеточный матрикс в виде тонких белых линий. Все это создает картину, похожую на “булыжную мостовую”. В антральной и кардиальной зонах желудка рельеф слизистой выглядит иначе: ямки в виде длинных извилистых борозд, а валики выглядят аналогично структурам в теле желудка. В валиках могут определяться капилляры с кровотоком [45] (Рис. 12).

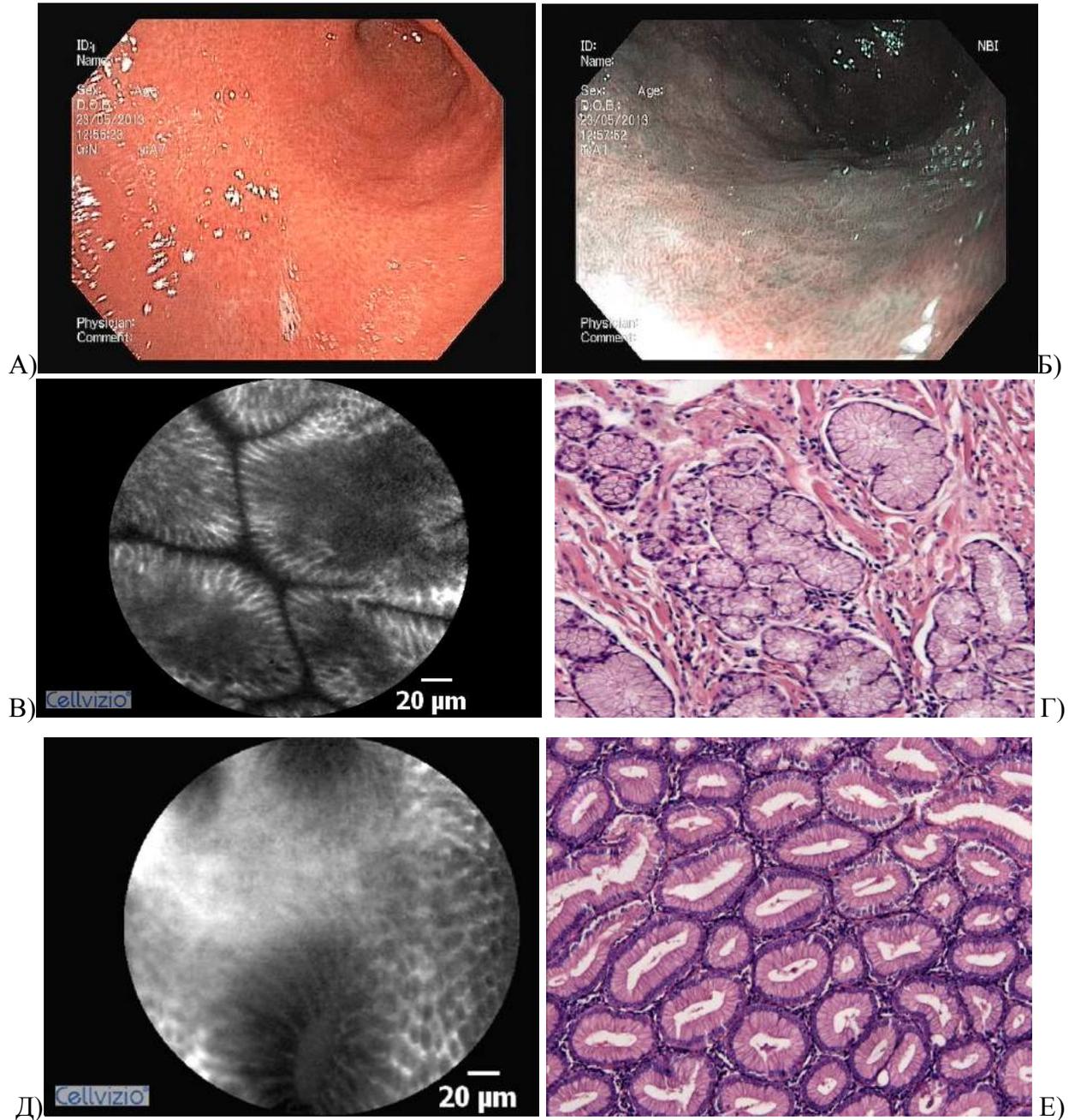


Рис. 12. Эндоскопические, конфокальные и гистологические изображения нормальной СОЖ:  
 А - эндоскопическое изображение нормальной СОЖ в белом свете.  
 Б - эндоскопическое изображение нормальной СОЖ в режиме NBI.  
 В - конфокальное изображение слизистой антрального отдела, которая характеризуется

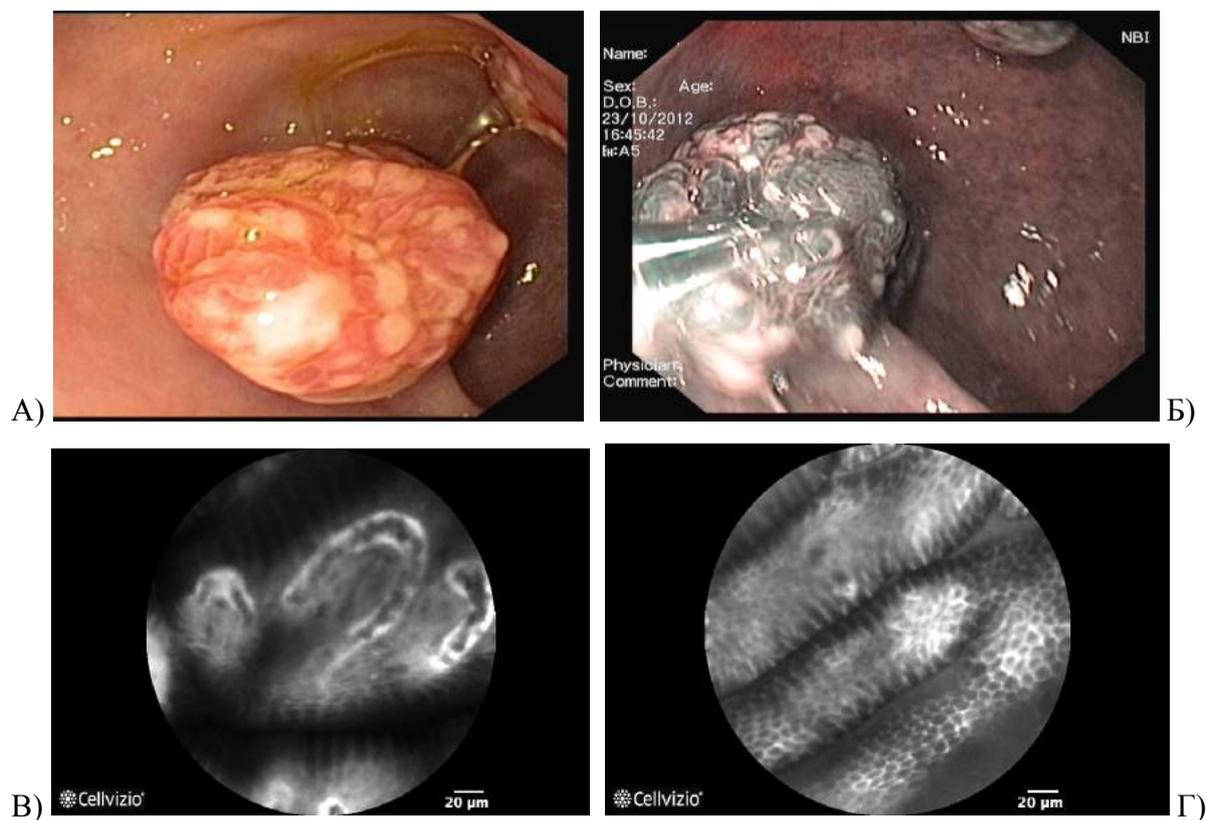
поверхностью выстланной, однослойным призматическим эпителием. Валики и ямки четко дифференцируются в виде ветвистых извилистых борозд.

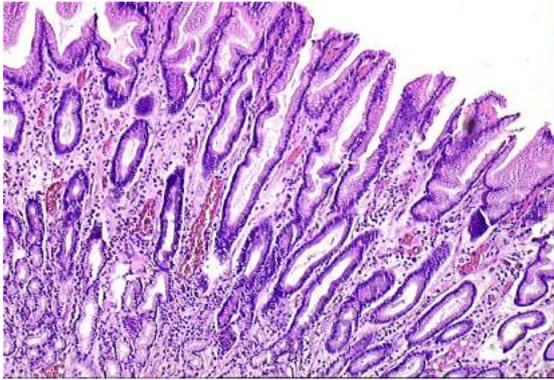
Г - гистологическое изображение слизистой антрального отдела желудка. Срез, параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 160$ .

Д – конфокальное изображение слизистой тела желудка, на котором изображены желудочные ямки округлой формы и валики, поверхность которых покрыта клетками железистого эпителия, определяющимися в виде темных точек, что создает вид “булыжной мостовой”.

Е - гистологическое изображение слизистой тела желудка. Срез параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ .

Очаги гиперплазии слизистой желудка на конфокальных изображениях характеризуются ямками удлиненной формы, часто овальной, с четкими ровными контурами. Ямки иногда могут иметь ветвистую структуру. Поверхность валиков и входы в ямки выстланы клетками железистого эпителия, не отличающегося от нормального. Данные клетки имеют вид маленьких серых точек. Иногда сквозь поверхность валиков визуализируются флуоресцирующие сосуды (Рис. 13).





Д)

Рис. 13. Эндоскопические, конфокальные и гистологические изображения СОЖ, характерные для гиперпластических полипов и очаговых гиперплазий:

А - эндоскопическое изображение гиперпластического полипа СОЖ в белом свете.

Б - эндоскопическое изображение гиперпластического полипа СОЖ в режиме NBI.

В - конфокальное изображение гиперпластического полипа, на котором видны валики с флюоресцирующими сосудами.

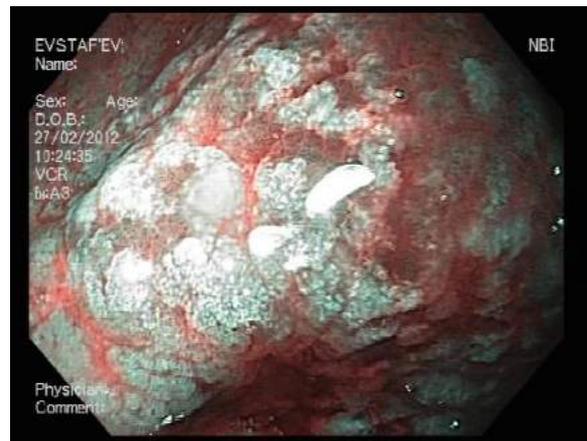
Г - конфокальное изображение гиперпластического полипа, на котором изображены валики, покрытые неизмененным железистым эпителием с вытянутыми удлиненными желудочными ямками.

Д - Гистологическое изображение гиперпластического полипа, поперечный срез, окраска гематоксилином и эозином, х5.

В участках СОЖ, содержащих фокусы кишечной метаплазии по толстокишечному типу преобладают бокаловидные клетки. На конфокальных изображениях бокаловидные клетки (за счет скопления в цитоплазме сиалокислых муцинов) выглядят в виде темных округлых пятен, визуальное большего размера, чем нормальные клетки. Для тонкокишечной метаплазии характерно наличие ворсиноподобных структур с клетками цилиндрического эпителия [45] (Рис. 14).



А)



Б)

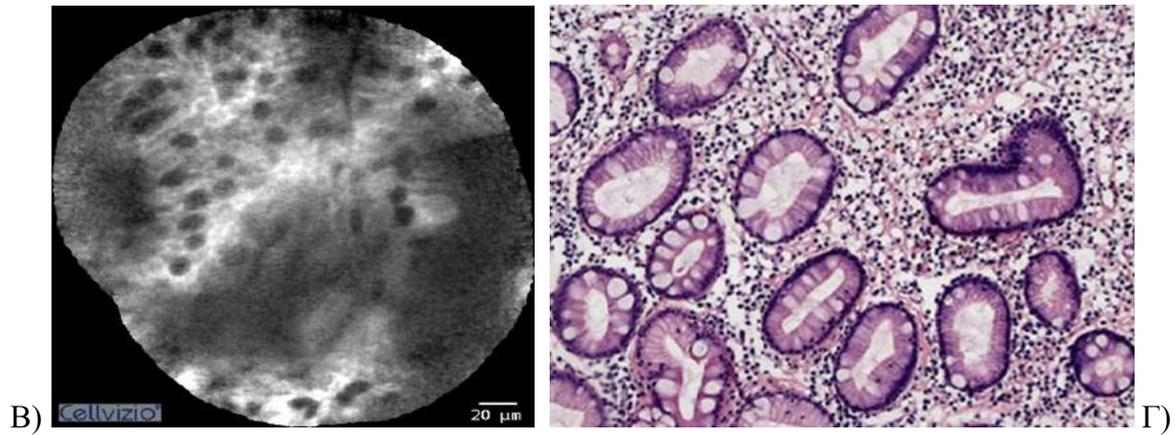
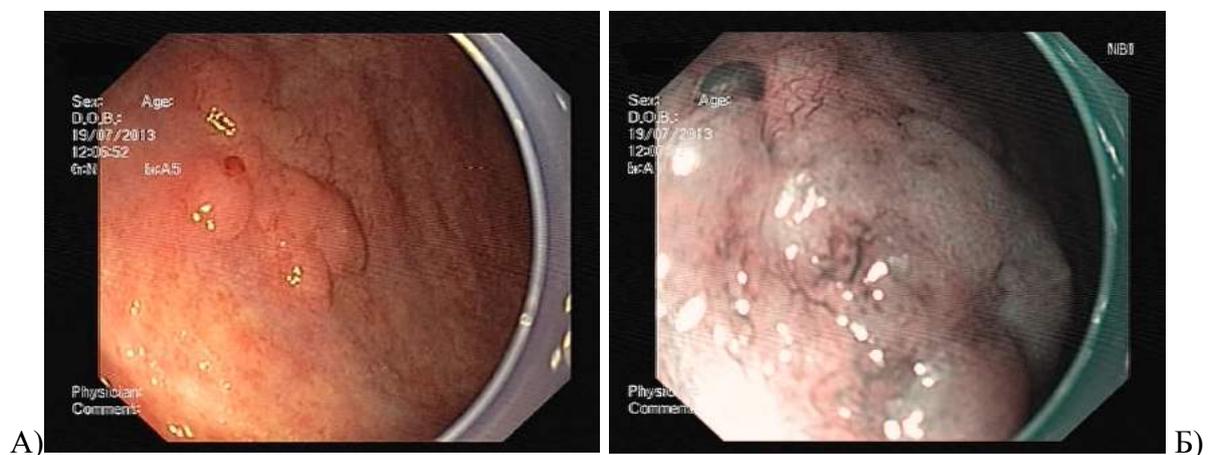


Рис. 14. Эндоскопические, конфокальные и гистологические изображения СОЖ, характерные для кишечной метаплазии:  
 А - Эндоскопическое изображение СОЖ с диффузными очагами кишечной метаплазии в белом свете.  
 Б - Участок СОЖ в режиме NBI и Zoom с характерным признаком кишечной метаплазии (светящаяся голубая кромка).  
 В - Картина кишечной метаплазии на конфокальном изображении с большим количеством бокаловидных клеток в виде темных округлых пятен.  
 Г - Гистологическое изображение СОЖ с диффузным типом кишечной метаплазии. Срез, параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилином и эозином, x100.

Дисплазия на конфокальных изображениях выглядит следующим образом: структурность рельефа слизистой сохранена, но изменены его качественные характеристики. Желудочные ямки на поверхности слизистой располагаются нерегулярно, расстояние между ними сокращены, форма их неправильная, контуры неровные - в виде зубьев пилы. На валиках визуализируются атипичные клетки разного размера и формы. Эти клетки визуальнo больших размеров, чем нормальные клетки железистого эпителия, и окраска их более темная. Наличие перечисленных критериев прямо пропорционально нарастанию степени тяжести дисплазии (Рис. 15).



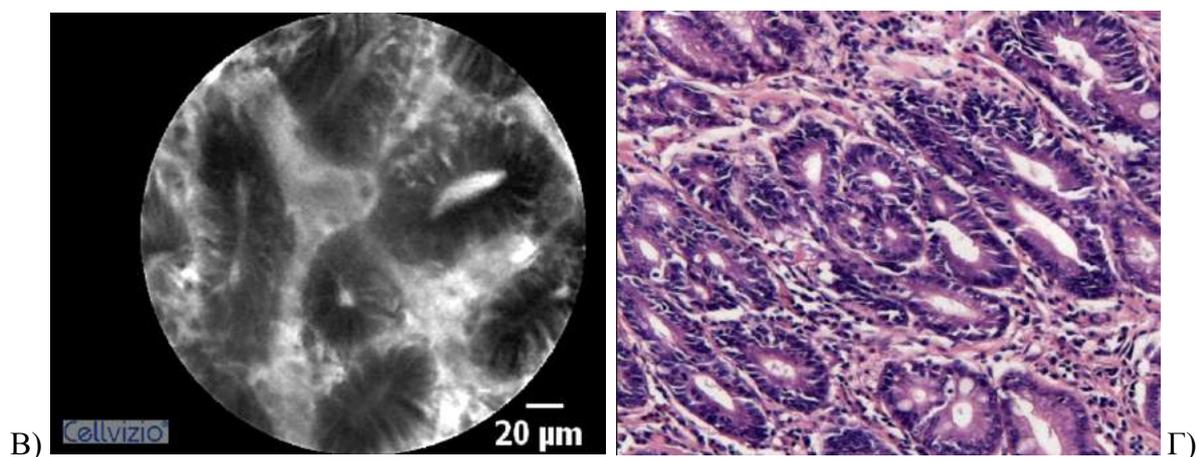


Рис. 15. Эндоскопические, конфокальные и гистологические изображения эпителиального образования – дисплазии:

А - Эндоскопическое изображение эпителиального образования тип 0-IIa по Парижской классификации в белом свете.

Б - Эндоскопическое изображение эпителиального образования с признаками дисплазии/рака в режиме NBI и Zoom.

В - Конфокальное изображение эпителиального образования с признаками дисплазии, где определяется нерегулярность расположения желудочных ямок с неровными краями, неправильной формы.

Г - Гистологическое изображение СОЖ с дисплазией. Срез параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилином и эозином, x160.

Рак желудка на КЛЭМ-изображениях характеризуется разрушением рельефа слизистой разной степени выраженности вплоть до полной утраты признака “бульжной мостовой” за счет множественных атипичных клеток разного размера черного цвета. Желудочные ямки приобретают неправильную форму, становятся более вытянутыми или в виде многоугольника, контуры напоминают зубья пилы. На валиках определяются атипичные клетки черного цвета большего размера, чем нормальные клетки. Расстояние между желудочными ямками уменьшается, расположение их становится нерегулярным, характерный рисунок “медовых сот” на изображениях угадывается с трудом.

Отдельно удалось выделить картину, характерную для перстневидноклеточного рака: полное разрушение рельефа (невозможно дифференцировать ямки и валики), наличие увеличенных в размере округлых клеток черного цвета (типичные клетки перстневидноклеточного рака) визуальное большего размера, чем нормальные клетки и бокаловидные клетки с сиалокислыми муцинами (Рис. 16).

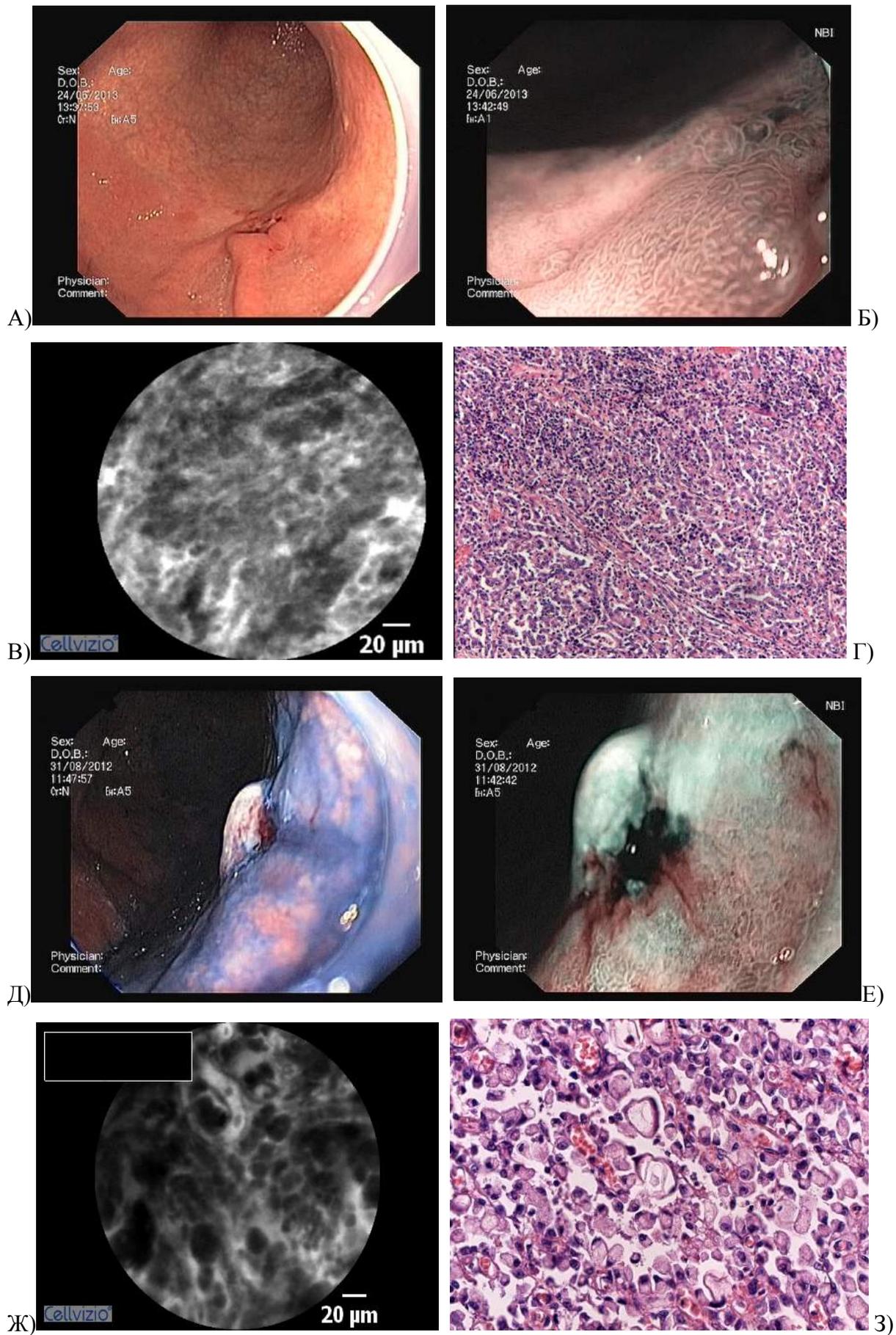


Рис. 16. Эндоскопические, конфокальные и гистологические изображения эпителиальных образований с фокусами рака желудка низкой степени дифференцировки и

перстневидноклеточного типа:

А - Эндоскопическое изображение эпителиального образования СОЖ тип 0-IIa+0-IIc по Парижской классификации в белом свете.

Б - Эндоскопическое изображение эпителиального образования с признаками дисплазии/рака в режиме NBI и Zoom.

В - Конфокальное изображение рака желудка, на котором невозможно дифференцировать желудочные валики и ямки, полная дезорганизация поверхностного рельефа, состоящего из атипичных клеток.

Г - Гистологическое изображение низкодифференцированного рака желудка. Срез, параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилин и эозин, x160.

Д - Эндоскопическая картина эпителиального образования 0-Is по Парижской классификации.

Е - Эндоскопическое изображение эпителиального образования с признаками дисплазии/рака в режиме NBI и Zoom.

Ж - Конфокальное изображение, на котором видно полное разрушение рельефа (невозможно дифференцировать ямки и валики), наличие увеличенных в размере округлых клеток черного цвета (типичные клетки перстневидноклеточного рака) визуальное большего размера, чем нормальные клетки и бокаловидные клетки с сиалоокислыми муцинами.

З - Гистологическое изображение перстневидноклеточного рака желудка. Срез, параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилином и эозином, x400.

На основе представленных выше описаний было сформировано пять типов выявленных изменений эпителиальных образований СОЖ. Для подтверждения диагноза, поставленного на основании КЛЭМ, из исследованных поверхностных эпителиальных образований выполнялась прицельная биопсия с последующим сопоставлением результатов морфологического исследования и типов конфокальной картины (табл. 11).

*Таблица 11 - Результаты сопоставления типов конфокальной картины с результатами морфологического исследования биоптатов из исследуемых зон СОЖ в группе №2*

Тип конфокальной картины	Морфологический диагноз					Всего:
	Без неопластических изменений	Гиперплазия слизистой/ гиперпласт. полип	Кишечная метаплазия	Дисплазия	Рак	
Тип 1	7	-	-	-	-	7
Тип 2	-	15	-	-	-	15
Тип 3	2	-	103	-	-	105
Тип 4	7	10	-	41	-	58
Тип 5	-	9	-	-	37	46
Всего:	16	34	103	41	37	231

Из анализа данных, представленных в табл. 11, видно, что в 7 случаях гистологическое заключение соответствовало типу 1 конфокального рисунка, неопластических изменений выявлено не было.

Также при изучении биоптатов, полученных из эпителиальных образований СОЖ, где определялась конфокальная картина тип 2, во всех 15 случаях получена морфологическая картина, соответствующая гиперплазии слизистой или гиперпластическому полипу.

В результате сравнения морфологической картины, полученной при выполнении прицельных биопсий из эпителиальных образований СОЖ, где определялся тип 3 конфокальной картины, отмечено, что в 103 случаях данная картина соответствовала фокусам кишечной метаплазии как полного, так и неполного типа. При этом в 91 случае определялись фокусы кишечной метаплазии по толстокишечному типу или смешанного характера, и лишь в 12 случаях были подтверждены только фокусы кишечной метаплазии по тонкокишечному типу. В 2 случаях при морфологическом исследовании определялась картина гастрита с различной степенью обсемененности *Helicobacter Pylori*.

При сопоставлении морфологической картины, полученной при изучении прицельных биоптатов, взятых из эпителиальных образований СОЖ, в которых определялся тип 4 конфокальной картины, в 41 случае подтверждены фокусы дисплазии разной степени тяжести. В 10 случаях при морфологическом исследовании получена картина, характерная для гиперплазии или гиперпластических полипов (ЛП результатов). Прицельные биоптаты в этих случаях были получены из полипов с эрозированной поверхностью, что создавало на конфокальных изображениях картину, обладающую схожими признаками с неопластическими изменениями. В 7 случаях при изучении данных морфологического исследования из поверхностных эпителиальных образований СОЖ с типом 4 конфокальной картины определялись признаки гастрита и атрофии слизистой. Данные биоптаты были получены из участков углубления слизистой типа 0-Ис, где на конфокальных изображениях определялось изменение формы ямок, что было расценено как подозрение на диспластические изменения.

При анализе данных гистологического исследования прицельных биоптатов из эпителиальных образований СОЖ, где определялась конфокальная

картина 5 типа, в 37 случаях было соответствие фокусам рака желудка разной степени дифференцировки. В 9 случаях при морфологическом исследовании получена картина, соответствующая гиперплазии слизистой. В этих случаях (когда конфокальные картины и результаты гистологического исследования не совпали) биоптаты были получены из краев язвенных дефектов. А на конфокальных картинах вследствие выраженной воспалительной реакции и деструкции ткани изображения были схожи с характерными признаками рака желудка, что осложнило трактовку конфокальной картины.

По данным, представленным в таблице 11, произведен расчет диагностической значимости метода эзофагогастродуоденоскопии с применением режимов NBI, Zoom и КЛЭМ относительно выявления фокусов гиперплазии слизистой, кишечной метаплазии, дисплазии, рака желудка и отсутствия неопластических изменений. У пациентов группы №2 результаты расчета представлены в табл. 12-16.

*Таблица 12 - Результаты и диагностическая значимость эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режиме NBI, Zoom и КЛЭМ в определении отсутствия фокусов неопластических изменений у больных группы №2*

Параметры	n=231
Истинно положительный результат (ИП), n ( $p \pm s_p$ )	7 (3,0 $\pm$ 1,1 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n ( $p \pm s_p$ )	0
Ложноотрицательный результат (ЛО), n ( $p \pm s_p$ )	9 (3,9 $\pm$ 1,3 %)
Истинно отрицательный результат (ИО), n ( $p \pm s_p$ )	215 (93,1 $\pm$ 1,7 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	43,8% (95% ДИ; 38,6 – 45,1%)
Диагностическая специфичность	100%
Прогностическая ценность положительного результата	100%
Прогностическая ценность отрицательного результата	96% (95% ДИ; 93,8 – 98,5%)
Общая точность теста	96,1% (95% ДИ; 94,1 – 98,5%)

В 7 (3,0 $\pm$ 1,1 %) исследуемых участках СОЖ был выявлен первый тип конфокальной картины, который соответствует отсутствию неопластических изменений (ИП). Для подтверждения данных полученных при конфокальной эндомикроскопии мы выполнили прицельную биопсию.

Результаты диагностической значимости комбинированной методики ЭГДС с NBI, Zoom и конфокальной лазерной эндомикроскопией в выявлении гиперпластических изменений у пациентов группы №2 представлены в табл.13.

*Таблица 13 - Результаты и диагностическая значимость эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режиме NBI, Zoom и КЛЭМ в выявлении гиперпластических изменений СОЖ в группе №2*

Параметры	n=231
Истинно положительный результат (ИП), n ( $p \pm s_p$ )	15 (6,5 $\pm$ 1,6 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n ( $p \pm s_p$ )	0
Ложноотрицательный результат (ЛО), n ( $p \pm s_p$ )	19 (8,2 $\pm$ 1,8 %)
Истинно отрицательный результат (ИО), n ( $p \pm s_p$ )	196 (85,3 $\pm$ 2,3 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	44,1% (95% ДИ; 41,4 – 45,1%)
Диагностическая специфичность	100%
Прогностическая ценность положительного результата	100%
Прогностическая ценность отрицательного результата	91,2% (95% ДИ; 88,4 – 94,5%)
Общая точность теста	91,8% (95% ДИ; 89,4 – 94,7%)

Как видно из табл. 13, ИП результат получен в 15 (6,5 $\pm$ 1,6%) случаях. Диагностическая чувствительность составила 44,1%, специфичность – 100% и общая точность - 91,8% в определении гиперпластических изменений СОЖ.

Результаты диагностической ценности комбинированной методики ЭГДС с NBI, Zoom и конфокальной лазерной эндомикроскопией в выявлении фокусов кишечной метаплазии представлены в табл. 14.

Таблица 14 - Результаты и диагностическая значимость эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режиме NBI, Zoom и КЛЭМ в выявлении фокусов кишечной метаплазии в группе №2

Параметры	n=231
Истинно положительный результат (ИП), n (p±s <sub>p</sub> )	103 (44,6±3,3 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n (p±s <sub>p</sub> )	2 (0,9±0,6 %)
Ложноотрицательный результат (ЛО), n (p±s <sub>p</sub> )	0
Истинно отрицательный результат (ИО), n (p±s <sub>p</sub> )	126 (54,5±3,3 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	100%
Диагностическая специфичность	98,4% (95% ДИ; 96,7 – 100%)
Прогностическая ценность положительного результата	98,1% (95% ДИ; 96,1 – 100%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	100%
Общая точность теста	99,1% (95% ДИ; 98,2 – 100%)

Из таблицы видно, что ЛП результат имеется только в 2 (0,9±0,6%) случаях. ИП определен в 103 (44,6±3,3%) случаях. Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность метода в выявлении фокусов кишечной метаплазии составили 100%, 98,4% и 99,1% соответственно.

Результаты и диагностическая значимость метода эзофагогастродуоденоскопии с применением режимов NBI, Zoom и КЛЭМ в отношении диагностики фокусов дисплазии у больных группы №2 представлены в табл. 15.

Таблица 15 - Результаты и диагностическая значимость эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режиме NBI, Zoom и КЛЭМ в выявлении фокусов дисплазии в группе №2

Параметры	n=231
Истинно положительный результат (ИП), n (p±s <sub>p</sub> )	41 (17,7±2,5 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n (p±s <sub>p</sub> )	17 (7,4±1,7 %)
Ложноотрицательный результат (ЛО), n (p±s <sub>p</sub> )	0
Истинно отрицательный результат (ИО), n (p±s <sub>p</sub> )	173 (74,9±2,9 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	100%
Диагностическая специфичность	91,1%(95%ДИ;88,2 – 94,6%)
Прогностическая ценность положительного результата	70,7%(95%ДИ;67,9 – 76,3%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	100%
Общая точность теста	92,6%(95%ДИ;90,6 – 95,4%)

Как видно из табл. 15, ложноположительные результаты (ЛП) были получены в 17 (7,4±1,7%) случаях. При этом подозревалося наличие фокусов дисплазии в 10 случаях в полипах с эрозированной и воспалительно измененной слизистой и в 7 случаях в участках углубления слизистой, которые впоследствии были верифицированы как картина гастрита и атрофии слизистой. Во время исследований не удалось выделить специфических признаков, позволяющих устанавливать степень тяжести диспластических изменений.

Данные, представленные в табл. 15, свидетельствуют о том, что диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность в выявлении дисплазии составили 100%, 91,1%, 92,6% соответственно.

Результаты и диагностическая значимость эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режимах NBI, Zoom и КЛЭМ в отношении фокусов рака представлены в табл. 16.

*Таблица 16 - Результаты и диагностическая значимость эзофагогастродуоденоскопии с осмотром в режиме NBI, Zoom и КЛЭМ в выявлении фокусов рака в группе №2*

Параметры	n=231
Истинно положительный результат (ИП), n (p±s <sub>p</sub> )	37 (16,0±2,4 %)
Ложноположительный результат (ЛП), n (p±s <sub>p</sub> )	9 (3,9±1,3 %)
Ложноотрицательный результат (ЛО), n (p±s <sub>p</sub> )	0
Истинно отрицательный результат (ИО),n (p±s <sub>p</sub> )	185 (74,9±2,6 %)
<b>Диагностическая ценность теста</b>	
Диагностическая чувствительность	100%
Диагностическая специфичность	95,4% (95% ДИ; 93,0 – 98,2%)
Прогностическая ценность положительного результата	80,4% (95% ДИ; 76,4 – 89,0%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	100%
Общая точность теста	96,1% (95% ДИ; 94,3 – 98,4%)

Из табл. 16 видно, что фокусы рака удалось подтвердить в 37 (16,0±2,4 %) случаях (ИП). Ложноположительный результат был получен в 9 (3,9±1,3%) случаях. Следует отметить, что основную часть в ложноположительной диагностике составляли поверхностные эпителиальные образования с наличием язвенных дефектов и эрозивным процессом, сопровождающимся обильными наложениями фибрина.

Анализ данных табл. 16 позволяет сделать заключение, что комбинированная методика с применением NBI, Zoom и КЛЭМ обладает высокой чувствительностью (100%), специфичностью (95,4%), и общей точностью (96,1%) в выявлении фокусов РЖ.

Как следует из методических рекомендаций по выполнению КЛЭМ, для получения конфокальных изображений всем 128 пациентам вводили контрастный препарат (10% раствор флюоресцеина натрия) от 3 до 5 мл. У 55 (43%) больных, наблюдалась транзиторная окраска кожных покровов в желтый цвет, а изменение цвета мочи было отмечено у 117 (91,4%) пациентов. Прочих побочных эффектов или осложнений со стороны препарата не отмечено.

### **Клинический пример 1.**

Пациент М. 60 лет поступил в октябре 2012 года в ФГБУ “ЦКБ с поликлиникой” УД Президента РФ для проведения ЭГДС с целью уточнения наличия неопластических изменений в эпителиальном образовании слизистой оболочки желудка. В анамнезе у пациента операция: прошивание сосудов в дне двух язвенных дефектов тела желудка, осложненных желудочно-кишечным кровотечением около 15 лет назад. При очередной профилактической ЭГДС в поликлинике в области одного из рубцов был выявлен участок СОЖ, имеющий подозрение на наличие неопластических изменений. Для уточнения характера изменений и возможного проведения эндоскопического лечения пациент был направлен в ФГБУ “ЦКБ с поликлиникой” УД Президента РФ.

После получения информированного согласия пациента было выполнено комбинированное исследование желудка с осмотром в режимах NBI, Zoom, дополненное конфокальной лазерной эндомикроскопией. При осмотре проксимального рубца, локализующегося в в/3 тела желудка по большой кривизне признаков неопластических изменений не выявлено – выполнена контрольная биопсия. При осмотре рубца в ср/3 тела желудка на одной из складок, идущих к рубцу по большой кривизне визуализировано эпителиальное образование типа 0-IIa+0-IIc по Парижской классификации. При осмотре в режиме NBI и Zoom отмечаются участки с нерегулярным, а местами и полным отсутствием ямочного

рельефа слизистой с формированием четкой демаркационной линии, также отмечается нерегулярный капиллярный рисунок в виде витых капиллярных петель и их обрыв, что позволило заподозрить наличие фокусов дисплазии/рака. При проведении КЛЭМ отмечается картина, характерная для 5 типа конфокального рисунка – ямки и валики практически не дифференцируются, признак булыжной мостовой утрачен, встречаются атипичные клетки. По данным уточняющих эндоскопических методик был выставлен диагноз рак желудка. Перед выполнением прицельной биопсии была выполнена ЭУС слизистой желудка, по результатам которой определено, что эпителиальное образование без УЗ признаков инвазии в подслизистый слой. Далее по наведению КЛЭМ выполнена прицельная биопсия для морфологического подтверждения диагноза – получены клетки умеренно дифференцированной аденокарциномы (Рис. 17).

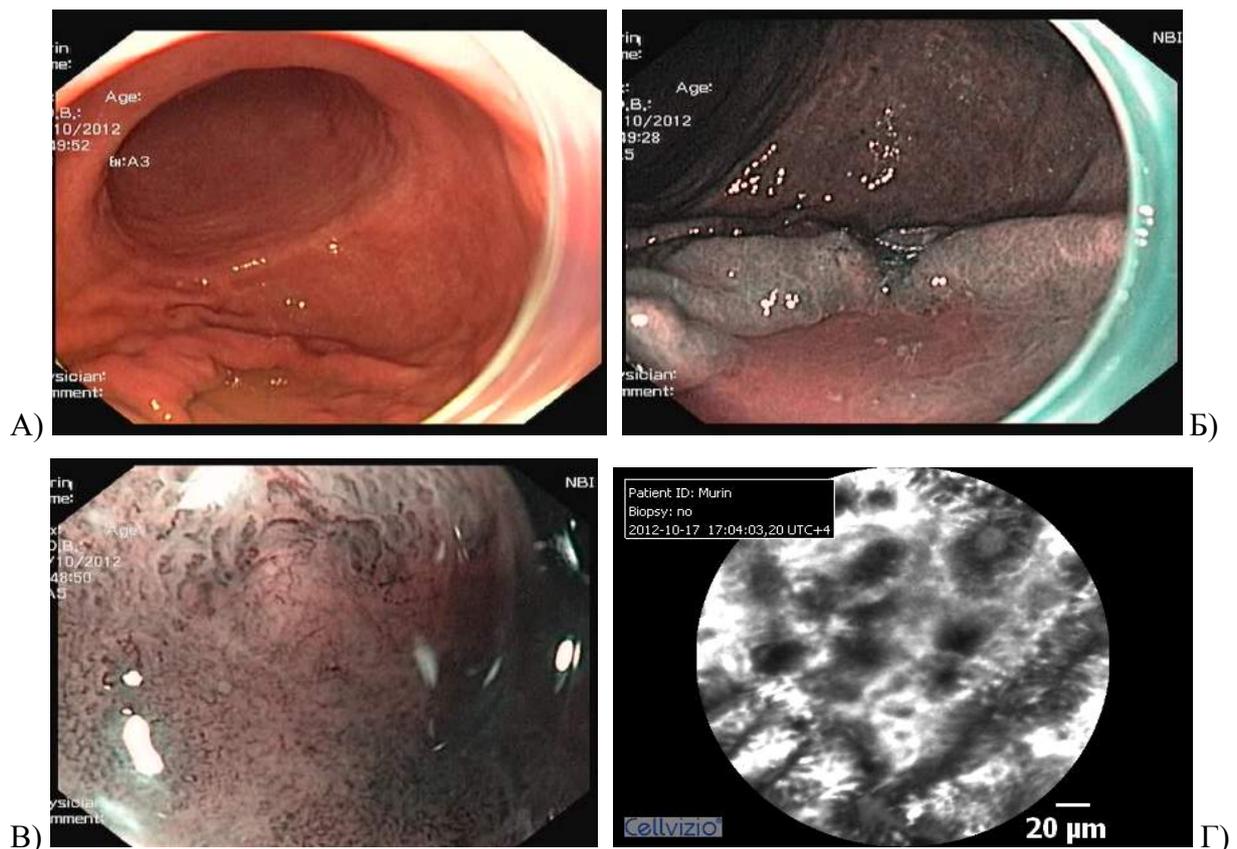


Рис. 17. Эндоскопические, конфокальные и гистологические изображения эпителиального образования желудка с фокусами рака:

А - Эндоскопическое изображение эпителиального образования типа 0-IIa+0-IIc по Парижской классификации в белом свете.

Б - Эндоскопическое изображение эпителиального образования типа 0-IIa+0-IIc по Парижской классификации в режиме NBI.

В - Участок СОЖ в режиме NBI и Zoom с стертым ямочным рельефом, нерегулярным капиллярным рисунком и демаркационной линией, имеющих подозрение на наличие фокусов

дисплазии/рака.

Г - Конфокальное изображение, на котором заметна дезорганизация поверхностного рельефа, наличие атипичных клеток, характерных для фокусов рака.

Пациент категорически отказался от традиционного оперативного вмешательства в объеме гастрэктомии, и по настоянию пациента было выполнено эндоскопическое лечение в объеме эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое (Рис. 18).

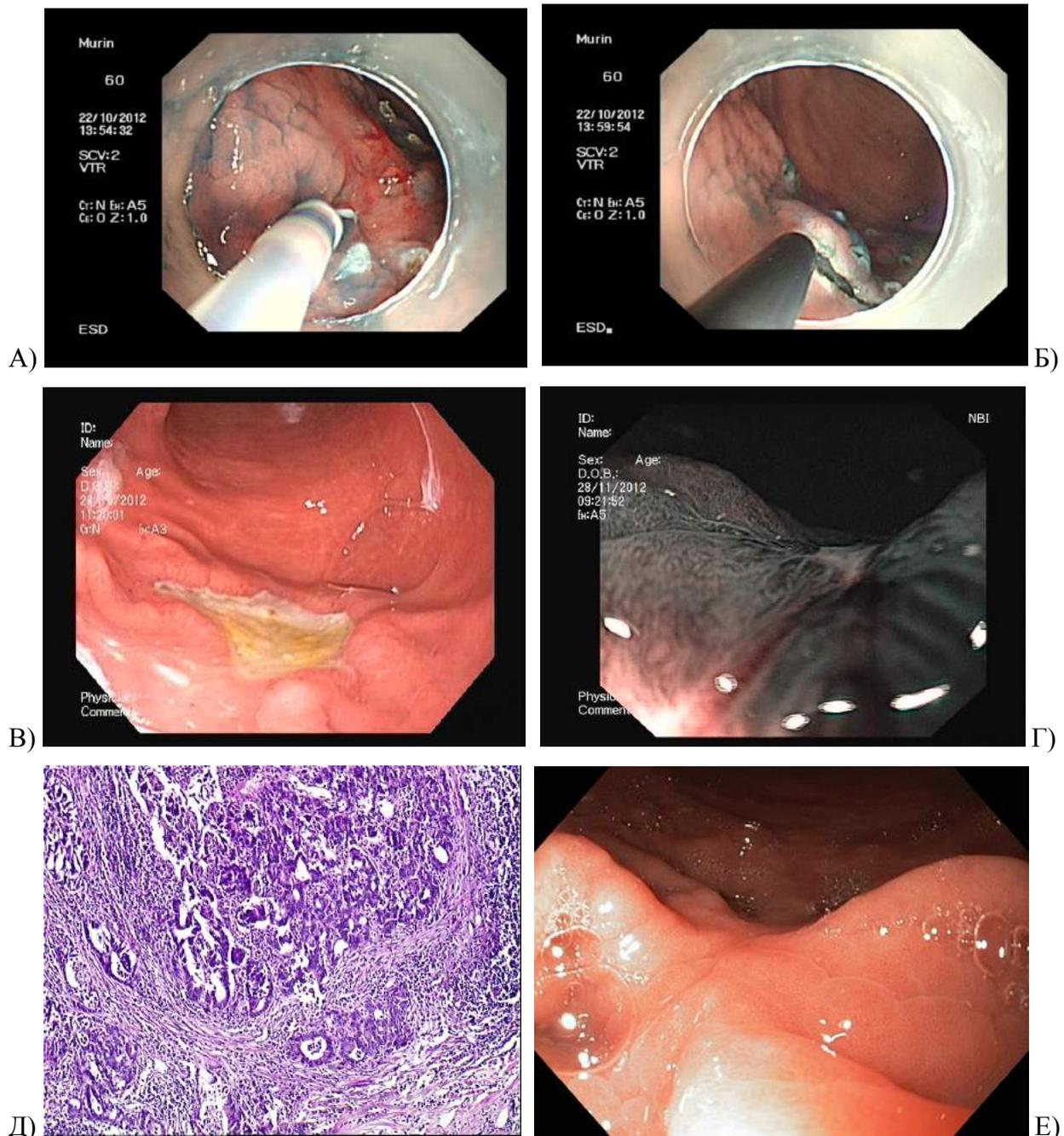


Рис. 18. Эндоскопические изображения этапов эндоскопической операции и п/о зоны, гистологическое изображение удаленной опухоли.

А - Эндоскопическое изображение нанесения разметки вокруг опухоли.

Б - Эндоскопическое изображение выполнения циркулярного разреза вокруг опухоли.

В - Эндоскопическое изображение зоны удаления образования через 7 дней в белом свете. Г -

Эндоскопическое изображение удаления опухоли через 1 месяц в режиме NBI, в зоне операции без признаков рецидива опухолевого процесса.

Д - Гистологическое изображение удаленного образования с участком умеренно дифференцированной аденокарциномы. Продольный срез, окраска гематоксилином и эозином, x10,

Е - Эндоскопическое изображение п/о зоны через 24 месяца от момента операции.

При проведении морфологического исследования удаленного образования отмечен рост опухоли умеренно дифференцированной аденокарциномы с инвазией в подслизистый слой.

Пациенту повторно предложено оперативное лечение, от которого он снова категорически отказался, но согласился на динамическое наблюдение.

На контрольных эндоскопических исследованиях через 3, 6, 12, 18 месяцев при осмотре зоны п/о рубца в белом свете, режиме узкого спектра света с оптическим увеличением и КЛЭМ признаков рецидива опухолевого процесса не отмечено. В прицельных биоптатах из зоны п/о рубца определялись фрагменты слизистой оболочки тела желудка с признаками хронического субатрофического гастрита, фовеолярной гиперплазией, очаговой полной кишечной метаплазией. В отдельных фрагментах имелся склероз собственной пластинки слизистой. При контрольных рентгенологических исследованиях органов грудной клетки, а также компьютерной томографии органов брюшной полости признаков лимфаденопатии не отмечено.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует эффективность эндоскопических методов лечения даже при инвазии опухолевого процесса в верхние отделы подслизистого слоя.

В соответствии с поставленными задачами было выполнено сравнение комбинированных методов с использованием технологий осмотра в режимах NBI, Zoom и конфокальной лазерной эндомикроскопии в отношении выявления и верификации эпителиальных образований СОЖ, I и II групп. Результаты сравнения диагностической ценности комбинированных методик в выявлении фокусов неоплазий представлены в табл. 17.

Таблица 17 - Сравнительная характеристика эндоскопических методов диагностики в выявлении фокусов неопластических изменений в группе №1 и группе №2

Тип морфологических изменений	Чувствительность		Специфичность		Общая точность	
	Группа №1	Группа №2	Группа №1	Группа №2	Группа №1	Группа №2
Отсутствие неопластических изменений	31,8 %	43,8 %	98,7 %	100 %	90,3 %	96,1 %
Гиперплазия слизистой	45,5 %	44,1 %	100 %	100 %	96,6 %	91,8 %
Кишечная метаплазия	94,2 %	100 %	84,7 %	91,1 %	90,3 %	99,1 %
Дисплазия	97,3 %	100 %	87,8 %	98,4 %	89,8 %	92,6 %
Рак	97,3 %	100 %	87,8 %	95,4 %	89,8 %	96,1 %

Из анализа данных, представленных в табл. 17, видно, что комбинированная методика с использованием NBI, Zoom и КЛЭМ превосходит комбинированную методику без КЛЭМ по чувствительности на 12 %, специфичности на 1,2 % и общей точности на 5,8 % в определении отсутствия неопластических изменений.

Комбинированная методика с использованием NBI, Zoom и КЛЭМ уступает комбинированной методике без КЛЭМ по чувствительности на 1,4% и общей точности на 4,8 % в выявлении и верификации гиперплазии слизистой.

Согласно приведенным в табл. 17 данным, комбинированный метод диагностики с использованием режимов NBI, Zoom и КЛЭМ превышает по чувствительности, специфичности и общей точности (100%, 91,1% и 99,1%) показатели комбинированного метода без использования конфокальной лазерной эндомикроскопии в выявлении и верификации фокусов кишечной метаплазии.

Наиболее важной является диагностика фокусов дисплазии и рака желудка, так как требуется принять решение о тактике лечения больного. В отношении выявления фокусов дисплазии и РЖ комбинированный метод ЭГДС с использованием режимов NBI и Zoom в силу физических ограничений методики не может дать точный ответ. На сегодняшний день существующие классификации, основанные на изменениях капиллярного рисунка и

поверхностного ямочного рельефа слизистой, не позволяют разделить диспластические изменения и рак. Это требует от врача-эндоскописта выполнения прицельной биопсии, что в свою очередь оттягивает принятие тактического решения. КЛЭМ - принципиально другая технология, с ее помощью возможно оценивать поверхностный рельеф слизистой на клеточном уровне. Это в свою очередь позволяет во время исследования дифференцировать в исследуемом участке СОЖ фокусы с наличием диспластических изменений и рака, что и отражено в табл. 17.

Комбинированный метод с использованием режимов NBI, Zoom и КЛЭМ обладает более высокими показателями чувствительности, специфичности и общей точности (100%, 98,4% и 92,6%) в выявлении фокусов диспластических изменений в эпителиальных образованиях СОЖ, чем комбинированная методика с использованием режимов NBI+Zoom без использования КЛЭМ (97,3%, 87,8% и 89,8%).

Сравнивая данные, представленные в табл. 17, мы можем сделать заключение о том, что комбинированная методика ЭГДС с использованием режимов NBI, Zoom и КЛЭМ обладает большей чувствительностью, специфичностью и общей точностью (100%, 95,4% и 96,1%) в выявлении фокусов раннего рака по сравнению комбинированным методом ЭГДС без использования КЛЭМ (97,3%, 87,8% и 89,8%).

Таким образом, в нашей 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 поверхностных эпителиальных образованиях 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 эпителиальном образовании 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 all. 2011, Lu Z.S., et all 2012, Агапов М.Ю. 2015) было 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[49, 99, 3]. 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.

Учитывая вышеизложенные доводы, комбинированный метод эндоскопической диагностики с использованием режимов NBI, Zoom и КЛЭМ можно рекомендовать к использованию в крупных стационарах и специализированных центрах с онкологической направленностью как метод уточняющей диагностики.

### **3.3 Сравнительная оценка результатов морфологического исследования с данными лазерной конфокальной эндомикроскопии. Критерии КЛЭМ для эпителиальных образований желудка**

В работе было проведено сравнение результатов морфологического исследования с результатами КЛЭМ.

Из табл. 11 следует, что КЛЭМ-диагноз кишечной метаплазии подтвержден в 103 случаях. В 2 случаях при морфологическом исследовании определена картина гастрита с различной степенью обсемененности НР.

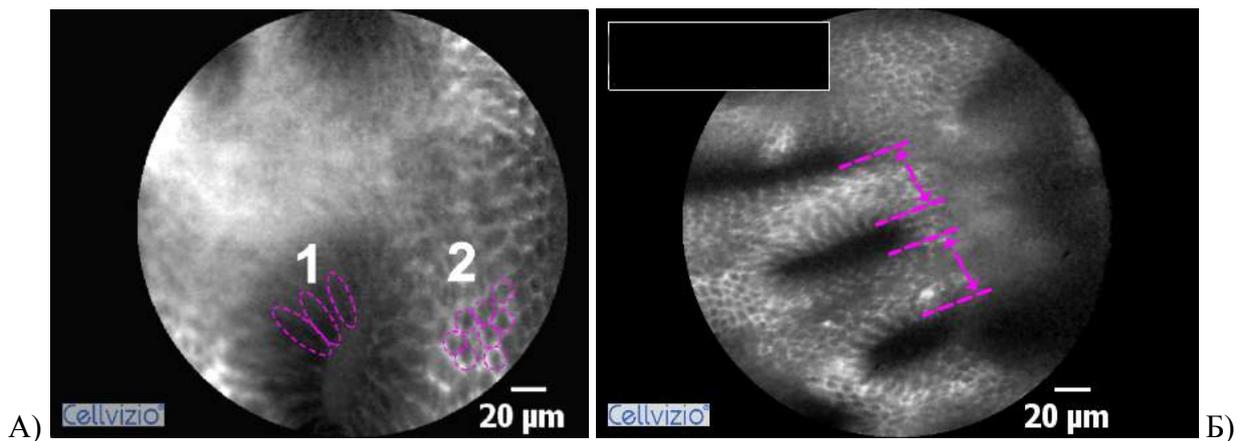
Наличие фокусов дисплазии различной степени в 41 случае было подтверждено морфологическим исследованием. В 10 случаях при морфологическом исследовании получена картина, характерная для гиперплазии или гиперпластических полипов. Биоптаты в этих случаях забирались из полипов с эрозированной поверхностью, что создавало на конфокальных изображениях картину, обладающую схожими признаками с неопластическими изменениями. В 7 случаях в результате морфологического исследования определен хронический

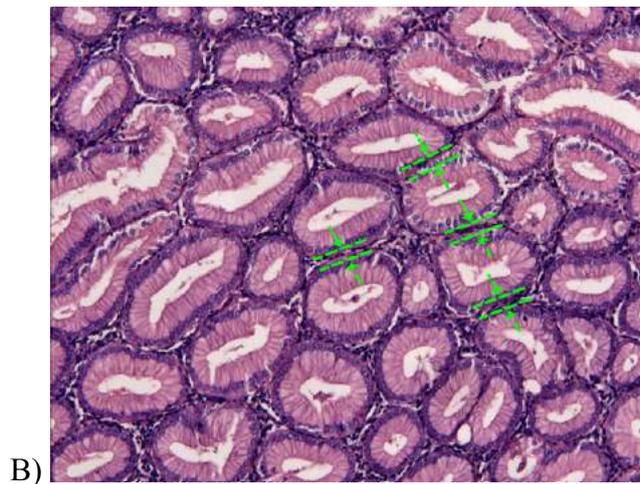
гастрит с атрофией слизистой. Биоптаты забирались из участков углубления слизистой типа 0-IIc, где на конфокальных изображениях определялось изменение формы ямок, что было расценено как подозрение на диспластические изменения.

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.

В соответствии с поставленными задачами были описаны КЛЭМ-картины для отсутствия неопластических изменений, гиперплазии слизистой/гиперпластического полипа, фокусов кишечной метаплазии, дисплазии, РЖ и проведено их сопоставление с морфологической картиной.

В теле и кардиальном отделе желудка на конфокальных изображениях неизменная слизистая имеет следующие признаки: желудочные ямки округлой или овальной формы; контуры ямок ровные; расположение ямок, регулярное напоминающее медовые соты; желудочные валики покрывает однорядный цилиндрический эпителий, который имеет вид маленьких серых точек, создающих вид булыжной мостовой (Рис. 19).





В) На конфокальном изображении желудочная ямка, в глубине которой открываются выводные протоки желез. Контуры ее ровные, правильные, сформированы однослойным призматическим эпителием, который у входа в ямку имеет вид вытянутых темных овальных пятен (цифра 1), а на вершине валика в виде темных точек, которые формируют характерную картину в виде “булыжной мостовой” (цифра 2).

Б - На конфокальном изображении показаны желудочные валики и ямки правильной формы с ровными контурами, расположенные примерно на одинаковом расстоянии друг от друга (фиолетовая пунктирная линия), создающие характерную картину в виде “медовых сот”.

В - Гистологическое изображение слизистой тела желудка, где заметны железы с ровными контурами, расположенные примерно на одинаковых расстояниях друг от друга (зеленая пунктирная линия) и создающими картину в виде “медовых сот”. Срез, параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200.

В антральном отделе желудочные ямки, в которые открываются выводные протоки желез, имеют более продолговатую и извитую форму (Рис. 20).

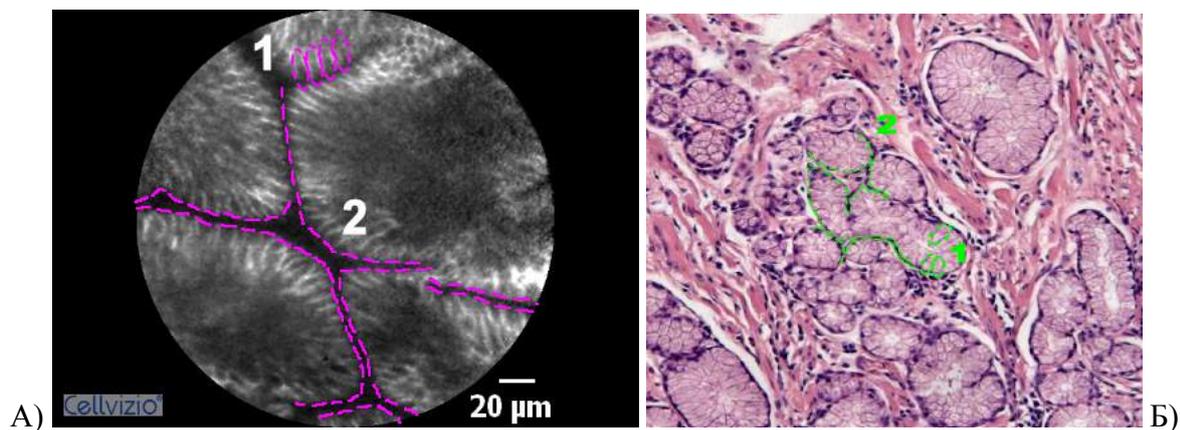


Рис. 20. Конфокальные и гистологические изображения нормальной слизистой антрального отдела желудка:

А - На конфокальном изображении нормальная слизистая антрального отдела желудка (цифра 1), представленная однорядным призматическим эпителием у входа в ямку, выглядящим в виде темных овалов (цифра 2). Желудочные ямки извитой формы.

Б - Гистологическое изображение слизистой антрального отдела, на которой обозначены клетки желез (цифра 1) и желудочные ямки извитой формы (цифра 2), срез, параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x160.

При гиперплазии слизистой или гиперпластических полипах на конфокальных изображениях определяются желудочные валики, увеличенные в размерах, с поверхностью покрытой нормальным железистым эпителием с сохранением признака “булыжной мостовой”. Расстояние между желудочными ямками уменьшается, просветы ямок вытягиваются, становятся щелевидными, однако контуры их ровные, в глубине валиков визуализируются флюоресцирующие капилляры с ровными контурами (Рис. 21).

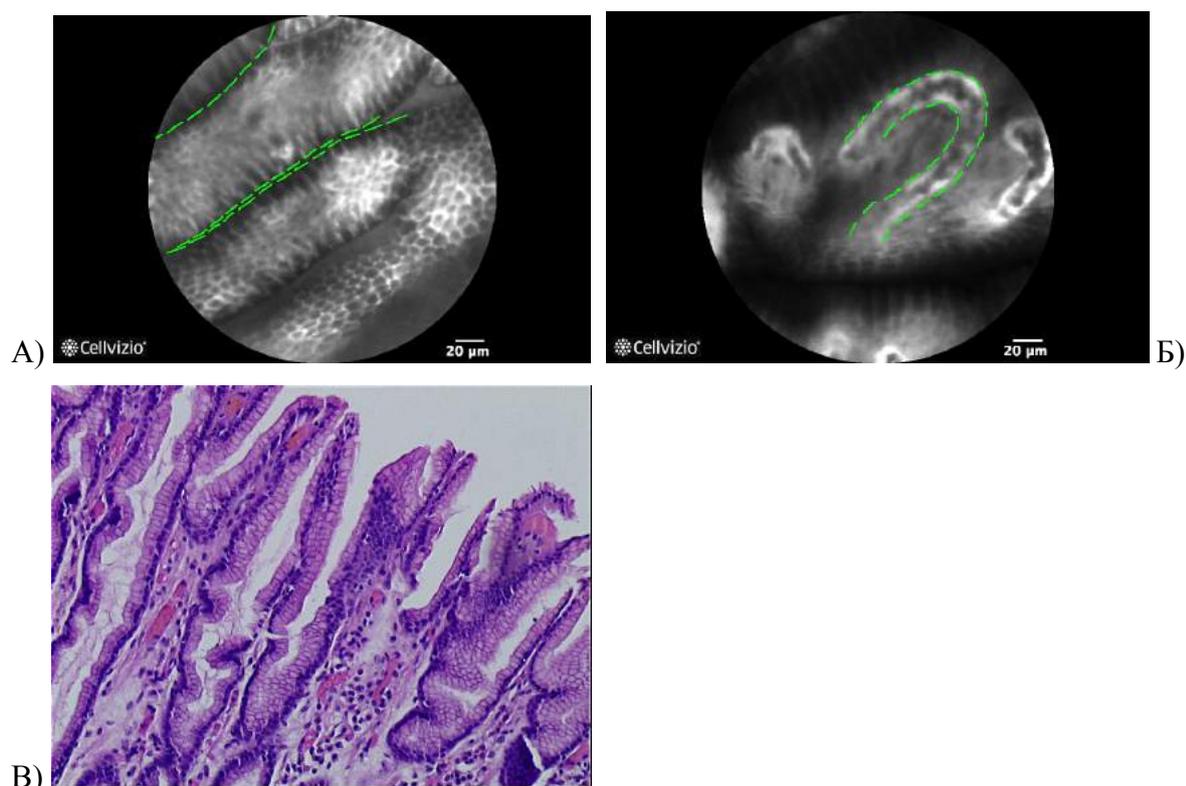


Рис 21. На конфокальных и гистологических изображениях представлен гиперпластический полип желудка:

А - На конфокальном изображении определяются суженные вытянутые просветы желудочных ямок (зеленой пунктирной линией).

Б - Сквозь поверхность желудочного валика определяется сосуд (выделен зеленой пунктирной линией), содержащий в просвете флюоресцеин натрия (светлый) и эритроциты (темного цвета).

В - На гистологическом изображении представлен препарат гиперпластического полипа желудка. Поперечный срез, окраска гематоксилином и эозином, x10.

Участки кишечной метаплазии на конфокальных изображениях приобретают ворсинчатую структуру, в центре которой определяется большое количество капилляров. Для кишечной метаплазии неполного типа характерно наличие эпителиоцитов вытянутой, продолговатой формы, без щёточной каёмки,

формирующих интестинальный тип эпителия, кроме того определяются бокаловидные клетки с сиалокислыми муцинами (Рис. 22).

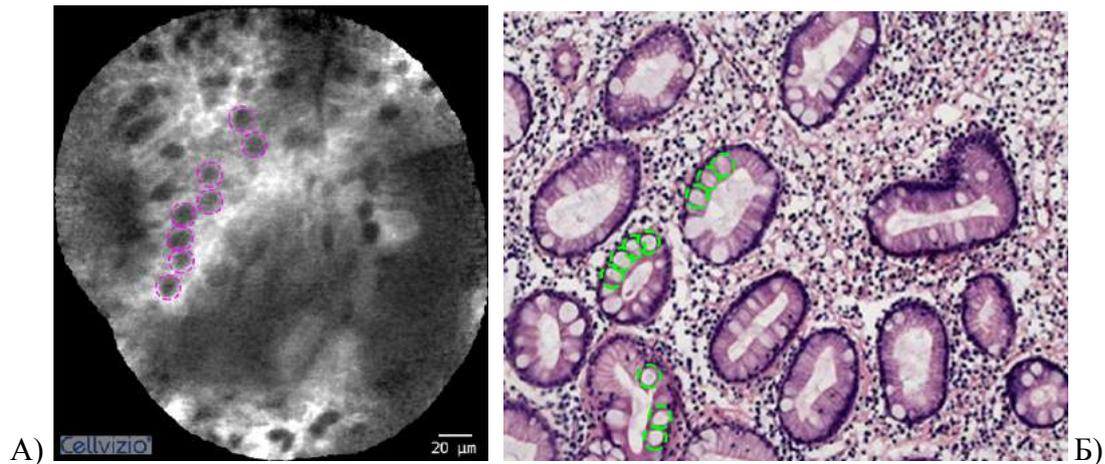


Рис. 22. Конфокальное и гистологическое изображение кишечной метаплазии:  
 А - На конфокальном изображении определяются множественные бокаловидные клетки с сиалокислыми муцинами (выделение фиолетовой пунктирной линией).  
 Б - На гистологическом изображении определяется диффузный тип кишечной метаплазии с множественными бокаловидными клетками, заполненными сиалокислыми муцинами (выделение зеленой линией). Срез параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

В случаях дисплазии на конфокальных изображениях отмечается клеточный полиморфизм, который приводит к увеличению размеров ядер и, как следствие, самих клеток. Поверхность валиков становится неоднородной, могут определяться группы атипичных клеток, утрачивается признак “булыжной мостовой”, контуры желудочных ямок приобретают зазубренный вид, форма и размер становятся неоднородными, однако структура организации слизистой оболочки сохраняется (Рис. 23).

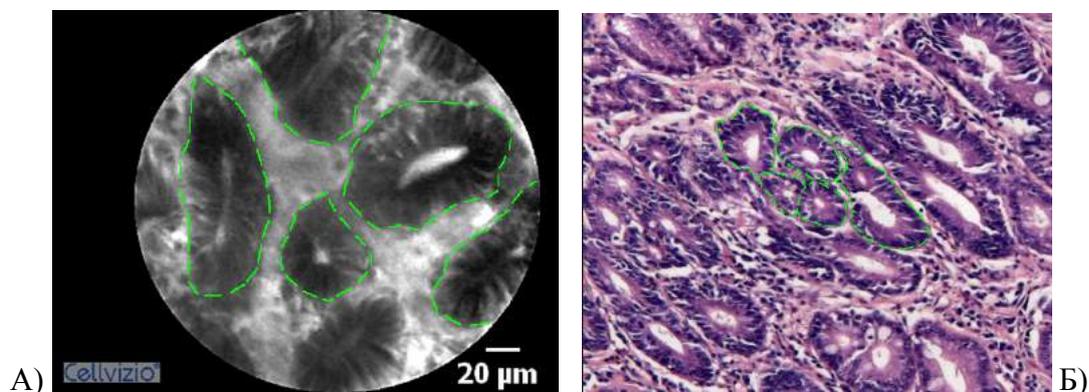


Рис. 23 На конфокальном и гистологическом изображении представлен участок дисплазии:  
 А - На конфокальном изображении отмечаются зазубренные контуры желудочных ямок, состоящих из неоднородных полиморфных клеток, форма ямок также неоднородная, расстояния между ними сокращены с тенденцией к слиянию; на валиках определяются единичные полиморфные атипичные клетки, признак “булыжной мостовой” утрачен.

Б - На гистологическом изображении в центральной части отмечается группа желез (выделена зеленой линией) неправильной формы с клеточным полиморфизмом, расстояния между ними сокращены, контуры их неровные. Срез параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилином и эозином, x160.

Для рака желудка характерна картина нарастания клеточной и тканевой атипии. При этом определяется полиморфизм размеров и формы клеток, который становится более выраженным из-за нарастания ядерной атипии; ямки и железы могут быть полностью утрачены; визуализируются расширенные капилляры, а также участки интенсивного излучения вследствие истечения флюоресцеина из сосудистого русла. Чем ниже степень дифференцировки опухоли желудка, тем более выражена утрата структуры рельефа слизистой, ямки и валики практически не дифференцируются, поле зрения сплошь покрыто полиморфными атипичными клетками. Для перстневидноклеточного типа рака желудка характерно наличие крупных темных клеток за счет большого содержания муцина в цитоплазме (Рис. 24).

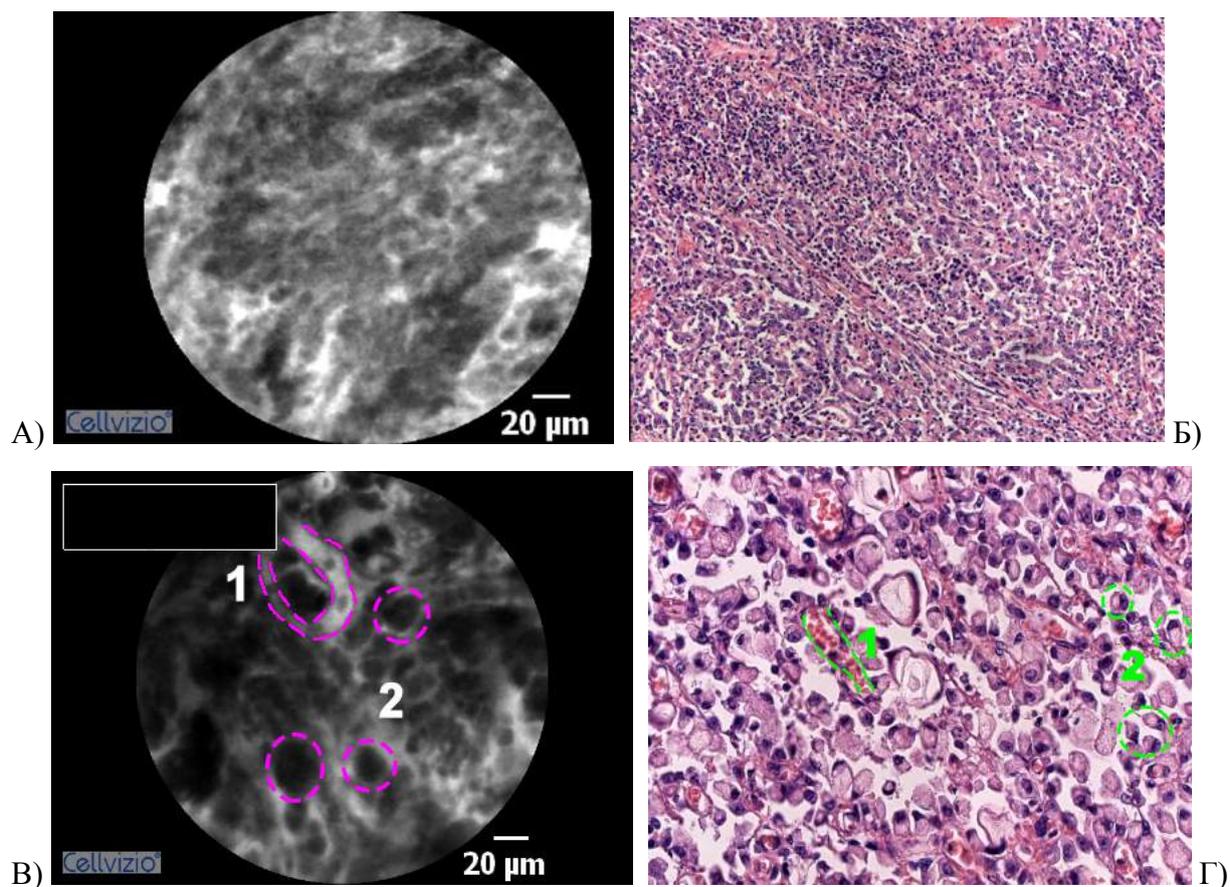


Рис. 24. Конфокальные и гистологические изображения рака желудка:

А - На конфокальном изображении все поле зрения покрывают полиморфные атипичные клетки, валики и ямки не дифференцируются, отмечаются светлые участки повышенного излучения, обусловленные истечением флюоресцеина.

Б - На гистологическом изображении отмечается диффузный рост низкодифференцированной аденокарциномы. Срез параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилином и эозином, x160.

В - На конфокальном изображении на фоне утраты рельефа слизистой отмечаются расширенные капилляры неправильной формы (цифра 1), а также крупные темные клетки, характерные для перстневидноклеточного рака.

Г - На гистологическом изображении отмечается диффузный рост перстневидноклеточного рака (цифра 2), а также капилляры (цифра 1). Срез параллельный плоскости слизистой, окраска гематоксилин и эозин, x400.

Сравнивая метод КЛЭМ с традиционным гистологическим исследованием мы отметили ряд достоинств и недостатков данной методики. Несомненным преимуществом КЛЭМ при использовании ее для диагностики поверхностных эпителиальных образований СОЖ является возможность одномоментно оценить характер изменений, сразу же применить дополнительные диагностические методики, например, эндоскопический ультразвук, чтобы оценить глубину инвазии в стенку желудка. КЛЭМ позволяет существенно повысить информативность прицельных биопсий, а в ближайшем будущем в случаях, когда пациентам планируется провести эндоскопическое лечение, заменить предварительное морфологическое исследование. Это позволит отказаться от выполнения биопсии перед лечением и, как следствие, избежать рубцовых изменений в подслизистом слое слизистой оболочки, что, в свою очередь, может существенно повлиять на исход лечения. Кроме того, при применении КЛЭМ на оценку образования необходимо несколько минут в отличие от традиционного гистологического исследования, которое включает в себя фиксацию, сечение и окрашивание образца ткани с последующим изучением с помощью световой микроскопии, что занимает 7-14 дней. При проведении КЛЭМ не происходит изменение или повреждение исследуемых тканей в отличие от традиционного гистологического исследования, что снижает вероятность получения артефактов и неинформативного материала. Благодаря возможности передачи сканирующего лазерного излучения по оптоволоконному зонду его можно доставить во все отделы ЖКТ, доступные для эндоскопа, а также через троакары или гибкие катетеры в полости или к паренхиматозным органам, открывая новые возможности в диагностике. КЛЭМ позволяет изучать эпителиальные образования в динамике, осматривая все поверхности образования, тем самым

получая более полное представление о его структуре нежели при традиционном гистологическом исследовании. Кроме того, данное исследование безболезненно для пациента.

При КЛЭМ плоскость сканирования располагается параллельно слизистой, а при традиционном исследовании срез проходит перпендикулярно слизистой. Это затрудняет интерпретацию результатов и требует от исследователя знания гистологии.

Стоит отметить, что поверхностное проникновение сканирующего лазерного излучения не дает возможности оценить подслизистый слой, а существенная стоимость оборудования и расходных материалов ограничивает область применения данного метода. Решение можно найти, включив КЛЭМ в стандарты обследования пациентов, оплачиваемого страховыми компаниями, как, например, в США или странах Европы.

На основании сравнения КЛЭМ-картины с данными морфологического исследования, расчета результатов чувствительности, специфичности и общей точности метода КЛЭМ, описанных в тексте ранее (табл. 11), 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, примерно на равноудаленном расстоянии друг от друга. 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 “булыжной 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 сиалоокислыми 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 “булыжной мостовой”, контуры желудочных ямок приобретают зазубренный вид, форма и размер становятся неоднородными, однако структура организации слизистой сохраняется.

Для рака желудка характерны (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, которая 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.

### **3.4 Особенности изменения СОЖ при поверхностных эпителиальных образованиях, их гистологическое строение в зависимости от пола и возраста**

При проведении анализа выполненных эндоскопических исследований и результатов морфологического исследования биопсийного материала у 278 обследованных пациентов из 407 (100%) участков и эпителиальных образований СОЖ было выявлено 207 (50,9%) участков, содержащих фокусы кишечной метаплазии, 56 (13,8%) эпителиальных образований, содержащих фокусы дисплазии, 59 (14,5%) образований, содержащих фокусы рака, 33 (8,1%) эпителиальных образования и участка, содержащих гиперпластические изменения СОЖ, и 52 (12,8%) участка, в которых не выявлено неопластических изменений.

Распределение всех исследованных поверхностных эпителиальных образований СОЖ в соответствии с возрастными интервалами представлено в табл. 18.

Таблица 18 - Распределение всех исследованных эпителиальных образований СОЖ в соответствии с возрастными интервалами (n=407; 100%)

Возрастной интервал	Нет неопласт. изменений		Гиперплазия слизистой		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, ( $p < 0,05$ ).

Из табл. 18 видно, что наибольшее количество исследованных эпителиальных образований СОЖ 145 (35,6%) было 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 рака - 24 (5,9%) - и дисплазии - 23 (5,7%), гиперпластические изменения слизистой и гиперпластические полипы зафиксированы в 17 (4,2%) случаях, что наглядно показано на рис. 25.

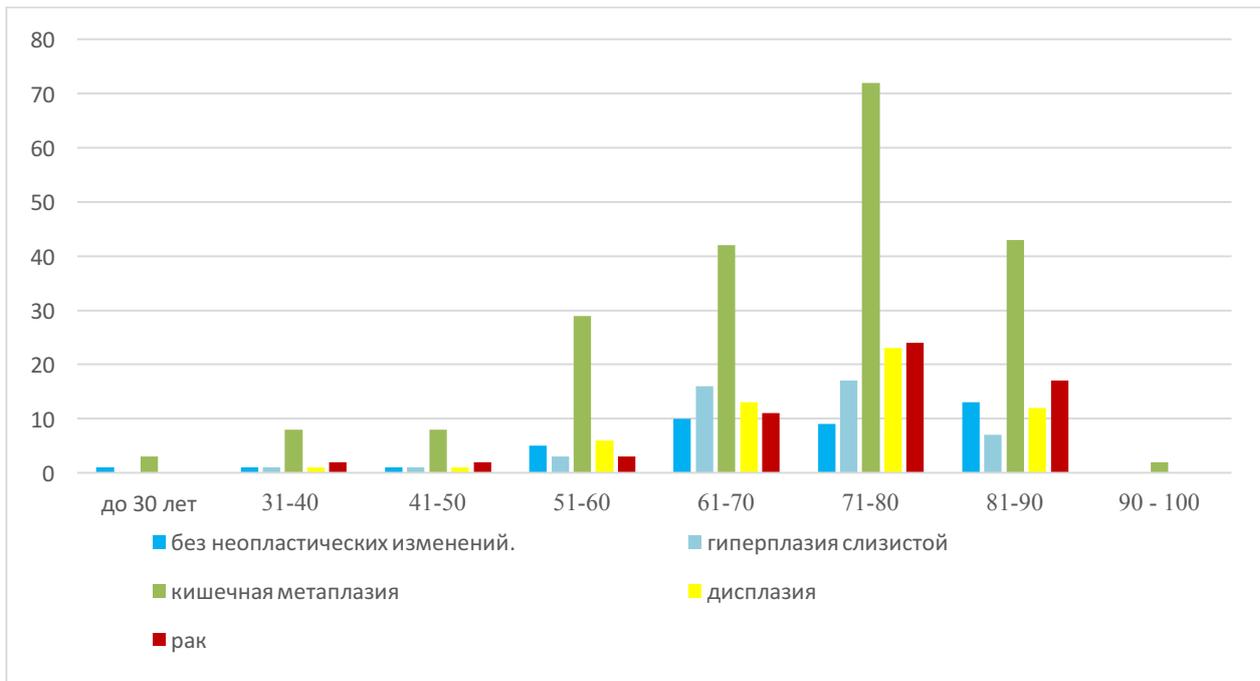


Рис. 25. Распределение исследованных участков СОЖ по возрастным интервалам в зависимости от их морфологического типа.

Как видно из табл. 18 и рис. 25, участки кишечной метаплазии уже выявлялись 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 23 (5,7%) и РЖ 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%), РЖ 55 (13,5%) и кишечной метаплазии 186 (45,7%).

Все исследованные поверхностные эпителиальные образования СОЖ мы классифицировали в соответствии с Парижской макроскопической классификацией. Данные о количестве исследованных образований СОЖ и их типе в соответствии с Парижской классификацией представлены в табл. 19.

Таблица 19 - Распределение исследованных эпителиальных образований СОЖ относительно Парижской макроскопической классификации и морфологического типа (n=407; 100%)

Морфологический тип неоплазии/ Тип по Парижской классификации	Нет Неоплазии		Гиперплазия слизистой/ гиперпл. полип		Кишечная метаплазия		Дисплазия		Ранний рак		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	n	%
0-Ip	0	0	9	2,2	15	3,7	6	1,5	0	-	30	7,4
0-Is	0	0	13	3,2	16	3,9	11	2,7	3	0,7	43	10,5
0-IIa	0	0	4	1,0	3	0,7	7	1,7	0	-	14	3,4
0-IIb	16	3,9	0	0	136	33,4	5	1,2	0	-	157	38,5
0-IIc	24	5,9	2	0,5	19	4,7	3	0,7	2	0,7	51	12,5
0-III	0	0	16	3,9	17	4,2	18	4,4	35	8,4	85	20,9
0-IIa+0-Is	0	0	0	0	0	-	1	0,2	1	0,2	2	0,4
0-IIa+0-IIb	0	0	0	0	0	-	0	-	1	0,2	1	0,2
0-IIa+0-IIc	0	0	1	0,2	1	0,2	5	1,2	16	3,9	23	5,5
0-IIb+0-IIc	0	0	0	0	0	-	0	-	1	0,2	1	0,2
Всего:	40	9,8	45	11,1	207	50,9	56	13,8	59	14,5	407	100

В табл. 19 показано, что 207 (50,9%) выявленных образований СОЖ соответствовали кишечной метаплазии. Из них 136 (33,4%) эпителиальных образований соответствовали плоскому 0-IIb типу в соответствии с Парижской макроскопической классификацией. На втором месте по частоте встречаемости был плоско-углубленный тип 0-IIc, выявленный в (4,7%) образований с фокусами кишечной метаплазии. В краях язвенных дефектов, что соответствует типу 0-III Парижской классификации, фокусы кишечной метаплазии подтверждены в 17 (4,2%) случаях. Реже фокусы кишечной метаплазии диагностированы в полиповидных образованиях: на широком основании в 16 (3,9%) случаях, что соответствует типу 0-Is; в полиповидных образованиях на ножке в 15 (3,7%) случаев, что соответствуют типу 0-Ip. Крайне редко фокусы кишечной метаплазии были выявлены в эпителиальных образованиях, представленных плоско-приподнятым типом 0-IIa (0,7%) и плоско-приподнятым с углублением типом 0-IIa+0-IIc (0,2%). Фокусы кишечной метаплазии преимущественно представлены плоским типом 0-IIb в соответствии с Парижской классификацией.

Фокусы дисплазии разной степени тяжести выявлены в 56 (13,8%) эпителиальных образованиях СОЖ, чаще всего, в 18 (4,4%) случаях, в краях

язвенных дефектов, что соответствует типу 0-III по Парижской классификации. В 11 (2,7%) случаях фокусы дисплазии были выявлены в полиповидных образованиях на широком основании и в 6 (1,5%) случаях в полиповидных образованиях на ножке, что соответствует типам 0-Is и 0-Ip по Парижской классификации. Несколько чаще, чем в полиповидных образованиях на ножке, фокусы дисплазии в 7 (1,7%) случаях представлены плоско-приподнятым типом 0-IIa по Парижской классификации. На плоский и плоско-углубленный типы эпителиальных образований, которые соответствуют 0-IIb и 0-IIc по Парижской макроскопической классификации, пришлось 5 (1,2%) и 3 (0,7%) случаев соответственно. На комбинированные типы эпителиальных образований 0-IIa+0-Is и 0-IIa+0-IIc по Парижской классификации приходится 1 (0,2%) и 5 (1,2%) образований соответственно. Итак, фокусы дисплазии преимущественно выявлены в краях язвенных дефектов, что соответствует типу образований 0-III по парижской классификации.

Наибольшее количество выявленных фокусов РЖ (8,4%) соответствует 0-III типу по Парижской классификации. В 16 (3,9%) случаях фокусы РЖ выявлены в комбинированных образованиях плоско-приподнятого типа с углублением, что соответствует типу 0-IIa+0-IIc по Парижской макроскопической классификации. В полиповидных образованиях на широком основании (тип 0-Is) фокусы рака выявлены в 3 (0,7%) случаях, а на плоский тип с углублением, который соответствует 0-IIc типу, пришлось 2 (0,7%) случая рака. Единичные случаи РЖ выявлены в комбинированных макроскопических типах образований, таких как плоско-приподнятый в сочетании с полиповидным на широком основании (0-IIa+0-Is), плоско-приподнятый в сочетании с плоским (0-IIa+0-IIb) и плоский в сочетании с углубленным типом (0-IIb+0-IIc). Таким образом, фокусы раннего рака наиболее часто выявляются в язвенных дефектах (тип 0-III) и комбинированных образованиях плоско-приподнятого типа в сочетании с углублением, что соответствует 0-IIa+0-IIc типу по Парижской классификации.

Далее в своем исследовании мы провели анализ зависимости морфологического типа эпителиальных образований от возраста пациентов. В табл. 20 представлено распределение пациентов с выявленными участками гиперплазии слизистой оболочки желудка или гиперпластическими полипами относительно пола и возраста.

*Таблица 20 - Распределение пациентов с выявленными участками гиперплазии слизистой и/или гиперпластическими полипами относительно пола и возраста (n=45; 100%)*

Возрастной интервал	Мужчины		Женщины		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
До 30 лет	0	-	0	-	0	0
31 – 40 лет	1	2,2	0	-	1	2,2
41 – 50 лет	0	0	1	2,2	1	2,2
51 – 60 лет	2	4,4	1	2,2	3	6,6*
61 – 70 лет	11	24,5	5	11,1	16	35,6*
71 – 80 лет	11	24,5	6	13,4	17	37,9
81 – 90 лет	2	4,4	5	11,1	7	15,5
91 – 100 лет	0	-	0	-	0	0
<b>Всего:</b>	27	60,0	18	40	45	100

\* - выявление участков гиперплазии слизистой или гиперпластических полипов желудка в возрастной группе 61-70 лет достоверно чаще, чем в возрастном интервале 51-60 лет, ( $p < 0,05$ ).

При анализе данных, представленных в табл. 20, отмечено, что большинство гиперпластических полипов или участков СОЖ (37,9%), содержащих гиперпластические изменения, приходилось на пациентов в возрастном интервале 71-80 лет. Гиперпластические изменения слизистой встречались чаще у мужчин - 27 (60,0%), чем у женщин - 18 (40,0%). Соотношение мужчин и женщин 1,5:1.

Результаты распределения пациентов с выявленными участками кишечной метаплазии в зависимости от пола и возраста представлены в табл. 21.

Таблица 21 - Распределение пациентов с выявленными фокусами кишечной метаплазии относительно пола и возраста (n=207; 100%)

Возрастной интервал	Мужчины		Женщины		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
До 30 лет	2	1,0	1	0,5	3	1,5
31 – 40 лет	6	2,8	2	1,0	8	3,8
41 – 50 лет	4	1,9	4	1,9	8	3,8
51 – 60 лет	16	7,7	13	6,3	29	14,0
61 – 70 лет	24	11,6	18	8,7	42**	20,3
71 – 80 лет	36	17,4	36	17,4	72**	34,8
81 – 90 лет	25	12,1	18	8,7	43	20,8
91 – 100 лет	2	1,0	0	0	2	1,0
<b>Всего:</b>	<b>115*</b>	<b>55,6</b>	<b>92*</b>	<b>44,4</b>	<b>207</b>	<b>100</b>

\* - фокусы кишечной метаплазии были выявлены достоверно чаще у мужчин, чем у женщин, ( $p < 0,05$ ).

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

Случаи кишечной метаплазии статистически достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) выявлялись у мужчин 115 (55,6%), чем у женщин 92 (44,4 %). Соотношение мужчин и женщин, у которых выявлены фокусы кишечной метаплазии, в возрастной группе 71-80 лет составило 1:1. Графическое изображение распределения пациентов с выявленными фокусами кишечной метаплазии относительно пола и возраста отображено на рис. 26.

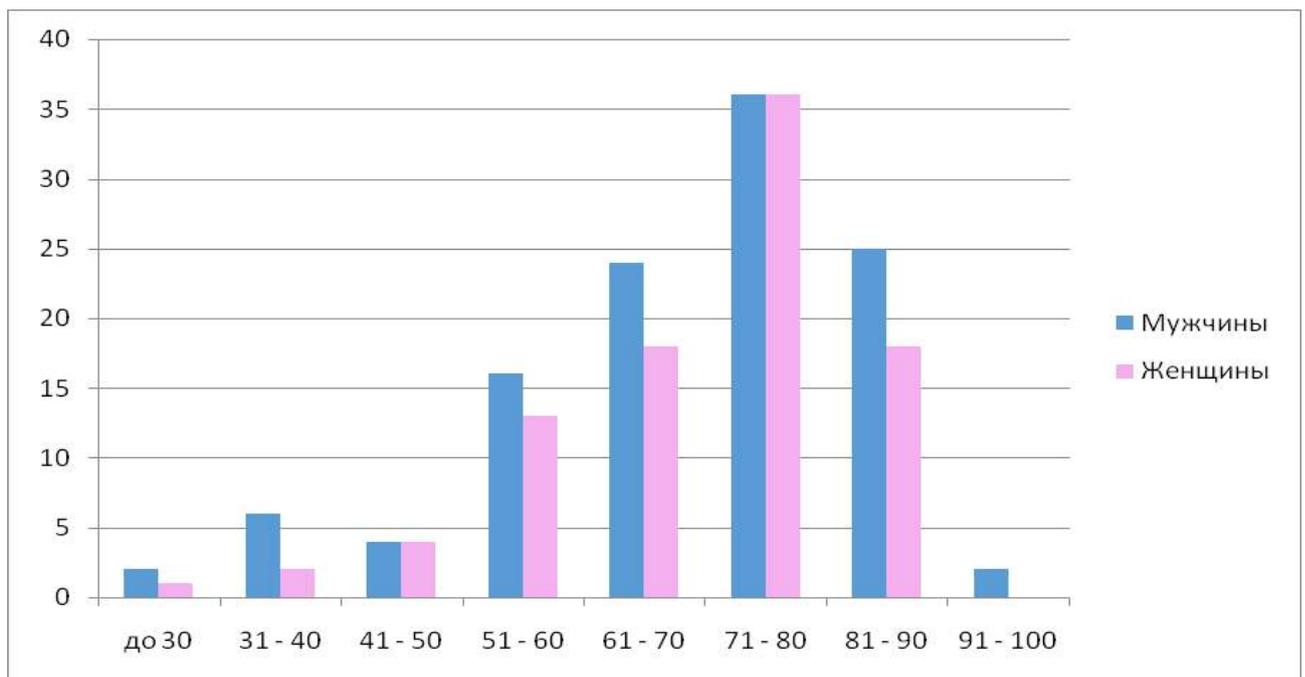


Рис. 26. Распределение пациентов с выявленной кишечной метаплазией относительно пола и возраста.

В результате анализа табл. 21 и рис. 26 можно сделать вывод, что фокусы кишечной метаплазии встречались во всех возрастных группах, максимальное количество пациентов (89,9%) пришлось на возрастной интервал 51 – 90 лет.

Все выявленные участки кишечной метаплазии разделены по морфологическому типу на полную кишечную метаплазию, неполную и смешанный тип. Результаты распределения морфологических типов кишечной метаплазии в зависимости от возраста представлены в табл. 22.

Таблица 22 - Результаты распределения морфологических типов кишечной метаплазии в зависимости от возраста (n=207; 100%)

Возрастной интервал	Полная кишечная метаплазия		Неполная кишечная метаплазия		Смешанная кишечная метаплазия		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	n	%
До 30 лет	0	-	2	1,0	1	0,5	3	1,5
31 - 40 лет	2	1,0	4	1,9	2	1,0	8	3,9
41 - 50 лет	2	1,0	6	2,9	0	-	8	3,9
51 - 60 лет	4	1,9	17	8,2	8	3,8	29	13,9
61 - 70 лет	7	3,4	25	12,1	10	4,8	42	20,3
71 - 80 лет	7	3,4	46	22,2	19	9,2	72	34,8
81 – 90 лет	10	4,8	24	11,6	9	4,3	43	20,7
91–100 лет	0	-	2	1,0	0	-	2	1,0
Итого:	32*	15,5	126*	60,9	49	23,6	207	100

\* - различия между неполной кишечной метаплазией и полной кишечной метаплазией статистически достоверны, ( $p < 0,05$ ).

Из данных, представленных в табл. 22, видно, что неполная кишечная метаплазия превалировала (60,9%) по сравнению с полной кишечной метаплазией (15,5%), что статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). То есть участки с фокусами неполной кишечной метаплазии встречались у больных в 3,94 раза чаще, чем фокусы изолированной полной кишечной метаплазии. Смешанный тип встречался в 1,53 раза чаще, чем изолированная полная кишечная метаплазия.

Неполная кишечная метаплазия, как изолированно, так и в составе смешанного типа в 5,47 раз чаще встречалась у обследованных пациентов, чем полная кишечная метаплазия. Наибольшее число фокусов неполной кишечной метаплазии (76,2%) приходится на возрастную группу 51 – 90 лет, что требует

более прецизионного обследования пациентов данной возрастной группы, так как именно неполная кишечная метаплазия, по данным ряда авторов, играет роль в канцерогенезе[5, 22, 34].

Результаты распределения больных с выявленными фокусами дисплазии относительно пола и возраста представлены в табл. 23.

*Таблица 23 - Распределение больных с выявленными эпителиальными образованиями, содержащими фокусы дисплазии относительно пола и возраста (n=56; 100%)*

Возрастной интервал	Мужчины		Женщины		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
До 30 лет	0	-	0	-	0	-
31 – 40 лет	1	1,8	0	-	1	1,8
41 – 50 лет	1	1,8	0	-	1	1,8
51 – 60 лет	4	7,1	2	3,6	6	10,7
61 – 70 лет	7	12,5	6	10,7	13**	23,2
71 – 80 лет	13	23,2	10	17,9	23**	41,1
81 – 90 лет	5	8,9	7	12,5	12	21,4
91 – 100 лет	0	-	0	-	0	-
<b>Всего:</b>	<b>31*</b>	<b>55,3</b>	<b>25*</b>	<b>44,7</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

\* - различий в частоте выявляемости фокусов дисплазии между мужчинами и женщинами статистически достоверно нет, ( $p > 0,05$ ).

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

Из табл. 23 следует, что у пациентов в возрастном интервале до 30 лет обеих групп фокусы дисплазии не встретились. В возрастном интервале 31-50 лет выявлено лишь 2 (3,6%) случая дисплазии. В возрастном интервале 51–60 лет отмечается увеличение выявленных фокусов дисплазии до 6, что составило 10,7%. В возрастном интервале 61-70 лет выявлено 13 (23,2%) эпителиальных образований, содержащих фокусы дисплазии. Наиболее часто по сравнению с другими возрастными группами - в 23 (41,1%) случаях - фокусы дисплазии встречались в возрастном интервале 71–80 лет, ( $p < 0,05$ ). Соотношение мужчин и женщин, у которых выявлены эпителиальные образования, содержащие фокусы дисплазии, составило 1,24:1, а при проведении статистического анализа достоверно значимых различий между частотой выявляемости дисплазии в зависимости от пола не получено, ( $p > 0,05$ ). Графическое отображение

распределения больных с ПЭО, содержащими фокусы дисплазии, относительно пола и возраста представлено на рис. 29.

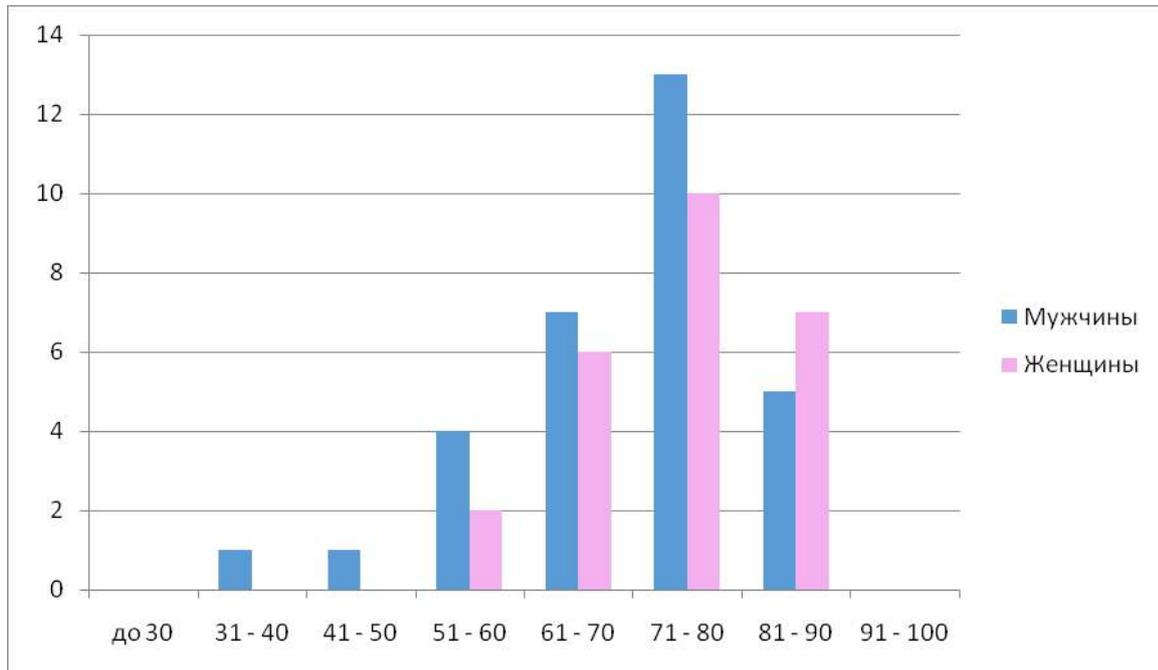


Рис. 29. Распределение больных с выявленными эпителиальными образованиями, содержащими фокусы дисплазии, относительно пола и возраста.

Анализ показателей табл. 23 и рис. 29 показал, что 96,4% пациентов с диагностированными фокусами дисплазии находились в возрасте от 51 до 90 лет.

Данные о пациентах с выявленными эпителиальными образованиями, содержащими фокусы раннего рака, представлены в табл. 24 и на рис. 30.

Таблица 24 - Распределение больных с выявленными эпителиальными образованиями, содержащими фокусы раннего рака (n=59; 100%)

Возрастной интервал	Мужчины		Женщины		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
До 30 лет	0	-	0	-	0	-
31 – 40 лет	1	1,7	1	1,7	2	3,4
41 – 50 лет	1	1,7	1	1,7	2	3,4
51 – 60 лет	2	3,4	1	1,7	3	5,1*
61 – 70 лет	8	13,6	3	5,1	11	18,6*
71 – 80 лет	12	20,3	12	20,3	24	40,6
81 – 90 лет	8	13,6	9	15,3	17	28,8
91 – 100 лет	0	-	0	-	0	-
<b>Всего:</b>	<b>33</b>	<b>54,2</b>	<b>26</b>	<b>45,8</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

\* - фокусы раннего рака желудка выявлялись в возрастной группе 61-70 лет достоверно чаще, чем в возрастном интервале, 51-60, ( $p < 0,05$ ).

Анализ показателей табл. 24 продемонстрировал, что в возрастном интервале до 30 лет фокусы РЖ не выявлялись. В возрастных интервалах 31-40 лет и 41-50 лет выявлено по 2 (3,4%) случая раннего рака желудка, при этом в каждом возрастном интервале распределение между мужчинами и женщинами одинаковое. На возрастной интервал 51-60 лет приходится 3 (5,1%) случая раннего рака желудка, два из них были выявлены у пациентов мужского пола и один у женщины. В возрастном интервале 61-70 лет мы диагностировали 11 (18,6%) поверхностных эпителиальных образований СОЖ, содержащих фокусы раннего рака, что статистически достоверно чаще, чем в возрастном интервале 51-60 лет,  $p > 0,05$ . Также в этом возрастном интервале (60-70 лет) частота встречаемости фокусов РЖ выше у мужчин - 8 (13,6%) случаев, - чем у женщин - 3 (5,1%) случая. Наибольшее количество случаев (40,6%) раннего рака желудка было выявлено в возрастном интервале 71 – 80 лет, ( $p > 0,05$ ), а распределение между мужчинами и женщинами по количеству выявленных случаев было одинаковым. В возрастном интервале 81 – 90 лет было выявлено 17 (28,8%) случаев РРЖ, у мужчин - 8 (13,6%), а у женщин 9 (15,3%). Эпителиальные образования, содержащие фокусы раннего рака, в этом возрасте несколько чаще встречались у женщин, что, вероятно, связано с более высокой

продолжительностью жизни женщин. Соотношение мужчин и женщин среди обеих групп составило 1,27:1. Графическое изображение распределения пациентов с фокусами раннего рака представлено на рис. 27.

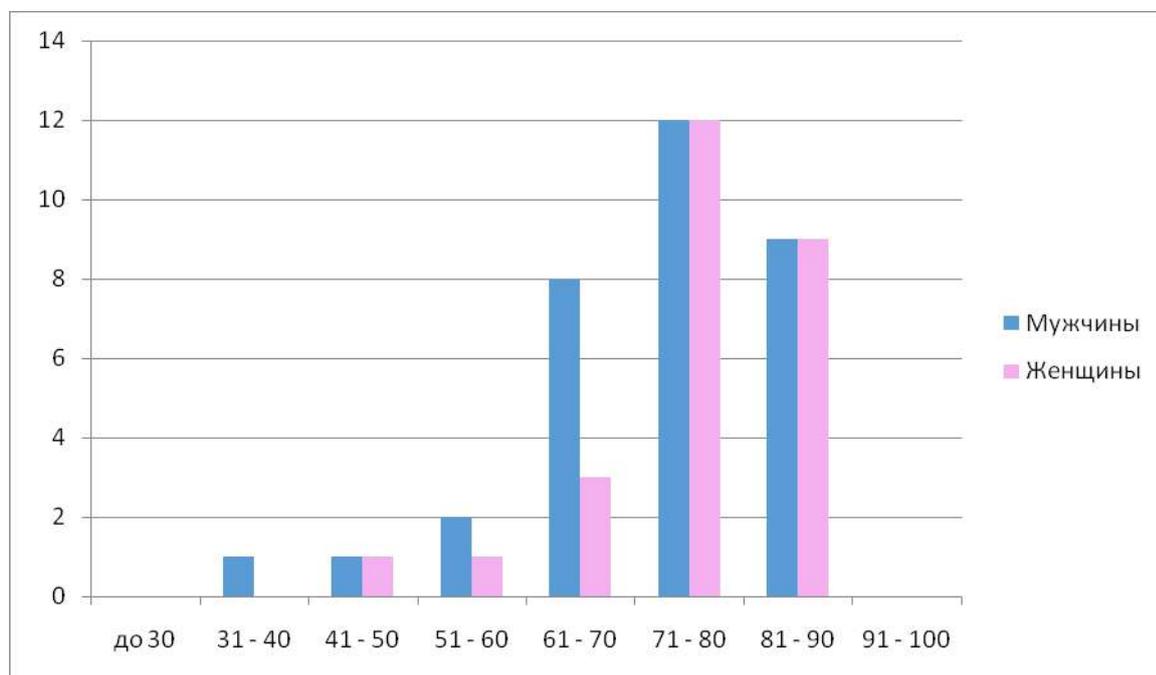


Рис. 30. Распределение больных с выявленными фокусами раннего рака.

В табл. 24 и на рис. 27 видно, что на возрастной интервал 61 - 90 лет приходится 89,8% пациентов с выявленными фокусами раннего рака.

Выявленные фокусы раннего рака были различной степени дифференцировки. Результаты распределения по степени дифференцировки выявленных фокусов раннего рака в зависимости от возраста представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Результаты распределения степени дифференцировки выявленных фокусов раннего рака в зависимости от возраста (n=59; 100%)

Возрастной интервал	Высокодифф. рак		Умеренно-дифф. рак		Низкодифф. рак		Перстневидно-клет. рак		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	n	%
До 30 лет.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
31 – 40 лет	0	-	0	-	0	-	2	3,4	2	3,4
41 – 50 лет	0	-	0	-	1	1,7	1	1,7	2	3,4
51 – 60 лет	1	1,7	1	1,7	0	-	1	1,7	3	5,1
61 – 70 лет	3	5,1	4	6,8	2	3,4	2	3,4	11	18,7
71 – 80 лет	5	8,4	8	13,6	6	10,1	5	8,4	24	40,5
81 – 90 лет	8	13,6	2	3,4	4	6,8	3	5,1	17	28,9
91 – 100 лет	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Итого:	17	28,8	15	25,4	13	22,0	14	23,7	59	100

Анализ данных, представленных в табл. 25, показал, что на возрастной интервал 51 - 60 лет приходится всего 1 (1,7%) случай высокодифференцированного фокуса раннего рака, в то же время в интервале 61 – 70 лет уже диагностировано 3 (5,1%) случая. Нарастание количества поверхностных эпителиальных образований, содержащих фокусы высокодифференцированного раннего рака, отмечено и в возрастном интервале 71-80 лет и представлено 5 (8,4%) случаями. Максимум эпителиальных образований, содержащих фокусы высокодифференцированного рака (13,6%), зафиксирован в возрастном интервале 81-90 лет.

Умеренно дифференцированный рак в возрастном диапазоне 51-60 лет диагностирован в 1 (1,7%) случае, а в возрастном диапазоне 61-70 лет выявлено уже 4 (6,8%) случая. Наибольшее количество - 8 (13,6%) случаев - этой формы раннего РЖ выявлено в возрастной группе 71-80 лет.

Первые случаи фокусов низкодифференцированного рака мы выявили в возрастной группе 41-50 лет. На этот возрастной интервал пришелся 1 (1,7%) случай. В возрастном интервале 61-70 лет зарегистрировано 2 (3,4%) случая низкодифференцированного рака. На возрастной интервал 71-80 лет пришлось максимальное количество случаев низкодифференцированного рака - 6 (10,1%). В возрастном интервале 81-90 лет выявлено 4 (6,8%) случая.

Отмечено выявление 2 (3,4%) случаев перстневидноклеточного рака желудка в достаточно молодой возрастной группе 31-40 лет. В возрастных интервалах 41-50 лет и 51-60 лет выявлено по 1 (1,7%) случаю. В следующем возрастном интервале 61-70 лет выявлено 2 (3,4%) случая, и максимальное количество - 5 (8,4%) случаев - в возрастном интервале 71-80 лет.

Графическое изображение количества выявленных случаев раннего рака в зависимости от степени дифференцировки представлено на рис. 28.



Рис. 31. Соотношение количества выявленных фокусов раннего рака в зависимости от степени дифференцировки.

Исходя из данных, представленных в табл. 25 и на рис. 28, отмечено, что эпителиальные образования, содержащие фокусы раннего рака, в 17 (28,8%) случаях были с высокой степенью дифференцировки опухоли. Количество случаев с умеренной степенью дифференцировки опухоли составило 15 (25,4%). На 3 месте по количеству выявленных случаев были опухоли перстневидноклеточного рака 14 (23,7%). Несколько реже опухоли имели низкую степень дифференцировки - 13 (22,0%).

Итак, наибольшее количество исследованных эпителиальных образований СОЖ 145 (35,6%) было 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%) случая - и примерно с одинаковой частотой фокусы раннего РЖ - 24 (5,9%) случая - и дисплазии - 23 (5,7%) случая, гиперпластические изменения зафиксированы в 12 (2,9%) случаях. 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%) дисплазии и 4 (1,0%) случая раннего РЖ. А максимальная частота фокусов дисплазии - 23 (5,7%) фокуса - и РЖ - 24 (5,9%) случая - 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%) случая, - раннего рака - 55 (13,5%) случаев - и кишечной метаплазии - 186 (45,7%) случаев.

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.

В проведенном исследовании, основываясь на данных амбулаторной карты или собственных результатах проведенных тестов, у всех 278 пациентов исследуемой группы устанавливали наличие *Helicobacter Pylori* в желудке. НР обнаружен у 98 (35,3%) пациентов, у которых выявлено 124 эпителиальных образования. Результаты наличия или отсутствия различных типов неопластических изменений и наличия или отсутствия инфекции НР представлены в табл. 26, 27, 28.

Таблица 26 - Наличие или отсутствие кишечной метаплазии желудка в зависимости от инфекции *Helicobacter Pylori* (n=278; 100%)

Факторный признак/ результативный признак	Есть кишечная метаплазия		Нет кишечной метаплазии		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
Есть обсеменение слизистой <i>Helicobacter Pylori</i> .	78*	28,1	20*	7,2	98	35,3
Нет обсеменения слизистой <i>Helicobacter Pylori</i> .	129	46,4	51	18,3	180	64,7
Всего:	207	74,5	71	25,5	278	100

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

Из данных, представленных в табл. 26, следует, что 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. Наличие участков метаплазии при отсутствии НР имелось у 129 (46,4%) пациентов, а отсутствие участков кишечной метаплазии и инфекции НР зафиксировано у 51 (18,3%) пациента. Проведение анализа сопряженности факторных и результативных признаков показало отсутствие статистически значимой связи между наличием инфекции *Helicobacter Pylori* и фокусами кишечной метаплазии в желудке ( $p>0,05$ ).

Результаты сочетания инфекции *Helicobacter Pylori* и выявленных участков СОЖ, содержащих фокусы дисплазии, представлены в табл. 27.

Таблица 27 - Наличие или отсутствие фокусов дисплазии в зависимости от инфекции *Helicobacter Pylori* (n=278; 100%)

Факторный признак/ результативный признак	Есть дисплазия		Нет дисплазии		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
Есть обсеменение слизистой <i>Helicobacter Pylori</i> .	20*	7,2	78*	28,0	98	35,2
Нет обсеменения слизистой <i>Helicobacter Pylori</i> .	36	12,9	144	51,8	180	64,7
Всего:	56	20,2	222	79,8	278	100

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

Анализируя данные, представленные в табл. 27, можно отметить, что сочетание участков СОЖ, содержащих фокусы дисплазии разной степени

выраженности и инфекции *Helicobacter Pylori*, 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 *Helicobacter Pylori* и фокусами дисплазии в желудке ( $p>0,05$ ).

Аналогичный анализ связи между наличием фокусов раннего рака и присутствием инфекции *Helicobacter Pylori* представлен в табл. 28.

Таблица 28 - Наличие или отсутствие фокусов рака в зависимости от инфекции *Helicobacter Pylori* ( $n=278$ ; 100%)

Факторный признак/ результативный признак	Есть рак желудка		Нет рака желудка		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
Есть обсеменение слизистой <i>Helicobacter Pylori</i> .	26*	9,4	72*	25,9	98	35,3
Нет обсеменения слизистой <i>Helicobacter Pylori</i> .	33	11,9	147	52,9	180	64,8
Всего:	59	21,3	219	78,7	278	100

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

Анализ табл. 28 показал, что 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 анализов показали отсутствие статистически значимой связи между наличием инфекции *Helicobacter Pylori* и фокусами раннего рака в желудке ( $p>0,05$ ).

Таким образом, обсеменение слизистой желудка НР наблюдалось только у 1/3 пациентов, включенных в исследование. Установлено отсутствие статистически значимой связи между наличием неопластических участков СОЖ,

таких как кишечная метаплазия, дисплазия, рак и присутствием в желудке инфекции НР. Полученные данные по наличию НР-инфекции ниже по сравнению с литературными данными, так как большая часть пациентов ежегодно обследуется и при наличии НР проходит эрадикацию один раз в 5 лет.

По данным Correa et al. [59], одним из ключевых звеньев в механизме канцерогенеза рака желудка является атрофический гастрит. Поэтому кроме инфицированности слизистой оболочки желудка бактерией НР мы также определяли наличие или отсутствие атрофического гастрита как фонового состояния рядом с выявленными фокусами неопластических изменений. Результаты сочетания неопластических изменений и наличия или отсутствия атрофического гастрита представлены в табл. 29, 30, 31.

*Таблица 29 - Наличие или отсутствие фокусов кишечной метаплазии желудка в зависимости от атрофического гастрита (n=278; 100%)*

Факторный признак/ результативный признак	Есть кишечная метаплазия		Нет кишечной метаплазии		Сумма:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
Атрофический гастрит есть	128*	46,0	32*	11,5	160	57,5
Атрофического гастрита нет	79	28,5	39	14,0	118	42,5
Всего:	207	74,5	71	25,5	278	100

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

Из анализа данных, представленных в табл. 29, следует, что атрофический гастрит выявлен у 160 (57,5%) пациентов. Сочетание фокусов кишечной метаплазии и атрофического гастрита отмечено у 128 (46,0%) пациентов, а у 32 (11,5%) пациентов наличие кишечной метаплазии не сопровождалось атрофическим гастритом. Наличие участков кишечной метаплазии при отсутствии атрофического гастрита было определено у 79 (28,5%) пациентов, в то время как отсутствие атрофического гастрита и участков кишечной метаплазии зафиксировано у 39 (14,0%) пациентов. При анализе данных определена статистически значимая связь между наличием атрофического гастрита и фокусами кишечной метаплазии в желудке ( $p < 0,05$ ).

Результаты анализа соотношения эпителиальных образований, содержащих фокусы дисплазии с атрофическим гастритом, представлены в табл. 30.

Таблица 30 - Наличие или отсутствие фокусов дисплазии в зависимости от атрофического гастрита (n=278; 100%)

Факторный признак/ результативный признак	Есть дисплазия		Нет дисплазии		Сумма:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
Атрофический гастрит есть	39*	14,0	121*	43,5	160	57,5
Атрофического гастрита нет	17	6,2	101	36,3	118	42,5
Всего:	56	20,2	222	79,8	278	100

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

Анализируя данные, представленные в табл. 30, видно, что сочетание участков дисплазии и атрофического гастрита 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 атрофического гастрита было определено у 17 (6,2%) пациентов, отсутствие атрофического гастрита 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 ( $p < 0,05$ ).

Наличие или отсутствие связи между выявленными эпителиальными образованиями, содержащими фокусы раннего рака и атрофическим гастритом, представлено в табл. 31.

Таблица 31 - Наличие или отсутствие фокусов раннего рака в зависимости от атрофического гастрита (n=278; 100%)

Факторный признак/ результативный признак	Есть рак желудка		Нет рака желудка		Сумма:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
Атрофический гастрит есть	41*	14,7	119*	42,8	160	57,5
Атрофического гастрита нет	18	6,5	100	36,0	118	42,5
Всего:	59	21,2	219	78,8	278	100

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

Проведя анализ данных представленных в табл. 31, мы видим, что сочетание эпителиальных образований СОЖ с фокусами раннего рака и атрофического гастрита отмечено у 41 (14,7%) пациента, а у 119 (42,8%) пациентов наличие атрофического гастрита не сопровождалось наличием эпителиальных образований, содержащих фокусы раннего рака. Наличие образований, содержащих фокусы раннего рака при отсутствии атрофического гастрита, 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 атрофического гастрита и фокусами рака в желудке ( $p < 0,05$ ).

Учитывая данные зарубежных и отечественных публикаций о роли инфекции НР в поддержании хронического воспаления и в дальнейшем развитии хронического атрофического гастрита (АГ), мы в своей работе проанализировали взаимоотношения АГ и обсемененности слизистой бактерией НР (Табл. 32).

Таблица 32 - Наличие или отсутствие АГ в зависимости от *Helicobacter Pylori* ( $n=278$ ; 100%)

Факторный признак/ результативный признак	Есть атрофический гастрит		Нет атрофического гастрита		Сумма:	
	Абс.	%	Абс.	%	n	%
Есть обсеменение слизистой <i>Helicobacter Pylori</i> .	68*	24,5	30*	10,8	98	35,3
Нет обсеменения слизистой <i>Helicobacter Pylori</i> .	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 инфекцией *Helicobacter Pylori* ( $p < 0,05$ ).

Наличие АГ и положительный тест на НР зафиксировано у 68 (24,5%) пациентов, положительный тест на НР и отсутствие АГ отмечено 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 инфекцией *Helicobacter Pylori*.

Таким образом, наличие атрофического гастрита 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 метаплазией, фокусами 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. Полученные в нашей работе данные о взаимосвязи НР и неопластических изменениях СОЖ согласуются с результатами исследований, описанных в работах зарубежных ученых [22, 34, 62, 103, 115].

Кроме макроскопического типа выявленных образований в исследовании также учитывали их локализацию относительно отдела желудка. Данные о выявленных ПЭО и их локализации в желудке представлены в табл. 33.

Таблица 33 - Распределение выявленных поверхностных эпителиальных образований относительно локализации в желудке ( $n=407$ ; 100%)

Морфологический тип/ Локализация в желудке	Без неопластических изм.		Гиперпластические изм.		Кишечная метаплазия		Дисплазия		Ранний рак		Всего:	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	n	%
Кардиальный отдел	6	1,5	2	0,5	1	0,2	2	0,5	9	2,2	20*	4,9
Тело желудка	9	2,2	19	4,7	28	6,9	23	5,7	17	4,2	96*	23,6
Антральный отдел	25	6,1	24	5,9	178	43,7	31	7,6	33	8,1	291*	71,5
Всего:	40	9,8	45	11,1	207	50,9	56	13,8	59	14,5	407	100

\* - исследуемые образования СОЖ были достоверно чаще в антральном отделе, чем в теле и кардиальном отделе желудка, ( $p < 0,05$ ).

Из анализа данных, представленных в табл. 33, следует, что наибольшее количество эпителиальных образований СОЖ, содержащих гиперпластические изменения и/или гиперпластические полипы, локализовались в антральном отделе

желудка (5,9%), несколько реже, в 19 (4,7%) случаях, они выявлены в теле желудка, и реже всего, в 2 (0,5%) случаях, в кардиальном отделе желудка.

Наибольшее количество участков кишечной метаплазии (43,7%) локализовалось в антральном отделе желудка. Реже, в 28 (6,9%) случаях, участки кишечной метаплазии выявлены в теле желудка, и в 1 (0,2%) случае в кардиальном отделе желудка.

Эпителиальные образования с фокусами дисплазии в 31 (7,6%) случае выявлены в антральном отделе, в 23 (5,7%) случаях в теле желудка, и в 2 (0,5%) случаях в кардиальном отделе желудка.

Наибольшее количество образований с фокусами рака - 33 (8,1%) - выявлено в антральном отделе. В 17 (4,2%) случаях фокусы рака определялись в теле желудка и в 9 (2,2%) они были выявлены в кардиальном отделе желудка.

Таким образом, наибольшее количество эпителиальных образований 291 (71,5%) выявлено в антральном отделе желудка.

#### Глава 4. Результаты эндоскопического лечения поверхностных эпителиальных образований СОЖ

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  $70 \pm 11,7$  лет). Всего у этих пациентов было удалено 74 поверхностных эпителиальных образования. Средний размер удалённого эпителиального образования у мужчин составил  $16,3 \pm 10,9$  мм. Для женщин средний размер удалённого образования составил  $15,7 \pm 12,7$  мм.

Распределение удаленных ПЭО по макроскопическому типу Парижской классификации и их локализация в желудке отражены на рис. 29.

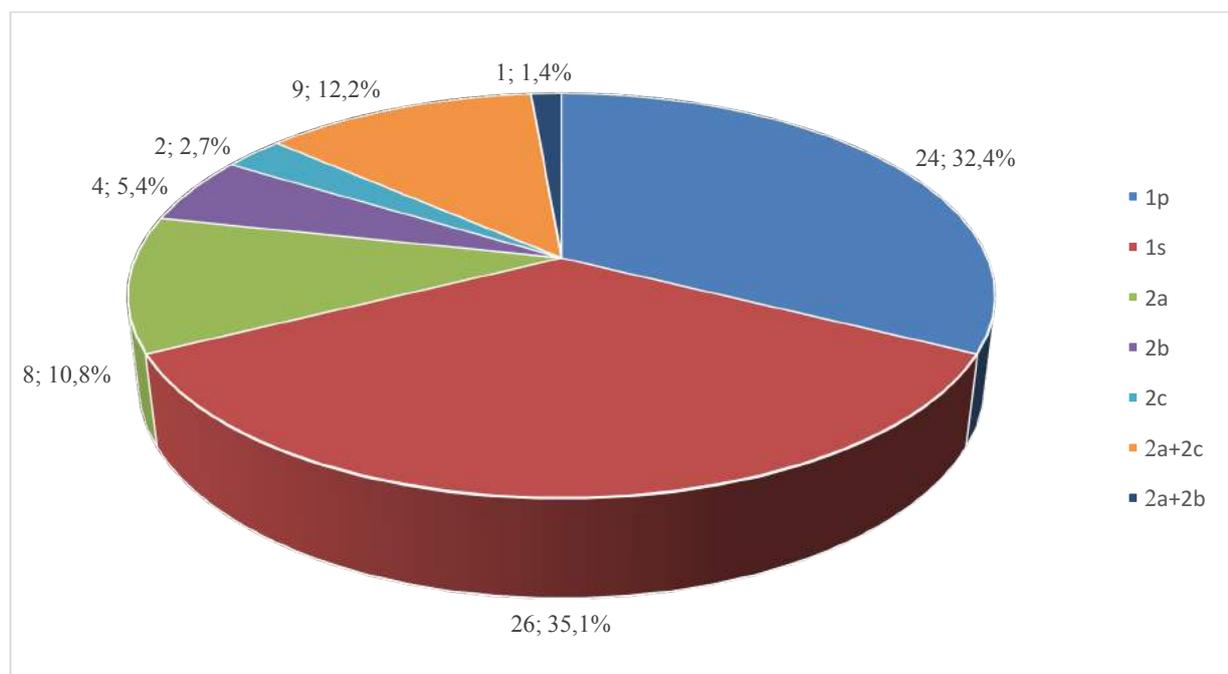


Рис. 29. Распределение удаленных ПЭО по Парижской классификации.

Как видно из рисунка 29, более половины удаленных ПЭО - 50 (67,5%) - приходится на тип 0-Ip и 0-Is. На втором месте по частоте среди удаленных ПЭО были образования типа 0-IIa+0-IIc в количестве 9 (12,2%) случаев. Несколько меньше имелось образований плоско-приподнятого типа 0-IIa - 8 (10,8%).

Локализация в желудке различных макроскопических типов ПЭО отражена на рис. 30.

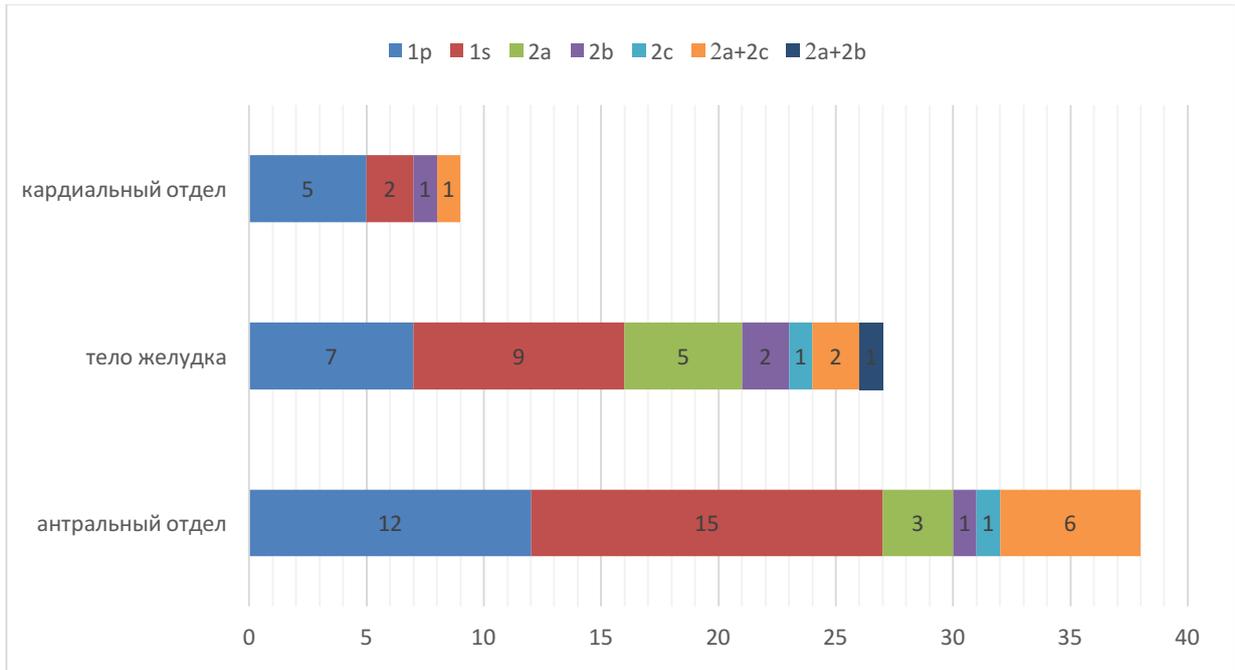


Рис. 30. Тип ПЭО по Парижской макроскопической классификации и его локализация в желудке.

Как видно из рис. 30, наибольшее количество удалённых поверхностных эпителиальных образований было локализовано в антральном отделе желудка (51,4%). Второе место по частоте локализации удалённых образований занимает тело желудка - 36,5%. Реже всего удаленные ПЭО локализовались в кардиальном отделе желудка –12,2%.

Все удаленные образования были подвергнуты морфологическому исследованию для определения клеточного типа. Принадлежность ПЭО к морфологическому типу представлена на рисунке 31.



Рис. 31. Принадлежность удаленных ПЭО к морфологическому типу.

Как видно из рис. 31, половина удаленных ПЭО имела строение гиперпластических полипов, на втором месте находятся ПЭО, содержащие фокусы высокодифференцированной аденокарциномы (24%), на образования, содержащие фокусы дисплазии 1-2 степени, пришлось 18% удаленных ПЭО.

Соотношение макроскопического типа ПЭО по Парижской классификации с морфологическим строением представлено на рис.32.

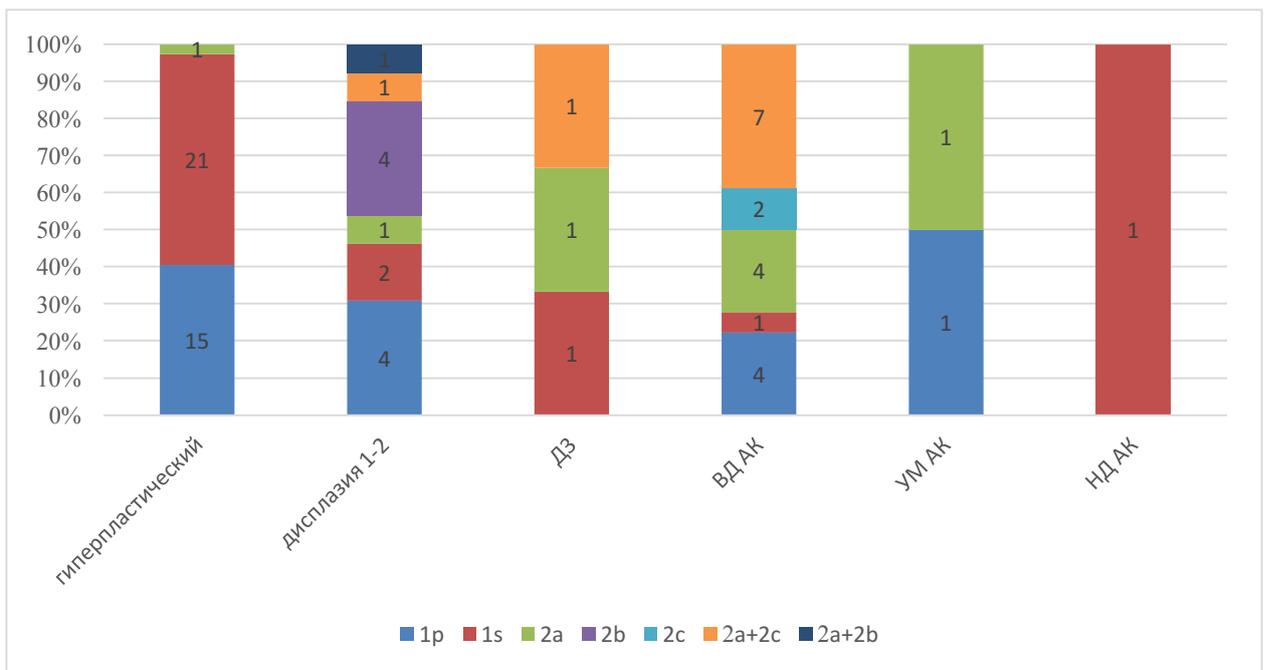


Рис. 32. Соотношение макроскопического типа ПЭО с морфологическим строением.

Как видно из рис. 32, удаленные ПЭО гиперпластического типа на 56,8% были макроскопического типа 0-Is, на 40,5% соответствовали типу 0-Ір и на 2,7% типу 0-Іа. Удаленные эпителиальные образования, имевшие морфологическое строение тубулярной аденомы с фокусами дисплазии 1-2 ст., на 30,8% соответствовали типу 0-Ір, на 30,8% - типу 0-Ів, 15,4% соответствовали типу 0-Is, и по 7,7% приходилось на тип 0-Іа и 0-Іа+0-Ів. Аденомы, содержащие фокусы тяжелой дисплазии, в равной степени – по 33,3% - соответствовали эпителиальным образованиям типов 0-Is, 0-Іа, 0-Іа+0-Іс. Поверхностные эпителиальные образования, содержащие фокусы высокодифференцированной аденокарциномы, на 38,9% были представлены типом образований 0-Іа+0-Іс, в равной степени - по 22,2% - пришлось на макроскопические типы 0-Ір и 0-Іа. На эпителиальные образования, соответствующие макроскопическому типу 0-Іс и 0-Is ,приходилось 11,1% и 5,6%. ПЭО, содержащие фокусы умеренно дифференцированной аденокарциномы, были в равных долях – 50,0% представлены макроскопическим типом 0-Ір и 0-Іа. Эпителиальные образования, содержащие фокусы низкодифференцированного рака представлены макроскопическим типом 0-Is.

Для эндоскопического лечения поверхностных эпителиальных образований желудка применялся ряд методик. Традиционная полипэктомия применялась у пациентов с образованиями типа 0-Ір. Для образований типа 0-Is, 0-Іа 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 типа 0-Is, 0-Іа, 0-Ів, 0-Іс, 0-Іа+0-Іс, 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.

Количество удаленных образований в зависимости от типа операции, средний размер образования, а также средняя продолжительность операции представлены в табл.34

Таблица 34 – 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

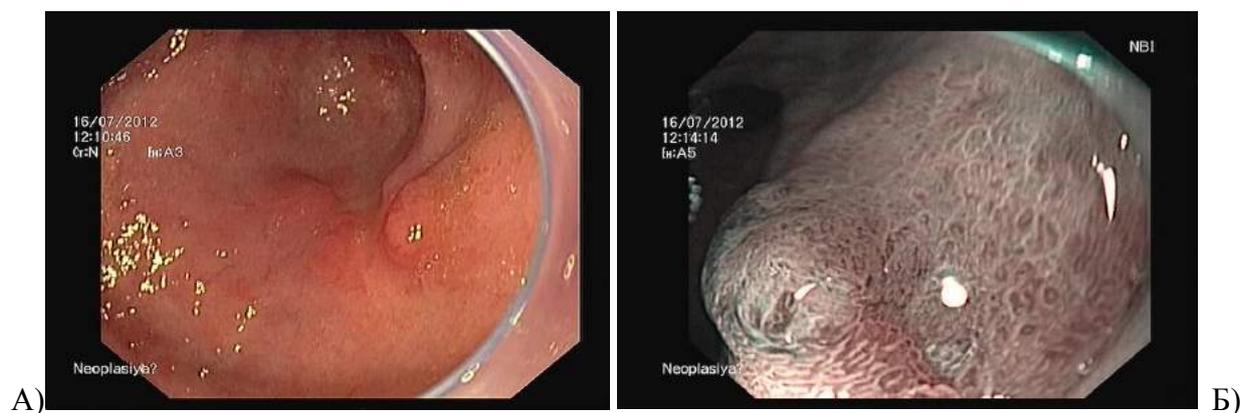
Из анализа данных табл. 34 следует, что методом EMR было удалено 13 ПЭО, средний размер составил 10,5±2,5 мм, среднее время операции составило 55,6±29,3 мин. Единым блоком удалено 11 (84,6%) эпителиальных образований, 2 (15,4%) образования были удалены несколькими фрагментами, гистологическое строение их соответствовало тубулярной аденоме с фокусами дисплазии 1-2 ст. Осложнения были получены в 2 (15,3%) случаях и проявлялись кровотечением умеренной интенсивности из сосудов в дне дефекта после удаления образования, были устранены эндоскопически. Рецидив нами зарегистрирован 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, данное образование соответствовало макроскопический тип 0-Is.

Методом ESD было удалено 19 образований, средний размер 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 (85,8%) образования.

Осложнения зафиксированы в 3 (15,8%) случаях. В 2 (10,5%) случаях - кровотечение умеренной интенсивности, причем в одном случае на 7 сутки после операции в связи с нарушением режима приёма препаратов-дезагрегантов. В 1 (5,3%) случае зарегистрирована перфорация стенки желудка, разрешенная методом ушивания дефекта стенки желудка. Рецидивов образований после выполнения резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое не было.

### **Клинический пример 2.**

Пациент Ф. 72 лет в июле 2012 года находился на стационарном лечении в ФГБУ “ЦКБ с поликлиникой” УД Президента РФ в кардиологическом отделении. С целью предоперационного обследования перед стентированием коронарных артерий была выполнена ЭГДС. Согласно анамнезу, в 2004 году была электроэксцизия полипа желудка. При ЭГДС в желудке выявлено эпителиальное образование 0-IIa+0-IIc по Парижской классификации, биопсия не выполнена. Пациенту было рекомендовано проведение расширенного эндоскопического исследования с использованием режимов NBI, Zoom и КЛЭМ для уточнения природы образования. Через 7 дней после стентирования коронарных артерий без отмены дезагрегантов и аспирина было выполнено расширенное эндоскопическое исследование выявленного ранее эпителиального образования. В режимах NBI и Zoom были диагностированы зоны с нерегулярным капиллярным рисунком, а также участки с признаками, характерными для кишечной метаплазии (рис. 33).



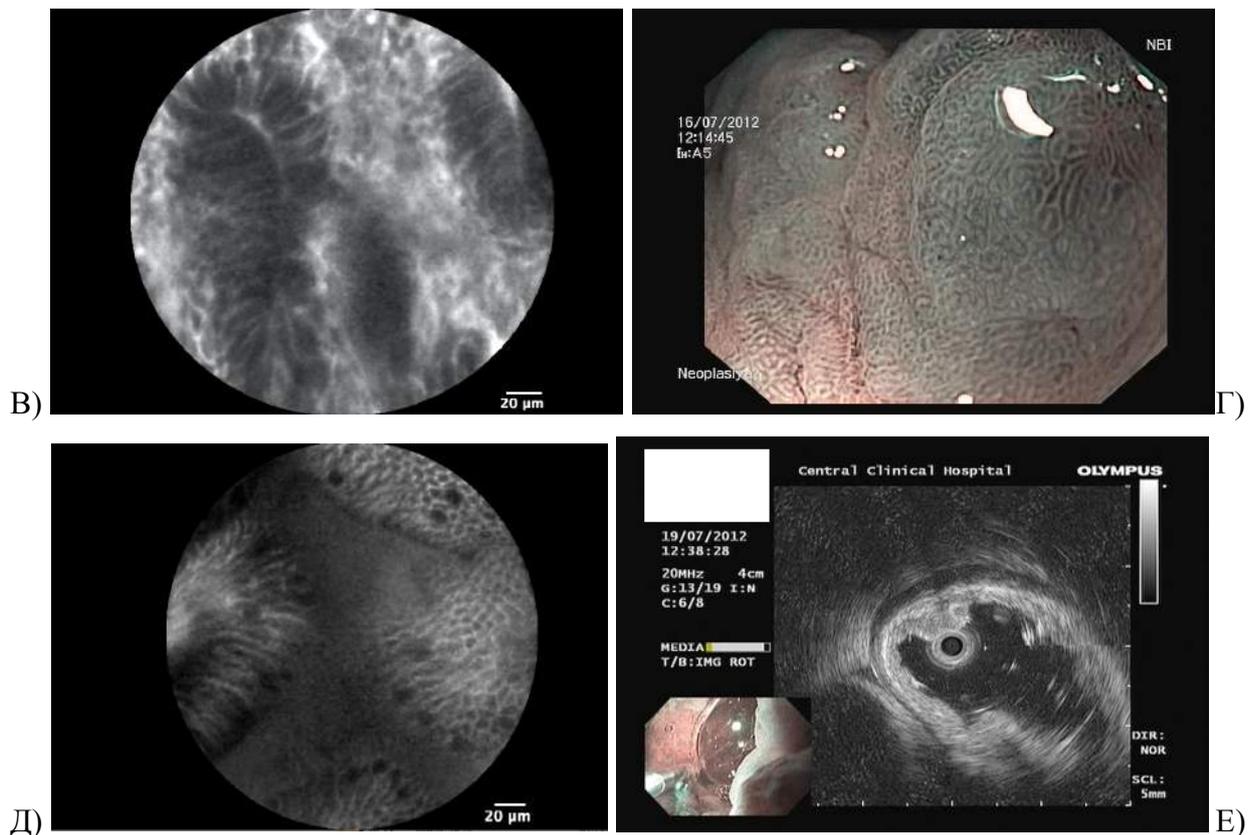


Рис. 33. Эндоскопические, конфокальные, ультразвуковые изображения СОЖ с эпителиальным образованием.

А - Эндоскопическое изображение эпителиального образования типа 0-IIa+0-IIc по Парижской классификации в белом свете.

Б - Эндоскопическое изображение участка СОЖ с признаками дисплазии/рака в режиме NBI и Zoom.

В - мозаичная реконструкция конфокального изображения с признаками дезорганизации поверхностного рельефа СОЖ, ямками неправильной формы и размера, характерными для фокусов дисплазии.

Г - Эндоскопическое изображение участка СОЖ с признаками кишечной метаплазии в режиме NBI и Zoom.

Д - Конфокальное изображение СОЖ с признаками кишечной метаплазии.

Е - УЗ-изображение, на котором определяется эпителиальное образование, локализующееся в слизистой оболочке, без признаков инвазии в подслизистый слой.

При проведении КЛЭМ выявленных зон с признаками кишечной метаплазии определялись ворсиноподобные структуры, а также участки рельефа слизистой, содержащие сиалокислые муцины в виде темных точек, характерные для фокусов кишечной метаплазии. При сканировании зоны с нерегулярным капиллярным рисунком определялось нарушение структуры рельефа слизистой, а именно: желудочные ямки были удлинённой формы с краями в виде зубьев пилы, также визуализировались атипичные клетки. Картина была расценена как 5 тип рисунка, характерный для рака желудка, была выполнена эндосонография

образования и прицельная биопсия. При выполнении ЭУС стенки желудка определено, что эпителиальное образование локализовалось в слизистом слое и без УЗ-признаков инвазии в подслизистый слой. По результатам гистологического исследования биоптатов в материале получены фокусы тяжелой дисплазии. Учитывая морфологическую картину, а также сопутствующую кардиологическую патологию пациенту было предложено эндоскопическое лечение в объеме эндоскопической резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое. По согласованию с лечащим кардиологом лечение отсрочено на 2 месяца из-за ранее проведенного стентирования коронарных артерий. В августе 2012 года пациенту было выполнено удаление образования методом ESD. По результатам морфологического исследования удаленного образования было определено наличие множественных участков тяжелой дисплазии с фокусами высокодифференцированной аденокарциномы (Рис. 34).

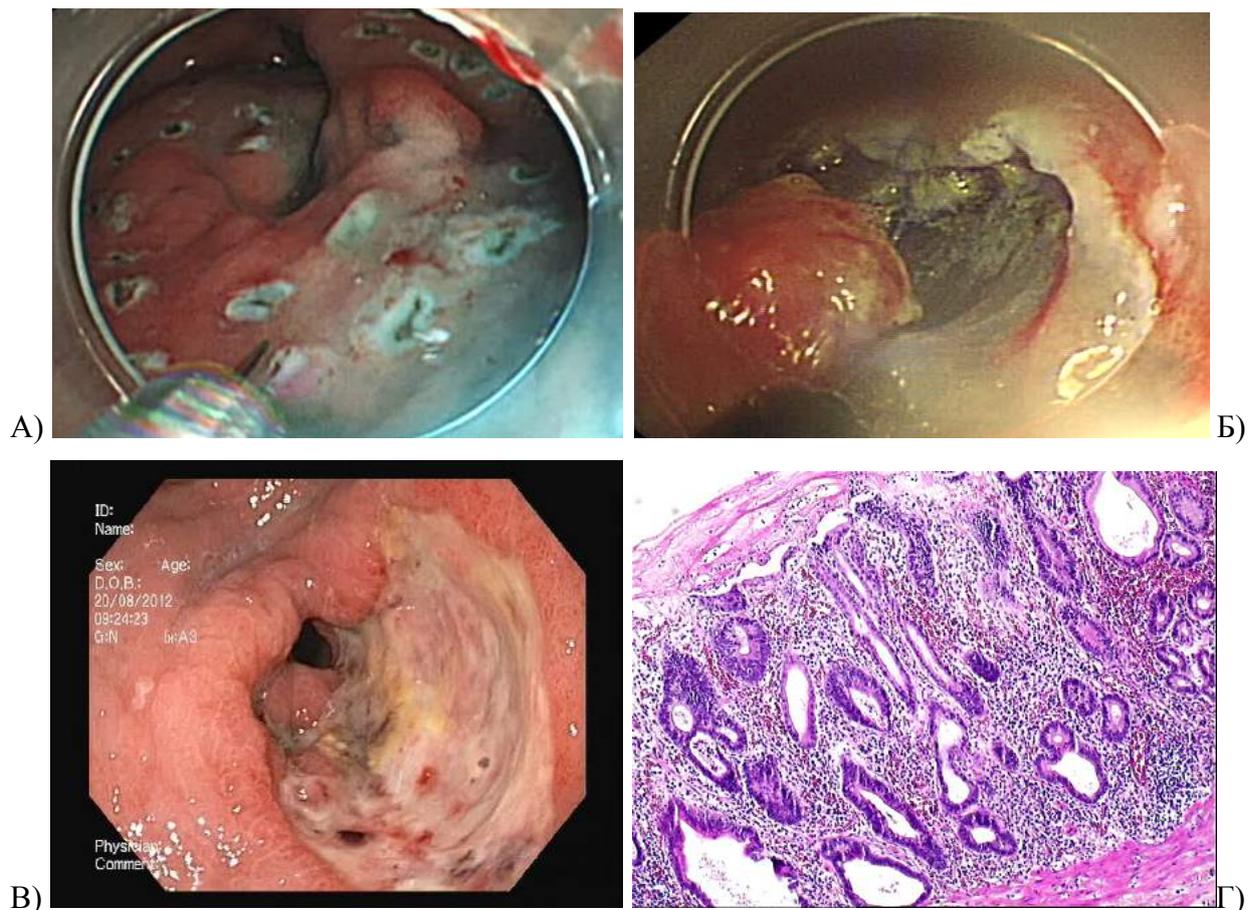


Рис. 34. Эндоскопические изображения этапов удаления эпителиального образования СОЖ типа 0-IIa+0-IIc по Парижской классификации:  
 А - Эндоскопическое изображение этапа выполнения маркировки зоны резекции.  
 Б - Эндоскопическое изображение выполнения циркулярного разреза СОЖ вокруг опухоли.

В - Эндоскопическое изображение зоны удаления опухоли на 7 сутки после операции.

Г - Гистологическое изображение удаленного эпителиального образования с участками тяжелой дисплазии и фокусами высококодифференцированной аденокарциномы, поперечный срез, окраска гематоксилин и эозин, x10.

Операция и ранний послеоперационный период протекали без осложнений, и на седьмые сутки пациент с рекомендациями выписан на амбулаторное наблюдение. Однако на 10 сутки пациент поступил в стационар ФГБУ “ЦКБ с поликлиникой” УД Президента РФ с клинической картиной состоявшегося кровотечения. При сборе анамнеза выяснилось, что пациент вопреки рекомендациям лечащего врача начал прием препаратов-дезагрегантов (плавикс©) с 5-ых суток после операции. Были выполнены профилактические мероприятия по предотвращению рецидива кровотечения, проводилась консервативная гемостатическая терапия. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. На контрольной ЭГДС через 3 мес. полное рубцевание дефекта слизистой после ESD с деформацией стенки желудка, через 24 месяца - рубцовая деформация стенки желудка без признаков рецидива (Рис. 35).



Рис. 35. Эндоскопические изображения зоны выполнения эндоскопического удаления эпителиального образования методом резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое. А - Эндоскопическое изображение зоны удаления эпителиального образования через 3 месяца с формированием рубцовых изменений слизистой. Б - Эндоскопическое изображение зоны удаления эпителиального образования через 24 месяца от момента операции с формированием рубцовых изменений слизистой.

На проводимых в дальнейшем контрольных эндоскопических исследованиях с осмотром в режимах белого света, узкого спектра света с оптическим увеличением и КЛЭМ через 3, 6, 12, 18 месяцев от момента операции визуальных признаков рецидива опухолевого процесса не выявлено. При

морфологическом исследовании прицельных биоптатов из области п/о рубца было определено: неравномерное фиброзирование стромы, очаговая гиперплазия, неполная кишечная метаплазия эпителия, собственная пластинка неравномерно отёчная, полнокровная, со скудной смешанной клеточной инфильтрацией, признаков опухолевого роста не выявлено.

Данный клинический случай иллюстрирует эффективность диагностики комбинированного метода с применением КЛЭМ, который позволяет исследовать всю зону изменений СОЖ в отличие от традиционной биопсии, а также преимущество малоинвазивных эндоскопических методов лечения у пациентов с сопутствующей коронарной патологией и указывает на необходимость совместного ведения таких пациентов с врачами-кардиологами.

Методом традиционной полипэктомии было удалено 21 образование, средний размер образования составил  $19,3 \pm 16,4$  мм, средняя продолжительность операции  $21,9 \pm 14,6$  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 образований отмечены в 2 (9,5%) случаях после выполнения стандартной полипэктомии и морфологически соответствовали гиперпластическим изменениям.

Методом полипэктомии с предварительной инъекцией раствора в подслизистый слой было 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.

Исследование морфологической структуры удаленных эпителиальных образований и их соотношение с методом удаления представлены в табл. 35.

Таблица 35 – Соотношение морфологической структуры эпителиального образования и метода удаления

Тип операции/морфологическая строение	Колпачковая резекция		Диссекция		Полипэктомия		Полипэктомия с инъекцией	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
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

Из данных, представленных в табл. 35, видно, что EMR в равной степени (30,8%) применялась для удаления как тубулярных аденом с фокусами дисплазии 1-2 степени, так и образований, содержащих фокусы высококодифференцированной аденокарциномы; в 23,1% EMR применялась для удаления гиперпластических полипов, и в равном количестве случаев (7,7%) для удаления образований с фокусами дисплазии 3 степени и низкодифференцированного рака.

ESD была применена для удаления 19 образований. Наибольшее количество образований (63,2%), удаленных данным методом, имело морфологическую структуру высококодифференцированной 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, и 5,3% образований содержали фокусы умеренно дифференцированной аденокарциномы.

Методом эндоскопической полипэктомии удалено 21 эпителиальное образование. Наибольшее количество (81,0%) удаленных образований имело морфологическую структуру гиперпластического полипа, 9,5% имели структуру тубулярной аденомы с фокусами дисплазии 1-2 степени, и по 4,8% приходилось на образования, содержащие фокусы умеренно- и высококодифференцированной 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.

Таким образом, предложенные методы эндоскопического лечения являются эффективными и безопасными, а критериями выбора пособия служат морфологический и макроскопический тип образования и его размер.

Учитывая количество удаленных образований различной морфологической структуры и количество рецидивов, мы оценили эффективность эндоскопических методов лечения. Результаты оценки эффективности эндоскопических методов лечения различных морфологических типов эпителиальных образований представлены в табл. 36.

*Таблица 36 – 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 одном случае через 3 месяца и в 2 случаях через 6 месяцев. Отдаленные результаты у 28 пациентов прослежены на протяжении 1,5 лет. Рецидива эпителиальных образований не отмечено.

Сравнивая наши результаты эндоскопического лечения эпителиальных образований СОЖ с применением методов ESD и EMR с результатами других отечественных ученых можно сделать заключение об их сопоставимости [2, 35].

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.**

Анализ результатов диагностики эпителиальных образований желудка показал, что наиболее эффективным является комбинированный эндоскопический метод с использованием NBI, Zoom и КЛЭМ, позволяющий определить изменения *in vivo*. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что эпителиальные образования, в том числе ранний РЖ, начинают определяться у лиц после 50 лет и старше, поэтому этот возраст является показанием к проведению скрининговой ЭГДС. При выявлении эпителиальных образований желудка следует выполнять 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) схема 1.

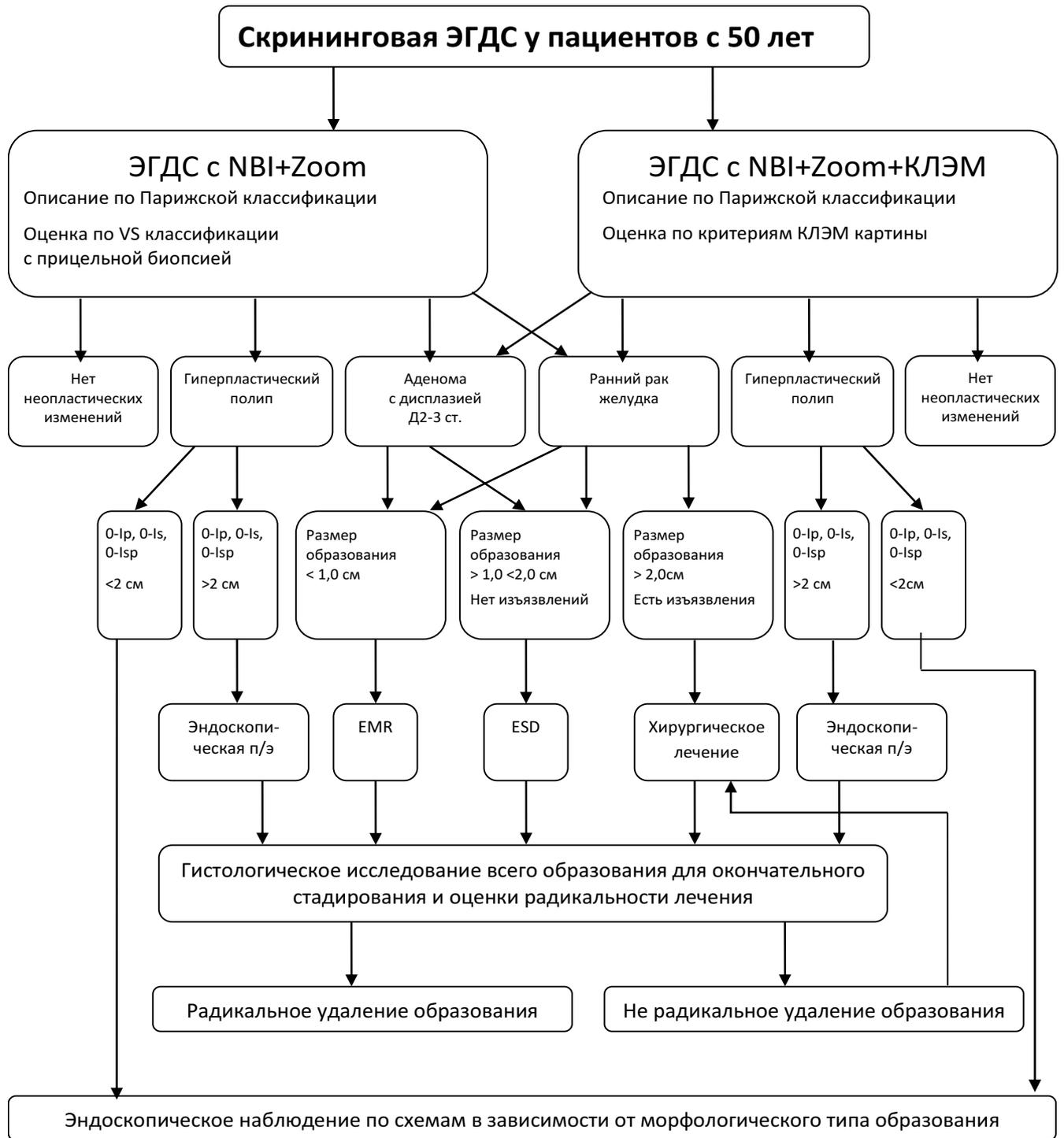


Схема 1. Алгоритм обследования больных с использованием комбинированных эндоскопических методик.

### Заключение

Несмотря на достижения в диагностике и лечении рака желудка за последние десятилетия, уровень заболеваемости остается на высоком уровне и занимает 4-е место у мужчин и 5-е место у женщин в структуре онкопатологии.

Доля умерших в течение 1 года с момента установления диагноза (рак желудка) составляет 49,8%, а в структуре смертности от злокачественных новообразований рак желудка занимает второе место [11].

Известно, что прогноз при раке пищевода и желудка, если лечение было адекватным, зависит от стадии заболевания – пятилетняя выживаемость при I стадии приближается к 100%, при поражении опухолью слизистого и подслизистого слоя составляет 85%, а с увеличением стадии снижается до 0%. Показатели выживаемости в течение пяти лет при хирургическом лечении больных раком желудка в России составляют 20-55%.

По данным статистики в России чаще всего диагностируется онкопроцесс III-IV стадии и составляет по данным авторов от 50% до 85% [11, 15].

Эзофагогастродуоденоскопия стала самым информативным методом исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Данная методика позволяет точно определить местонахождение опухоли, ее размеры, характер изменения окружающих тканей, выполнить биопсию тканей для морфологического исследования.

Однако, несмотря на повсеместное внедрение эндоскопических методик, процент выявления рака желудка на I-II стадиях не превышает 10%, а в некоторых регионах России этот показатель значительно ниже [11]. Постоянное техническое совершенствование эндоскопической аппаратуры и разработка высокоинформативных уточняющих методик, позволяющих выявлять минимальные изменения в слизистой оболочке желудка еще на ранних стадиях канцерогенеза, значительно улучшат прогноз у этих больных.

В данной работе проведена оценка и сравнение показателей чувствительности, специфичности и общей точности двух комбинированных

уточняющих эндоскопических методик. В первую группу было включено 150 пациентов, среди них 89 мужчин и 61 женщина. Средний возраст в группе составил  $69,72 \pm 13,98$  (у мужчин  $70,2 \pm 13,9$ , у женщин  $69,0 \pm 14,6$ ). В первой группе у пациентов с эпителиальными образованиями СОЖ выполнена ЭГДС, дополненная NBI и оптическим увеличением, и исследовано 176 поверхностных эпителиальных образований СОЖ. Во вторую группу было включено 128 пациентов (71 мужчина и 57 женщин). Средний возраст в группе составил  $70,09 \pm 12,69$  (у мужчин  $69,3 \pm 12,9$ , у женщин  $71,1 \pm 12,5$ ). В этой группе к перечисленным режимам дополнительно применяли КЛЭМ. Было исследовано 231 эпителиальное образование СОЖ. Обе исследуемые группы пациентов были сопоставимы по полу, возрастному составу, а также по жалобам, что позволяет проводить сравнительную характеристику применяемых диагностических методов.

Критериями оценки NBI и Zoom были изменения сосудистого рисунка и ямочного рельефа слизистой, представленные 4 типами. На основании этих типов рисунка, полученных в режиме NBI и Zoom, выносился предварительный диагноз: отсутствие неопластических изменений, гиперпластические изменения слизистой/гиперпластический полип, кишечная метаплазия, дисплазия/рак. Для подтверждения предварительного диагноза выполнялась прицельная биопсия. В результате анализа данных морфологического исследования биоптатов группы №1, в 7 случаях 1 тип ямочного и капиллярного рисунка соответствовал отсутствию неопластических изменений в исследуемом участке СОЖ, а в 2 случаях 1 тип ямочного и капиллярного рисунка соответствовал участкам кишечной метаплазии по тонкокишечному типу. Результаты гистологического исследования биоптатов из зон СОЖ, в которых выявлены изменения, соответствующие 2 типу ямочного рельефа и капиллярного рисунка, во всех 5 случаях соответствовали гиперпластическим изменениям СОЖ. В участках СОЖ, имевших признак в виде “светящейся бледно-голубой кромки” и ворсинчатый рисунок ямочного рельефа, характерный для типа 3 капиллярного и ямочного рисунка, в 98 случаях была выявлена кишечная метаплазия, как по

тонкокишечному, так и по толстокишечному типу. В 1 случае были получены фокусы дисплазии на фоне роста кишечной метаплазии по толстокишечному типу, в 2 случаях выявлены признаки гиперпластических изменений слизистой, и в 8 случаях не было выявлено неопластических изменений в исследуемом материале. Во всех случаях ошибок забор материала выполнялся из эпителиальных образований СОЖ, имеющих подозрение на наличие атрофических изменений в виде углубления слизистой, эрозий или краев язвенных дефектов. Изменения, соответствующие фокусам дисплазии и рака, были выявлены в биоптатах из участков СОЖ, имевших нарушения капиллярного рисунка и/или ямочного рельефа, характерные для типа 4. В 36 случаях наличие диспластических изменений было подтверждено. В 4 случаях в биоптатах, полученных из эпителиальных образований с нарушением ямочного рельефа, были определены фокусы кишечной метаплазии по толстокишечному типу, еще в 4 случаях были определены изменения, характерные для гиперпластических полипов и гиперплазии слизистой. В 9 случаях при исследовании биоптатов, полученных из участков СОЖ с 4 типом ямочного и капиллярного рисунка, не было выявлено неопластических изменений. Эти зоны локализовались в краях язвенных дефектов, что значительно затрудняло дифференцировку капиллярного и ямочного рисунка. На основании сравнения данных предварительного диагноза и результатов морфологического исследования прицельных биоптатов были рассчитаны чувствительность, специфичность и общая точность комбинированного метода NBI и Zoom. Для отсутствия неопластических изменений чувствительность, специфичность и общая точность метода составили 31,8%, 98,7%, 90,3% (95% ДИ; 86,5 – 95,4%) соответственно. Для гиперпластических изменений/гиперпластических полипов СОЖ эти показатели были равны 45,5%, 100%, 96,6% (95% ДИ; 94,4 – 99,2%) соответственно; для кишечной метаплазии - 94,2%, 84,7%, 90,3% (95% ДИ; 86,8 – 95,8%); для дисплазии/рака - 97,3%, 87,8%, 89,8% (95% ДИ; 86,7 – 94,2%). По данным группы зарубежных ученых (Pimentel-Nunes P., Dinis-Ribeiro M., et. all.), в проведенном ими мультицентровом исследовании точность применения NBI в выявлении

отсутствия неопластических изменений составила 83% (95% ДИ; 75%-90%), для определения кишечной метаплазии - 84% (95% ДИ; 77%-91%), для определения диспластических изменений - 95% (95% ДИ; 90%-99%) [112]. В другом зарубежном исследовании (Fujiwara S., Yao K., Nagahama T. et al.) была показана диагностическая ценность комбинированной методики NBI и Zoom в диагностике диспластических изменений. Показатели чувствительности, специфичности и общей точности составили 78.0 %, 92,9%, 88.3 % (95% ДИ, 82.0-94.5 %) [68]. В проведенной работе данные чувствительности, специфичности и общей точности комбинированной ЭГДС с режимами NBI и Zoom согласуются с данными зарубежных источников литературы.

Во второй группе пациентам для уточнения изменений в исследуемом эпителиальном образовании или участке СОЖ применялась комбинированная методика ЭГДС, дополненная режимами NBI, Zoom и КЛЭМ. Для оценки изменений было разработано 5 типов описательных конфокальных картин. После проведения КЛЭМ на основании этих описаний выносился предварительный диагноз: отсутствие неопластических изменений СОЖ, гиперпластические изменения СОЖ, кишечная метаплазия, дисплазия, рак. Отмечено, что в 7 случаях при морфологическом исследовании прицельных биоптатов, полученных из зон СОЖ, где определялся 1 тип конфокальной картины, было получено заключение об отсутствии неопластических изменений. При изучении биоптатов полученных из участков СОЖ, где определялись конфокальные картины 2 типа, в 15 случаях было получено морфологическое заключение, соответствующее гиперплазии слизистой или гиперпластическому полипу. Сравнивая морфологическую картину, полученную при исследовании прицельных биоптатов из эпителиальных образований и участков СОЖ, где определялся 3 тип конфокальной картины, было отмечено, что в 103 случаях изображения, получаемые при помощи КЛЭМ, соответствовали фокусам кишечной метаплазии как полного, так и неполного типа. В 2 случаях не было получено фокусов неоплазии, а при морфологическом исследовании определялась картина гастрита с *Helicobacter Pylori*. Проведя сопоставление морфологической картины, полученной при изучении прицельных

биоптатов, забранных из эпителиальных образований и участков СОЖ, в которых определялся 4 тип конфокальной картины, в 41 случае были подтверждены фокусы дисплазии разной степени тяжести. В 10 случаях при морфологическом исследовании была получена картина, характерная для гиперплазии или гиперпластических полипов. Прицельные биоптаты в этих случаях были получены из полипов с эрозированной поверхностью, что создавало на конфокальных изображениях картины, обладающие схожими признаками с неопластическими изменениями. В 7 случаях заключение гистологического исследования соответствовало гастриту и атрофии слизистой. Данные биоптаты были получены из участков углубления слизистой типа 0-Пс, где на конфокальных изображениях определялось изменение формы ямок, что было расценено как подозрение на диспластические изменения. При проведении морфологического исследования прицельных биоптатов из эпителиальных образований или участков СОЖ, где определялась конфокальная картина 5 типа, в 37 случаях было получено заключение о наличии фокусов рака желудка, в 9 случаях при морфологическом исследовании дано заключение о гиперплазии слизистой. В этих случаях (когда конфокальные картины и результаты гистологического исследования не совпали) биоптаты были получены из краев язвенных дефектов. А на конфокальных картинах вследствие выраженной воспалительной реакции и деструкции ткани изображения были схожи с характерными признаками рака желудка, что осложнило трактовку конфокальной картины. В проведенном исследовании определили чувствительность, специфичность и общую точность комбинированного метода ЭГДС с применением режимов NBI, Zoom и КЛЭМ. Соответствующие показатели для определения отсутствия неопластических изменений равны 43,8%, 100% и 96,1% (95% ДИ; 94,1–98,5%) соответственно. Для гиперпластических изменений/гиперпластических полипов СОЖ показатели составили 44,1%, 100%, и 91,8% (95% ДИ; 89,4 – 94,7%) соответственно. Для кишечной метаплазии 100%, 98,4%, 99,1% (95% ДИ; 98,2 – 100%). Для фокусов дисплазии 100%, 91,1%, 92,6% (95% ДИ; 90,6 – 95,4%). Для рака желудка 100%, 95,4%, 96,1% (95% ДИ; 94,3-

98,4%). Kitabatake S., Niwa Y., Miyahara R., et al. в своем исследовании отметили, что точность конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике аденокарциномы желудка составила 96,2%, [92], Bok GH, Jeon SR, Cho JY, et al. в своем исследовании показали, что общая точность в диагностике рака желудка с использованием КЛЭМ составила 98,1% [54]. Пирогов С.С. и др. докладывают о точности метода КЛЭМ в диагностике неоплазий, которые составили для кишечной метаплазии, - 100%, для высококодифференцированных аденокарцином - 96,2%, для низкокодифференцированных аденокарцином - 100% [23]. Анализируя полученные данные диагностической значимости метода комбинированной ЭГДС с NBI, Zoom и КЛЭМ с результатами зарубежных и отечественных авторов отмечено, что наши результаты сопоставимы.

Одной из задач в работе было сравнение диагностической значимости комбинированных методик, дополненных режимами NBI, Zoom и NBI, Zoom и КЛЭМ. Определив показатели чувствительности, специфичности и общей точности для каждой из методик, выполнили их сопоставление. Для заключения об отсутствии неопластических изменений в исследуемом эпителиальном образовании или участке СОЖ метод NBI, Zoom имеет следующие значения: 31,8%, 98,7%, 90,3%, а метод, дополненный NBI, Zoom и КЛЭМ - 43,8%, 100%, 96,1%. Таким образом, комбинированная методика с использованием NBI, Zoom и КЛЭМ превосходит комбинированную методику без КЛЭМ по чувствительности на 12 %, специфичности на 1,2 % и общей точности на 5,8 %. Диагностическая ценность для заключения гиперплазии слизистой комбинированной методики NBI, Zoom имеет следующие значения: 45,5%, 100%, 96,6%, а метод, дополненный NBI, Zoom и КЛЭМ - 44,1%, 100%, 91,8%. Таким образом, комбинированная методика с использованием NBI, Zoom, КЛЭМ уступает комбинированной методике без КЛЭМ по чувствительности на 1,4 %, по показателю специфичности они равны, и по общей точности ниже на 4,8 %. Для заключения о наличии в исследуемом эпителиальном образовании СОЖ фокусов кишечной метаплазии метод NBI, Zoom имеет следующие значения: 94,2%, 84,7% и 90,3%, а методика NBI, Zoom и КЛЭМ 100%, 91,1%, 99,1%. Таким образом,

комбинированная методика с использованием NBI, Zoom и КЛЭМ превосходит методику без использования КЛЭМ в показателях чувствительности на 5,8%, специфичности на 6,4% и общей точности метода 8,8%. В результате сопоставления показателей чувствительности, специфичности и общей точности комбинированных методик для заключения дисплазия они имели следующие показатели: для методики с использованием NBI, Zoom - 97,3%, 87,8%, 89,8% а для методики дополненной КЛЭМ - 100%, 98,4% 92,6% соответственно. Таким образом, комбинированная методика с использованием КЛЭМ превосходит комбинированную методику без КЛЭМ по показателю чувствительности на 2,7%, специфичности 10,6% и общей точности на 2,8%. Так как комбинированная методика NBI, Zoom из-за отсутствия специфических признаков не позволяет дифференцировать дисплазию от рака желудка, для проведения дальнейшего сравнения эти показатели объединили в одну группу. Таким образом, показатели комбинированной методики с использованием NBI, Zoom для диагноза дисплазия/рак и методики NBI, Zoom и КЛЭМ для заключения “рак” были следующими: 97,3%, 87,8%, 89,8% и 100%, 95,4% и 96,1% соответственно. Таким образом, комбинированная методика NBI, Zoom и КЛЭМ превосходит комбинированную методику без применения КЛЭМ на 2,7%, 7,6% и 6,3% для соответствующих показателей.

Как известно, возникновение рака желудка - это ступенчатый процесс (описанный Р. Correa в 1988 году), в основе которого находится длительно существующее воспаление, приводящее к атрофическому гастриту и дальнейшему развитию очагов кишечной метаплазии, дисплазии и затем рака желудка [59]. В работе проведена оценка изменений СОЖ при наличии поверхностных эпителиальных образований, включавшая определение атрофического гастрита. Определение АГ путем исследования биоптатов СОЖ произведено у 278 (100%) пациентов, включенных в исследование. Атрофический гастрит был выявлен у 160 (57,5%) пациентов. Сочетание фокусов кишечной метаплазии и атрофического гастрита отмечено у 128 (46,0%) пациентов, а у 32 (11,5%) пациентов наличие атрофического гастрита не

сопровождалось наличием участков кишечной метаплазии. Наличие КМ при отсутствии АГ было зафиксировано у 79 (28,5%) пациентов, а отсутствие и атрофического гастрита, и кишечной метаплазии было отмечено у 39 (14,0%) человек. При анализе данных определена статистически значимая связь ( $p < 0,05$ ) между наличием участков кишечной метаплазии и атрофическим гастритом. Также определили наличие взаимосвязи между наличием очагов дисплазии и атрофического гастрита. Сочетание эпителиальных образований, содержащих фокусы дисплазии и атрофического гастрита, отмечено у 39 (14,0%) пациентов, а у 121 (43,5%) пациента наличие атрофического гастрита не сопровождалось наличием участков, содержащих фокусы дисплазии. Наличие у пациентов участков СОЖ, содержащих фокусы дисплазии при отсутствии АГ, отмечено у 17 (6,2%), а отсутствие атрофического гастрита и участков, содержащих фокусы дисплазии, было отмечено у 101 (36,3%) пациентов. После выполнения статистического анализа была определена статистически значимая связь ( $p < 0,05$ ) между наличием у пациента АГ и участков СОЖ, содержащих фокусы дисплазии разной степени выраженности. Аналогичные статистические вычисления провели для группы пациентов с диагнозом «рак желудка». Сочетание участков СОЖ с фокусами рака желудка и хронического атрофического гастрита отмечено у 41 (14,7%) пациента, а у 119 (42,8%) пациентов наличие АГ не сопровождалось наличием участков содержащих фокусы раннего РЖ. Наличие участков раннего рака при отсутствии атрофического гастрита было определено у 18 (6,5%) пациентов, в то время как отсутствие и АГ и раннего рака зафиксировано у 100 (36,0%) пациентов; при анализе определена статистически значимая связь ( $p < 0,05$ ) между наличием АГ и раком желудка.

Полученные нами данные сочетаются с описанными в зарубежных источниках данными о роли АГ в развитии неопластических изменений слизистой оболочки желудка. Так, в ряде работ зарубежных авторов была показана связь атрофического гастрита, а также гастрита с участками атрофии в появлении и прогрессии неопластического процесса [62].

Еще одним фактором, который может привести к хроническому воспалению и, как следствие, к формированию атрофии слизистой, является инфекция «хеликобактер пилори». В выполненной работе определение НР произведено у 278 (100%) пациентов. По результатам проведенных тестов у 98 (35,3%) пациентов было установлено наличие *Helicobacter Pylori*. Сочетание кишечной метаплазии и *Helicobacter Pylori* было определено у 78 (28,1%) пациентов, присутствие на слизистой оболочке желудка НР при отсутствии участков метаплазии отмечено у 20 (7,2%) пациентов. Наличие кишечной метаплазии при отсутствии НР выявлено у 129 (46,4%) пациентов, а отсутствие участков кишечной метаплазии, при отрицательном тесте на НР зафиксировано у 51 (18,3%) пациентов. В результате статистического анализа полученных данных статистически значимой связи ( $p > 0,05$ ) между присутствием НР и выявлением участков кишечной метаплазии не получено. Проведен анализ взаимосвязи между наличием участков СОЖ, содержащих фокусы дисплазии разной степени выраженности и *Helicobacter Pylori*. У 20 (7,2%) пациентов установлено наличие НР и фокусов дисплазии. Присутствие НР-инфекции при отсутствии участков дисплазии отмечено у 78 (28,0%) пациентов. Наличие участков СОЖ, содержащих фокусы дисплазии при отсутствии НР, отмечено нами у 36 (12,9%) пациентов, а отсутствие дисплазии и инфекции НР зафиксировано у 144 (51,8%) пациентов. Статистически значимой связи между наличием фокусов дисплазии и НР нет ( $p > 0,05$ ).

Сочетание *Helicobacter Pylori* и участков рака желудка установлено у 26 (9,4%) пациентов; наличие НР-инфекции при отсутствии участков, содержащих фокусы рака, зафиксировано у 98 (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. При проведении статистического анализа статистической связи не получено, ( $p > 0,05$ ).

Однако, 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. Наличие у пациентов АГ и положительного теста на НР зафиксировано у 68 (24,5%) пациентов, положительный тест на НР и отсутствие АГ отмечено у 30 (10,8%) пациентов. Отрицательный тест на НР при наличии у пациента АГ был у 92 (33,1%) пациентов, отсутствие очагов дисплазии и отрицательный тест на НР у 88 (31,7%) пациентов. В результате анализа была определена статистически достоверная связь ( $p < 0,05$ ) между наличием АГ и инфекции *Helicobacter Pylori*.

Таким образом, полученные в нашей работе данные об опосредованной взаимосвязи *Helicobacter Pylori* и неопластических изменениях СОЖ согласуются с результатами исследований, описанных зарубежными и отечественными авторами [62, 115].

Важным моментом исследования является анализ возрастных групп по наиболее частому выявлению участков, содержащих фокусы неопластических изменений. Фокусы кишечной метаплазии были подтверждены при морфологическом исследовании у 207 (74,5%) пациентов. Достоверно чаще кишечная метаплазия встречалась в возрастном интервале 51-90 лет - 186 (89,9%) участков ( $p < 0,05$ ). Кроме того, стоит отметить, что фокусы кишечной метаплазии достоверно чаще были выявлены у мужчин ( $p < 0,05$ ), а соотношение мужчин и женщин составило 1,25:1. Кишечная метаплазия достоверно чаще - 126 (60,9%) случаев - была выявлена по толстокишечному типу (неполная) ( $p < 0,05$ ). В проведенной работе было выявлено 56 эпителиальных образований и/или участков СОЖ, содержащих фокусы дисплазии. Анализируя частоту их выявления, следует отметить, что достоверно чаще они были выявлены в возрастном интервале 51-90 лет ( $p < 0,05$ ). На этот интервал пришлось 54 (96,4%) случая ( $p < 0,05$ ). Фокусы дисплазии достоверно чаще выявлялись в возрастном интервале 51-60 лет по сравнению с возрастным интервалом 41-50 лет. В абсолютных числах фокусы дисплазии чаще встречались у мужчин, однако при статистической обработке данных достоверных различий между мужчинами и женщинами не получено, ( $p > 0,05$ ), а соотношение составило 1,24:1. Участки,

содержащие фокусы рака желудка, были выявлены в 59 случаях. Наибольшее количество выявленных участков СОЖ, содержащих фокусы рака желудка (89,8%), приходится на возрастной интервал 61-90 лет ( $p < 0,05$ ). Также стоит отметить, что рак желудка выявлялся чаще в возрастной группе 61-70 лет, чем в возрастной группе 51-60 лет, ( $p < 0,05$ ). В абсолютных цифрах рак желудка был чаще диагностирован у мужчин, чем у женщин в соотношении 1,27:1, однако при статистической обработке достоверных различий не получено ( $p > 0,05$ ). В результате рассмотрения верифицированных опухолей по степени дифференцировки достоверных различий по частоте встречаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли не отмечено ( $p > 0,05$ ). Высокодифференцированная аденокарцинома была выявлена в 17 (28,8%) случаях, умеренно дифференцированная аденокарцинома - в 15 (25,5%) случаях, низкодифференцированная аденокарцинома была диагностирована в 13 (22,0%) случаях, а перстневидноклеточный рак выявлен в 14 (23,7%) случаях.

Также исследовали локализацию всех верифицированных участков СОЖ. В антральном отделе участки, имеющие подозрение на наличие неопластических изменений, определялись достоверно чаще, чем в теле желудка и кардиальном отделе, ( $p < 0,05$ ). В антральном отделе был изучен 291 (71,5%) участок СОЖ, в теле желудка - 96 (23,6%) участков, а в кардиальном отделе - 20 (4,9%) участков. При этом следует отметить, что ранний рак желудка встречался чаще в антральном отделе, чем в теле желудка и кардиальном отделе, ( $p < 0,05$ ), также как и фокусы кишечной метаплазии, ( $p < 0,05$ ). Участки, содержащие фокусы дисплазии, достоверно чаще встречались в антральном отделе и в теле желудка, чем в кардиальном отделе ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, возрастная группа 51-90 лет требует более прецизионного выполнения ЭГДС, так как неопластические изменения СОЖ в этом возрастном интервале встречаются достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), особенно тщательно следует изучать антральный отдел и тело желудка, так как в этих отделах желудка неопластические изменения встречаются достоверно чаще, ( $p < 0,05$ ).

Как уже было отмечено ранее, исход лечения рака желудка напрямую зависит от стадии заболевания. На первой стадии рака желудка пятилетняя выживаемость составляет практически 100%, выявлению этой стадии способствует применение современных комбинированных эндоскопических методик.

Методом EMR было удалено 13 ПЭО, средний размер составил  $10,5 \pm 2,5$  мм, среднее время операции составило  $55,6 \pm 29,3$  мин. Единым блоком удалено 11 (84,6%) эпителиальных образований, 2 (15,4%) образования было удалено несколькими фрагментами, гистологическое строение их 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. Кровотечения остановлены эндоскопическими методами. Рецидив образований зарегистрирован в 1 (5,3%) случае через 3 месяца после его удаления. Гистологическая структура образования соответствовала низкодифференцированной аденокарциноме с клетками перстневидноклеточного рака, края резекции не имели признаков опухолевого роста, размер не превышал 1,0 см, данное образование принадлежало макроскопическому типу 0-Is.

Методом ESD было удалено 19 образований, средний размер составил  $13,8 \pm 3,8$  мм, среднее время операции составило  $132,6 \pm 51,2$  мин. Единым блоком удалено 16 (84,2%) образований, фрагментами удалено 3 (85,8%). Осложнения были зафиксированы в 3 (15,8%) случаях. В 2 (10,5%) случаях кровотечение умеренной интенсивности. В 1 (5,3%) случае была зарегистрирована перфорация желудка. Все осложнения устранены эндоскопическими способами. Рецидивов образований после выполнения резекции слизистой с диссекцией в подслизистом слое не было.

Методом традиционной полипэктомии удалено 21 образование, средний размер которых составил  $19,3 \pm 16,4$  мм, средняя продолжительность операции  $21,9 \pm 14,6$  мин. Единым блоком образования удалены 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 из сосуда в ножке полипа. Все осложнения устранены эндоскопическим методом. 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, средний размер которых составил  $19,8 \pm 10,4$  мм, средняя продолжительность операции -  $29,0 \pm 12,8$  мин. Единым блоком удалено 21 (100%) образование. Осложнение зафиксировано при удалении 1 (4,8%) образования – кровотечение умеренной интенсивности, которое устранено эндоскопическими методами гемостаза. Рецидив зарегистрирован в 1 (4,8%) случае, морфологическая структура удаленного образования соответствовала гиперпластическому полипу, локализовавшемуся в антральном отделе желудка.

При анализе морфологических типов удаленных ПЭО можно отметить, что EMR в равной степени (30,8%) применялась для удаления как тубулярных аденом с фокусами дисплазии 1-2 степени, так и образований, содержащих фокусы высококодифференцированной аденокарциномы, в 23,1% случаев для удаления гиперпластических полипов, и в равном количестве случаев (7,7%) для удаления образований с фокусами дисплазии 3 степени и низкодифференцированного рака.

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

Методом эндоскопической полипэктомии удалено 21 эпителиальное образование. Наибольшее количество удаленных образований имело

морфологическую структуру гиперпластического полипа (81,0%), а 9,5% имели структуру тубулярной аденомы с фокусами дисплазии 1-2 степени; по 4,8% приходилось на образования, содержащие фокусы умеренно и высококодифференцированной аденокарциномы.

Методом полипэктомии с инъекцией раствора в подслизистый слой было удалено 21 образование. Наибольшее количество удаленных образований (76,2%) соответствовало гиперпластическому полипу, 14,3% образований имели морфологическое строение тубулярной аденомы с фокусами дисплазии 1-2 степени и 9,5% образований соответствовали высококодифференцированной аденокарциноме. Эффективность эндоскопических методов лечения для аденом с различной степенью дисплазии составила 100%, для раннего рака желудка - 95,5%.

Таким образом, предложенные методы эндоскопического лечения являются эффективными и безопасными, а критериями выбора пособия служат морфологический и макроскопический тип образования и его размер.

## 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-Ip и 0-Is 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 улучшая 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 ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аверьянов, А.В. Конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей - проблемы и перспективы / А.В. Аверьянов, О.В. Данилевская, Д.В. Сазонов, Ф.Г. Забозлаев, О.П. Кузовлев, А.Г. Сотникова // Клиническая практика. – 2011. – Т. №4. – 4–12с.
2. Агапов, М.Ю. Предварительные результаты эндоскопической диссекции в подслизистом слое при образованиях желудка и толстой кишки / М.Ю. Агапов, Е.Ф. Рыжков, Е.Р. Двойникова // ЭиКГ. – 2014. – Т. №4 (104). – С.48-51.
3. Агапов, М.Ю. Эндоскопическая резекция слизистой и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в лечении эпителиальных образований желудка и толстой кишки: дис. ...д-ра мед. наук:14.01.17 / Агапов Михаил Юрьевич. – Влад., 2015. – 182с.
4. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада-Х, 1998.– 496с.
5. Белова, Г.В. Каскад Corgea: эндоскопические и иммуногистохимические параллели / Г.В. Белова, Д.С. Мельченко, Т.В. Коваленко, Е.С. Карпова // ЭиКГ. – 2012. – Т. 10. – 17–21с.
6. Васильев, Ю.В. Хромозэндоскопия пищевода и желудка / Ю.В. Васильев // Международный медицинский журнал. – 2012. – № №3. – 94–97с.
7. Великанов, Е.В. Возможности флуоресцентной диагностики при обследовании пациентов с неспецифическим язвенным колитом / Е.В. Великанов, С.Г. Терещенко, Л.Г. Лапаева, Н.В. Никитина // Материалы 11-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2009». – Гастроэнтерология Санкт Петербурга. – 2009. - №2-3. – М14.
8. Волков, Е.В. Демпинг-синдром у больных после гастрэктомии / Е.В. Волков, С.В. Волков // Вестник Чувашского университета. – 2003. – № 2. – 78–83с.
9. Гартнер, Л.П. Цветной атлас гистологии / Л.П. Гартнер, Д.Л. Хайатт – М.:

Логосфера, 2008.– 480с.

10. Гладкова, Н.Д. Эндоскопическая оптическая когерентная томография: возможности и ограничения / Н.Д. Гладкова, Е.В. Загайнова, Н.М. Шахова, В.М. Геликонов // Медицинский альманах. – 2008. – Т. 2. – 24–29с.

11. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель / под ред. М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2014.– 226с.

12. Давыдов, М.И. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка / М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов // Современная онкология. – 2000. – Т. 2. – 18–24с.

13. Дуванский, В.А. Оптическая когерентная томография в эндоскопической диагностике новообразований желудка / В.А. Дуванский, М.В. Князев, А.Г. Шулешова, В.Л. Осин // Альманах Института хирургии им. Вишневского. – 2012. – Т. №1. – № Т.7. – 150с.

14. Заридзе Д.Г. Канцерогенез / Д.Г. Заридзе / под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина К19, 2004.– 576с.

15. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: М.: Медицина, 2016.– 236с.

16. Кузин, Н.М. Функциональные результаты дистальных субтотальных резекций желудка у больных раком / Н.М. Кузин, О.С. Шкооб, Л.А. Юдин // Хирургия. – 1996. – Т. № 1 – 4–8с.

17. Лукина, А.С. Эндоскопическая диагностика и классификация пищевода Барретта. Современное состояние и история вопроса / А.С. Лукина, И.Г. Неустроев // Клиническая эндоскопия. – 2008. – Т. 3. – № 16.– 28–36с.

18. Маев, И.В. Современные направления в эндоскопической диагностике поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта / И.В. Маев, А.Г. Шулешова, Д.Т. Дичева, В.В. Добрусин, А.В. Старостенко, А.И. Прокопович, О.Е. Березутская, Ю.С. Гуленченко // Медицинский вестник МВД. – 2011. – Т. 3. – № 52.– 33–38с.

19. Малихова, О.А. NBI – новые возможности диагностики патологических процессов пищевода и желудка / О.А. Малихова, Б.К. Поддубный, С.В. Кашин, Н.Н. Погорелов, И.И. Круглова, И.В. Поддубная // ЭиКГ. – 2008. – № 2.– 50–56с.

20. Нечипай, А.М. ЭУСбука. Руководство по эндоскопической ультрасонографии / А.М. Нечипай, С.Ю. Орлов, Е.Д. Федоров – М.: Практическая Медицина, 2013.– 400с.

21. Осин, В.Л. Лазерные технологии в эндоскопической диагностике и лечении полипов желудка: дисс. ...канд. мед. наук.:14.01.17 / Осин Владимир Леонидович – Москва, 2014.– 135с.

22. Павлович, И.М. Влияние *Helicobacter Pylori* на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите / И.М. Павлович, А.В. Гордиенко, С.С. Бацков, Д.В. Лавренчук // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – Т. 2. – 32–35с.

23. Пирогов, С.С. Конфокальная лазерная эндомикроскопия. Диагностика предраковых состояний и раннего рака желудка / С. С. Пирогов, В. В. Соколов, Е. С. Карпова // ЭиКГ. – 2014. – № 3 (103). – 18–24с.

24. Поддубный, Б.К. Значимость хромоскопии, эндосонографии и увеличительной эндоскопии в решении диагностических проблем предопухолевой патологии и раннего рака желудочно-кишечного тракта / Б.К. Поддубный, Ю.П. Кувшинов, О.А. Малихова, И.П. Фролова // Современная онкология. – 2005. – Т. №3. – 18–22с.

25. Родионова, Т.Р. Реабилитация онкологических больных с пострезекционными и постгастрэктомическими синдромами / Т.Р. Родионова // Военная медицина. – 2016. – Т. 4(41). – 110–116с.

26. Рябов В.И. Применение импульсно-непрерывного АИГ-неодимового лазера в общей хирургии: Методические рекомендации №97/18 / В.И. Рябов, А.М. Сафронов, М.В. Смольянинов – М.:, 1997.– 14с.

27. Рябов В.И. Использование высокоэнергетических лазеров в эндоскопической хирургии: Методические рекомендации №96/62 / В.И. Рябов,

М.В. Смольянинов, А.М. Сафронов – М., 1996.– 19с.

28. Соколов В.В. Атлас видеозендоскопических внутрипросветных операций в клинической онкологии: научно-практическое издание / В.В. Соколов / под ред. А.Х. Трахтенберг, А.Д. Каприна, В.И. Чиссова. – М.: Практическая Медицина, 2015.– 152с.

29. Солодкий, В.А. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний органов желудочно-кишечного тракта / В.А. Солодкий, Ю.В. Синев, О.В. Иванова, И.Б. Грунин, П.Б. Коломацкая // Вестник РГМУ. – 2012. – Т. №6. – 17–20с.

30. Сорокин И.С. Опыт применения автоматизированной флюоресцентной эндоскопии в диагностике рака желудочно-кишечного тракта / И.С. Сорокин, А.Ф. Страхов, Н.П. Миронов, Л.И. Сорокина // Материалы IV японско-российского симпозиума по эндоскопии пищеварительного тракта «Эндоскопия в гастроэнтерологии. Рациональная организация - передовые достижения» – 2002.

31. Старков, Ю.Г. Эволюция диагностических технологий в эндоскопии и современные возможности выявления опухолей желудочно-кишечного тракта / Ю.Г. Старков, Е.Н. Солодина, К.В. Шишин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 2.– 35–39с.

32. Старков, Ю.Г. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике хирургических заболеваний поджелудочной железы / Ю.Г. Старков, Е.Н. Солодина, К.В. Шишин, Л.С. Плотникова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т. 1.– 21–24с.

33. Сусин, С.В. Сравнительная оценка качества жизни больных, перенесших гастрэктомию М., 2003. – 120с.

34. Топчий Т.Б. Изучение особенностей течения основных типов хронического гастрита: автореф. дис. ...канд. мед. наук:14.01.04 / Топчий Татьяна Борисовна. – М., 2013.– 25 с.

35. Федоров, Е.Д. Результаты применения эндоскопической резекции слизистой оболочки и эндоскопической диссекции подслизистого слоя у больных с поверхностными эпителиальными новообразованиями желудка и

двенадцатиперстной кишки / Е.Д. Федоров, Р.В. Плахов, Л.М. Михалева, И.В. Иванова, З.В. Галкова, О.А. Бунцева // ЭиКГ. – 2011. – Т. №10. – С.65-72.с.

36. Феофанов, А.В. Спектральная лазерная сканирующая конфокальная микроскопия в биологических исследованиях / А.В. Феофанов // Успехи биологической химии. – 2007. – Т.47. – 371–410с.

37. Чернеховская, Н.Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки : учеб. пособие: [для системы послевуз. проф. образования врачей] / Н.Е. Чернеховская, В.Г. Андреев, Д.П. Черепянцев, А.В. Поваляев. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. Вып. 2–е изд.– 110-112с.

38. Черноусов, А.Ф. Хирургия рака желудка / А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов, Ф.А. Черноусов. – Москва: ИздАТ, 2004.– 336с.

39. Черноусов, А.Ф. Радикальное хирургическое лечение раннего рака желудка / А.Ф. Черноусов, Ф.А. Черноусов, И.М. Селиванова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2004. – Т. 7.– 4–8с.

40. Чиссов В.И. Онкология / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова / под ред. В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.– 560с.

41. Чиссов В.И. Атлас онкологических операций / В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг, А.И. Пачес / под ред. В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг, А.И. Пачес. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008.– 632с.

42. Шавров, А.А. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в оценке результатов хирургического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / А.А. Шавров, И.В. Киргизов, А.А. Шавров, А.Г. Талалаев, А.Ю. Харитоновна, Г.В. Волынец, М.Г. Джилавян // Детская Хирургия. – 2014. – Т. 2. – № 18– 16–19с.

43. Шулешова, А.Г. Применение высокоэнергетического лазерного излучения (АИГ-неодимового и аргонового) в лечении полиповидных образований желудка: дис. ... канд. мед. наук:14.01.04 / Шулешова Алла Григорьевна – М., 1994.– 150с.

44. Шулешова, А.Г. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике неоплазий желудка / А.Г. Шулешова, Е.И. Брехов, М.О. Завьялов //

Эндоскопическая хирургия. – 2014. – № 5– 24–30с.

45. Шулешова, А.Г. Комбинированные эндоскопические методы диагностики с использованием зондовой конфокальной эндомикроскопии в выявлении неоплазий желудка / А.Г. Шулешова, М.О. Завьялов, Д.Н. Ульянов, Т.Д. Канарейцева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 7. – № 8–9–15с.

46. Шулешова, А.Г. Лазерные и электрохирургические методики лечения полипов желудка / А.Г. Шулешова, В.Л. Осин, А.М. Сафронов, В.А. Дуванский // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. №5 – № Т. 20. – 158с.

47. Щербаков, П.Л. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по конфокальной лазерной эндомикроскопии / П.Л. Щербаков, М.В. Кирова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – Т. №5. – 126–130с.

48. Щербаков П.Л. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике пищевода Барретта / П.Л. Щербаков, С.Г. Хомерики, М.В. Кирова // ЭиКГ. – 2010. – Т. №10. – 3–7с.

49. Ahn J.Y. Procedure time of endoscopic submucosal dissection according to the size and location of early gastric cancers: analysis of 916 dissections performed by 4 experts / J.Y. Ahn, K.D. Choi, J.Y. Choi, M.-Y. Kim, J.H. Lee, K.-S. Choi, D.H. Kim, H.J. Song, G.H. Lee, H.-Y. Jung, J.-H. Kim // Gastrointest. Endosc. – 2011. – Т. 73. – № 5.– 911–6с.

50. Amano Y. Crystal violet chromoendoscopy with mucosal pit pattern diagnosis is useful for surveillance of short-segment Barrett's esophagus / Y.Amano, Y.Kushiya, S.Ishihara, T.Yuki, Y.Miyaoka, N.Yoshino, N.Ishimura, H.Fujishiro, K.Adachi, R.Maruyama, K.Rumi, Y.Kinoshita // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Т. 100. – № 1.– 21–6с.

51. Arocena M.G. MRI and endoscopic ultrasonography in the staging of gastric cancer / M.G. Arocena, A.Barturen, L.Bujanda, O. Casado, M. M. Ramírez, J. M. Oleagoitia, M. Galdiz Iturri, P. Múgica, A. Cosme, M. A. Gutiérrez-Stampa, E. Zapata,

M. Echenique-Elizondo // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2006. – T. 98 – № 8– 582–590c.

52. Bartels F. Quality of diagnostic procedures and frequency of endoscopically defined diseases of the upper gastrointestinal tract / F. Bartels, H.-J. Hahn, M. Stolte, H. A. Schmidt-Wilcke // *Z. Gastroenterol.* – 2003. – T. 41 – № 4– 311–318c.

53. Becker V. High-resolution miniprobe-based confocal microscopy in combination with video mosaicing (with video) / V. Becker, T. Vercauteren, C. H. von Weyhern, C. Prinz, R. M. Schmid, A. Meining // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – T. 66 – № 5– 1001–1007c.

54. Bok G.H. The accuracy of probe-based confocal endomicroscopy versus conventional endoscopic biopsies for the diagnosis of superficial gastric neoplasia (with videos). / G. H. Bok, S. R. Jeon, J. Y. Cho, J.-H. Cho, W. C. Lee, S. Y. Jin, I. H. Choi, H. G. Kim, T. H. Lee, E. J. Park // *Gastrointest. Endosc.* – 2013. – T. 77 – № 6– 899–908c.

55. Bruno M.J. Magnification endoscopy, high resolution endoscopy, and chromoscopy; towards a better optical diagnosis. / M. J. Bruno // *Gut* – 2003. – T. 52 (4) – iv7–iv11c.

56. Chen W. Clinical value of different magnifying chromoendoscopy methods in screening gastric precancerous lesions and early cancers. / W. Chen, Q. Li, P. Zhou, M. Xu, Y. Zhang, Y. Zhong, L. Ma, W. Qin, J. Hu, M. Cai, L. Yao // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* – 2012. – T. 15 – № 7– 662–667c.

57. Choi J.H. Comparison of quality of life and worry of cancer recurrence between endoscopic and surgical treatment for early gastric cancer. / J. H. Choi, E. S. Kim, Y. J. Lee, K. B. Cho, K. S. Park, B. K. Jang, W. J. Chung, J. S. Hwang, S. W. Ryu // *Gastrointest. Endosc.* – 2015. – T. 82 – № 2– 299–307c.

58. Conio M. Endoscopic mucosal resection / M. Conio, P. Siersema, A. Repici, T. Ponchon – Wiley-Blackwell, 2008. – 240c.

59. Correa P. The gastric precancerous cascade / P. Correa, M. B. Piazuelo // *J. Dig. Dis.* – 2012. – T. 13 – № 1– 2–9c.

60. Davies J. Methylene blue but not indigo carmine causes DNA damage to colonocytes in vitro and in vivo at concentrations used in clinical chromoendoscopy. //

Gut. – 2007. – T. 56. – № 1. – 155–156c.

61. Degiuli M. Survival of early gastric cancer in a specialized european center. Which lymphadenectomy is necessary? // World J. Surg. – 2006. – T. 30. – 2193–2203c.

62. Dinis-Ribeiro M. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa / M. Dinis-Ribeiro, M. Areia, A. C. de Vries, R. Marcos-Pinto, M. Monteiro-Soares, A. O'Connor, C. Pereira, P. Pimentel-Nunes, R. Correia, A. Ensari, J. M. Dumonceau, J. C. Machado, G. Macedo, P. Malfertheiner, T. Matysiak-Budnik, F. Megraud, K. Miki, C. O'Morain, R. M. Peek, T. Ponchon, A. Ristimaki, B. Rembacken, F. Carneiro, E. J. Kuipers, European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Helicobacter Study Group, European Society of Pathology, Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva // Endoscopy – 2012. – T. 44 – № 1– 74–94c.

63. Dinis-Ribeiro M. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia / M. Dinis-Ribeiro, A. Da Costa-Pereira, C. Lopes, L. Lara-Santos, M. Guilherme, L. Moreira-Dias, H. Lomba-Viana, A. Ribeiro, C. Santos, J. Soares, N. Mesquita, R. Silva, R. Lomba-Viana // Gastrointest. Endosc. – 2003. – T. 57– 498–504c.

64. DuVall G.A. Laser induced fluorescence (LIF) endoscopy (E): a pilot study of real-time (RT) autofluorescence imaging system for early detection of dysplasia and carcinoma in the gastrointestinal (GI) tract / G. A. DuVall, J. Kost, D. Scheider, L. Lilge, M. Cirocco, S. Hassaram // Endoscopy – 1996. – T. 28 – № 45.

65. Eckhauser M.L. The neodymium-YAG laser and gastrointestinal malignancy. / M. L. Eckhauser // Arch. Surg. – 1990. – T. 125 – № 9– 1152–4c.

66. Ezoe Y. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. / Y. Ezoe, M. Muto, N. Uedo, H. Doyama, K. Yao, I. Oda, K. Kaneko, Y. Kawahara, C. Yokoi, Y. Sugiura, H. Ishikawa, Y. Takeuchi, Y. Kaneko, Y. Saito // Gastroenterology – 2011. – T. 141 – №

6– 2017–2025c.

67. Fischbach W. Staging role of EUS / W. Fischbach, O. Al-Taie // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2010. – T. 24 – № 1– 13–17c.

68. Fujiwara S. Can we accurately diagnose minute gastric cancers ( $\leq 5$  mm)? Chromoendoscopy (CE) vs magnifying endoscopy with narrow band imaging (M-NBI). / S. Fujiwara, K. Yao, T. Nagahama, K. Uchita, T. Kanemitsu, K. Tsurumi, N. Takatsu, T. Hisabe, H. Tanabe, A. Iwashita, T. Matsui // Gastric Cancer – 2015. – T. 18 – № 3– 590–6c.

69. Fusaroli P. Endoscopic ultrasonography / P. Fusaroli, G. Caletti // Endoscopy – 2003. – T. 35 – № 2– 127–135c.

70. Ganpathi I.S. Endoscopic ultrasonography for gastric cancer: does it influence treatment? / I. S. Ganpathi, J. B.-Y. So, K.-Y. Ho // Surg. Endosc. – 2006. – T. 20– 559–562c.

71. Giovannini M. Staging superficial neoplastic lesions of the digestive tract: contribution of endoscopic ultrasonography / M. Giovannini // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2000. – T. 24– № 5 Pt 2– B123–B127c.

72. Gotoda T. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers / T. Gotoda, A. Yanagisawa, M. Sasako, H. Ono, Y. Nakanishi, T. Shimoda, Y. Kato // Gastric Cancer – 2000. – T. 3 – № 4– 219–225c.

73. Grund K.E. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy. / K. E. Grund, D. Storek, G. Farin // Endosc. Surg. Allied Technol. – 1994. – T. 2 – № 1– 42–6c.

74. Hamashima C. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. / C. Hamashima, M. Okamoto, M. Shabana, Y. Osaki, T. Kishimoto // Int. J. cancer – 2013. – T. 133 – № 3– 653–9c.

75. Hartgrink H.H. Gastric cancer. / H. H. Hartgrink, E. P. M. Jansen, N. C. T. van Grieken, C. J. H. van de Velde // Lancet – 2009. – T. 374 – № 9688– 477–490c.

76. Herlin P. A study of the mechanism of the toluidine blue dye test. / P. Herlin, J. Marnay, J. H. Jacob, J. M. Ollivier, A. M. Mandard // Endoscopy – 1983. – T. 15 – №

1–4–7c.

77. Hohenberger P. Gastric cancer / P. Hohenberger, S. Gretschel // *Lancet* – 2003. – T. 362–305–315c.

78. Iacucci M. Novel diagnostic and therapeutic techniques for surveillance of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. / M. Iacucci, T. Uraoka, M. Fort Gasia, N. Yahagi // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – T. 28 – № 7– 361–70c.

79. Inoue H. A novel method of virtual histopathology using laser-scanning confocal microscopy in-vitro with untreated fresh specimens from the gastrointestinal mucosa / H. Inoue, T. Igari, T. Nishikage, K. Ami, T. Yoshida, T. Iwai // *Endoscopy* – 2000. – T. 32 – № 6– 439–443c.

80. Inoue M. Epidemiology of gastric cancer in Japan. / M. Inoue, S. Tsugane // *Postgrad. Med. J.* – 2005. – T. 81– 419–424c.

81. Iseki K. Helicobacter pylori infection in patients with early gastric cancer by the endoscopic phenol red test. / K. Iseki, M. Tatsuta, H. Iishi, M. Baba, S. Ishiguro // *Gut* – 1998. – T. 42 – № 1– 20–23c.

82. Ishigami S. Preoperative assessment of the depth of early gastric cancer invasion by Transabdominal Ultrasound Sonography (TUS): A comparison with Endoscopic Ultrasound Sonography (EUS) / S. Ishigami, H. Yoshinaka, F. Sakamoto, S. Natsugoe, K. Tokuda, A. Nakajo, M. Matsumoto, H. Okumura, S. Hokita, T. Aikou // *Hepatogastroenterology* – 2004. – T. 51 – № 58– 1202–1205c.

83. Ishikawa K. Outcome of segmental gastrectomy versus distal gastrectomy for early gastric cancer. / K. Ishikawa, T. Arita, S. Ninomiya, T. Bandoh, N. Shiraishi, S. Kitano // *World J. Surg.* – 2007. – T. 31 – № 11– 2204–7c.

84. Isozaki H. General and specific prognostic factors of early gastric carcinoma treated with curative surgery. / H. Isozaki, N. Tanaka, K. Okajima // *Hepatogastroenterology* – 1999. – T. 46– № №27– 1800–1808c.

85. Ito Y. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data / Y. Ito, I. Miyashiro, H. Ito, S. Hosono, D. Chihara, K. Nakata-Yamada, M. Nakayama, M. Matsuzaka, M. Hattori, H. Sugiyama, I. Oze, R. Tanaka, E. Nomura, Y. Nishino, T. Matsuda, A. Ioka, H. Tsukuma, T.

Nakayama // *Cancer Sci.* – 2014. – T. 105 – № 11– 1480–1486c.

86. Japanese Gastric Cancer Association Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer* – 2011. – T. 14 – № 2– 113–23c.

87. Javid G. Role of endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric carcinoma / G. Javid, O. J. Shah, M. A. Dar, P. Shah, N. A. Wani, S. A. Zargar // *ANZ J. Surg.* – 2004. – T. 74 – № 3– 108–111c.

88. Jin M. Photodynamic therapy for upper gastrointestinal tumours over the past 10 years. / M. Jin, B. Yang, W. Zhang, Y. Wang // *Semin. Surg. Oncol.* – 1994. – T. 10 – № 2– 111–3c.

89. Kang H.M. Clinical factors predicting for neoplastic transformation of gastric hyperplastic polyps. / H. M. Kang, T. H. Oh, J. Y. Seo, T. J. Joen, D. D. Seo, W. C. Shin, W. C. Choi, J. Y. Kim // *Korean J. Gastroenterol.* – 2011. – T. 58 – № 4– 184–9c.

90. Kida M. Endoscopic ultrasonography in Japan: present status and standartization / M. Kida // *Dig. Endosc.* – 2002. – T. 14 – № 1– 24–29c.

91. Kim G.H. Accuracy of high-frequency catheter-based endoscopic ultrasonography according to the indications for endoscopic treatment of early gastric cancer / G. H. Kim, D. Y. Park, M. Kida, D. H. Kim, T. Y. Jeon, H. J. Kang, D. U. Kim, C. W. Choi, B. E. Lee, J. Heo, G. A. Song // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – T. 25 – № 3– 506–511c.

92. Kitabatake S. Confocal endomicroscopy for the diagnosis of gastric cancer in vivo. / S. Kitabatake, Y. Niwa, R. Miyahara, A. Ohashi, T. Matsuura, Y. Iguchi, Y. Shimoyama, T. Nagasaka, O. Maeda, T. Ando, N. Ohmiya, A. Itoh, Y. Hirooka, H. Goto // *Endoscopy* – 2006. – T. 38 – № 11– 1110–4c.

93. Kitamura T. Argon plasma coagulation for early gastric cancer: technique and outcome. / T. Kitamura, S. Tanabe, W. Koizumi, H. Mitomi, K. Saigenji // *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – T. 63 – № 1– 48–54c.

94. Kunisaki C. Appropriate lymph node dissection for early gastric cancer based on lymph node metastases. / C. Kunisaki, H. Shimada, M. Nomura, H. Akiyama // *Surgery* – 2001. – T. 129– № №2– 153–157c.

95. Kwiterovich K.A. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. / K. A. Kwiterovich, M. G. Maguire, R. P. Murphy, A. P. Schachat, N. M. Bressler, S. B. Bressler, S. L. Fine // *Ophthalmology* – 1991. – T. 98 – № 7– 1139–42c.
96. Lambert R. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon , 2003. – S3–S43c.
97. Lee J.H. Clinical Practice Guidelines for Gastric Cancer in Korea: An Evidence-Based Approach / J. H. Lee, J. G. Kim, H.-K. Jung, J. H. Kim, W. K. Jeong, T. J. Jeon, J. M. Kim, Y. Il Kim, K. W. Ryu, S.-H. Kong, H.-I. Kim, H.-Y. Jung, Y. S. Kim, D. Y. Zang, J. Y. Cho, J. O. Park, D. H. Lim, E. S. Jung, H. S. Ahn, H. J. Kim // *J. Gastric Cancer* – 2014. – T. 14 – № 2– 87c.
98. Lee K.M. Argon plasma coagulation with submucosal saline injection for gastric adenoma on outpatient basis. / K. M. Lee, Y. B. Kim, S. J. Sin, J. Y. Jung, J. C. Hwang, S. G. Lim, B. M. Yoo, J. H. Kim, S. W. Cho // *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – T. 54 – № 12– 2623–8c.
99. Lu Z.-S. Predictive factors of endoscopic submucosal dissection procedure time for gastric superficial neoplasia / Z.-S. Lu // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – T. 18 – № 47– 7009c.
100. Mancino G. Preoperative endoscopic ultrasonography in patients with gastric cancer. / G. Mancino, F. Bozzetti, A. Schicchi, M. Schiavo, P. Spinelli, S. Andreola // *Tumori* – 2000. – T. 86 – № 2– 139–141c.
101. Matsumoto S. Results of mass endoscopic examination for gastric cancer in Kamigoto Hospital, Nagasaki Prefecture. / S. Matsumoto, K. Yamasaki, K. Tsuji, S. Shirahama // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – T. 13 – № 32– 4316–20c.
102. Minsky M. Memoir on Inventing the Confocal Scanning Microscope / M. Minsky // *Scanning* – 1988. – T. 10– 128–138c.
103. Mori Y. Effect of periodic endoscopy for gastric cancer on early detection and improvement of survival. / Y. Mori, T. Arita, K. Shimoda, K. Yasuda, T. Yoshida, S. Kitano // *Gastric Cancer* – 2001. – T. 4– 132–136c.
104. Nagahama T. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band

imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy (with video) / T. Nagahama, K. Yao, S. Maki, M. Yasaka, Y. Takaki, T. Matsui, H. Tanabe, A. Iwashita, A. Ota // *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – T. 74 – № 6– 1259–1267c.

105. Nakayoshi T. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). / T. Nakayoshi, H. Tajiri, K. Matsuda, M. Kaise, M. Ikegami, H. Sasaki // *Endoscopy* – 2004. – T. 36 – № 12– 1080–4c.

106. Neumann H. New endoscopic approaches in IBD // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – T. 17. – № 1. – 63–68c.

107. New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy / *New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy* / под ред. H. Niwa, H. Tajiri, M. Nakajima, K. Yasuda. – Tokyo: Springer Japan, 2008. Вып. 1– 561c.

108. Nonaka K. Prospective study of the evaluation of the usefulness of tumor typing by narrow band imaging for the differential diagnosis of gastric adenoma and well-differentiated adenocarcinoma / K. Nonaka, S. Arai, S. Ban, H. Kitada, M. Namoto, K. Nagata, Y. Ochiai, O. Togawa, M. Nakao, M. Nishimura, K. Ishikawa, Y. Sasaki, H. Kita // *Dig Endosc* – 2011. – T. 23 – № 2– 146–152c.

109. Olliver J.R. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus / J. R. Olliver, C. P. Wild, P. Sahay, S. Dexter, L. J. Hardie // *Lancet* – 2003. – T. 362 – № 9381– 373–374c.

110. Pacurariu R.I. Low incidence of side effects following intravenous fluorescein angiography. / R. I. Pacurariu // *Ann. Ophthalmol.* – 1982. – T. 14 – № 1– 32–6c.

111. Papanikolaou I.S. EUS in the management of gastric cancer. / I. S. Papanikolaou, M. Triantafyllou, K. Triantafyllou, T. Rösch // *Ann. Gastroenterol.* – 2011. – T. 24 – № 1– 9–15c.

112. Pimentel-Nunes P. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. / P. Pimentel-

Nunes, M. Dinis-Ribeiro, J. B. Soares, R. Marcos-Pinto, C. Santos, C. Rolanda, R. P. Bastos, M. Areia, L. Afonso, J. Bergman, P. Sharma, T. Gotoda, R. Henrique, L. Moreira-Dias // *Endoscopy* – 2012. – T. 44 – № 3– 236–46c.

113. Polglase A.L. Pentax confocal endomicroscope: a novel imaging device for in vivo histology of the upper and lower gastrointestinal tract. / A. L. Polglase, W. J. McLaren, P. M. Delaney // *Expert Rev. Med. Devices* – 2006. – T. 3 – № 5– 549–556c.

114. Polglase A.L. A fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of the upper- and the lower-GI tract / A. L. Polglase, W. J. McLaren, S. A. Skinner, R. Kiesslich, M. F. Neurath, P. M. Delaney // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – T. 62 – № 5– 686–695c.

115. Qadri Q. H. pylori infection, inflammation and gastric cancer. / Q. Qadri, R. Rasool, G. M. Gulzar, S. Naqash, Z. A. Shah // *J. Gastrointest. Cancer* – 2014. – T. 45 – № 2– 126–32c.

116. Rivera I. Dumping syndrome in patients submitted to gastric resection. / I. Rivera, C. I. Ochoa-Martínez, J. M. Hermosillo-Sandoval, J. M. Morales-Amezcuca, C. Fuentes-Orozco, A. González-Ojeda // *Cirugía y Cir.* – 2007. – T. 75 – № 6– 429–34c.

117. Sagawa T. Argon plasma coagulation for successful treatment of early gastric cancer with intramucosal invasion. / T. Sagawa, T. Takayama, T. Oku, T. Hayashi, H. Ota, T. Okamoto, H. Muramatsu, S. Katsuki, Y. Sato, J. Kato, Y. Niitsu // *Gut* – 2003. – T. 52 – № 3– 334–9c.

118. Sakashita M. Virtual histology of colorectal lesions using laser-scanning confocal microscopy / M. Sakashita, H. Inoue, H. Kashida, J. Tanaka, J. Y. Cho, H. Satodate, E. Hidaka, T. Yoshida, N. Fukami, Y. Tamegai, A. Shiokawa, S. Kudo // *Endoscopy* – 2003. – T. 35 – № 12– 1033–1038c.

119. Saragoni L. The role of growth patterns, according to Kodama's classification, and lymph node status, as important prognostic factors in early gastric cancer: analysis of 412 cases. / L. Saragoni, M. Gaudio, P. Morgagni, S. Folli, A. Vio, E. Scarpi, A. Saragoni // *Gastric Cancer* – 2000. – T. 3– 134–140c.

120. 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, M. F. Dixon, C. M. Fenoglio-Preiser, J. F. Fléjou, K. Geboes, T. Hattori, T. Hirota, M. Itabashi, M. Iwafuchi, A. Iwashita, Y. I. Kim, T. Kirchner, M. Klimpfinger, M. Koike, G. Y. Lauwers, K. J. Lewin, G. Oberhuber, F. Offner, A. B. Price, C. A. Rubio, M. Shimizu, T. Shimoda, P. Sipponen, E. Solcia, M. Stolte, H. Watanabe, H. Yamabe // *Gut* – 2000. – T. 47– 251–255c.

121. Schwesinger W.H. Laser palliation for gastrointestinal malignancy. / W. H. Schwesinger, D. L. Chumley // *Am. Surg.* – 1988. – T. 54 – № 2– 100–4c.

122. Seifert E. Endoscopic polypectomy in the stomach. Indication, technic, and results / E. Seifert, K. Elster // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1972. – T. 97 – № 33– 1199–203c.

123. Shimoyama S. Accuracy of linear-array EUS for preoperative staging of gastric cardia cancer / S. Shimoyama, H. Yasuda, M. Hashimoto, Y. Tatsutomi, F. Aoki, K. I. Mafune, M. Kaminishi // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – T. 60 – № 1– 50–55c.

124. Ștefănescu D. Advanced Endoscopic Imaging Techniques for the Study of Colonic Mucosa in Patients with Inflammatory Bowel Disease. / D. Ștefănescu, S. P. Pereira, M. M. Filip, A. Săftoiu, S. Cazacu // *Rom. J. Intern. Med.* – 2016. – T. 54 – № 1– 11–23c.

125. Suzuki H. Detection of early gastric cancer: misunderstanding the role of mass screening. / H. Suzuki, T. Gotoda, M. Sasako, D. Saito // *Gastric Cancer* – 2006. – T. 9– 315–319c.

126. Suzuki H. High rate of 5-year survival among patients with early gastric cancer undergoing curative endoscopic submucosal dissection. / H. Suzuki, I. Oda, S. Abe, M. Sekiguchi, G. Mori, S. Nonaka, S. Yoshinaga, Y. Saito // *Gastric Cancer* – 2016. – T. 19 – № 1– 198–205c.

127. Tsendsuren T. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer / T. Tsendsuren, S. M. Jun, X. H. Mian // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – T. 12 – № 1– 43–47c.

128. Tsuneoka K. Fibergastroscopic polypectomy with snare method and its significance developed in our department - polyp resection and recovery instruments (in Japanese with English abstract) / K. Tsuneoka, T. Uchida // *Gastroenterol Endosc* –

1969. – T. 11 – № 2– 174–184c.

129. Uedo N. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. / N. Uedo, R. Ishihara, H. Iishi, S. Yamamoto, S. Yamamoto, T. Yamada, K. Imanaka, Y. Takeuchi, K. Higashino, S. Ishiguro, M. Tatsuta // *Endoscopy* – 2006. – T. 38 – № 8– 819–24c.

130. Ussui V. Use of endoscopic distal attachment cap to enhance image stabilization in probe-based confocal laser endomicroscopy in colorectal lesions. / V. Ussui, C. Xu, J. E. Crook, N. N. Diehl, J. Hardee, E. G. Staggs, M. W. Shahid, M. B. Wallace // *Endosc. Int. open* – 2015. – T. 3 – № 5– E516-22c.

131. Wallace M. Miami classification for probe-based confocal laser endomicroscopy / M. Wallace, G. Y. Lauwers, Y. Chen, E. Dekker, P. Fockens, P. Sharma, A. Meining // *Endoscopy* – 2011. – T. 43 – № 10– 882–891c.

132. Wallace M.B. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. / M. B. Wallace, A. Meining, M. I. Canto, P. Fockens, S. Miehlke, T. Roesch, C. J. Lightdale, H. Pohl, D. Carr-Locke, M. Löhr, E. Coron, B. Filoche, M. Giovannini, J. Moreau, C. Schmidt, R. Kiesslich // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – T. 31 – № 5– 548–52c.

133. Wang T.D. Functional imaging of colonic mucosa with a fibered confocal microscope for real-time in vivo pathology. / T. D. Wang, S. Friedland, P. Sahbaie, R. Soetikno, P. L. Hsiung, J. T. C. Liu, J. M. Crawford, C. H. Contag // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – T. 5 – № 11– 1300–1305c.

134. Willis S. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: Accuracy and impact on surgical therapy / S. Willis, S. Truong, S. Gribnitz, J. Fass, V. Schumpelick // *Surg. Endosc.* – 2000. – T. 14 – № 10– 951–954c.

135. Wong Kee Song L.M. Chromoendoscopy / L. M. Wong Kee Song, D. G. Adler, B. Chand, J. D. Conway, J. M. B. Croffie, J. A. DiSario, D. S. Mishkin, R. J. Shah, L. Somogyi, W. M. Tierney, B. T. Petersen // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – T. 66 – № 4– 639–649c.

136. Xi W.D. Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: Determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical

resectability / W. D. Xi, C. Zhao, G. S. Ren // World J. Gastroenterol. – 2003. – T. 9 – № 2– 254–257c.

137. Yao K. How is the VS (vessel plus surface) classification system applicable to magnifying narrow-band imaging examinations of gastric neoplasias initially diagnosed as low-grade adenomas? / K. Yao // Gastric Cancer – 2012. – T. 15 – № 2– 118–120c.

138. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. / K. Yao // Ann. Gastroenterol. Q. Publ. Hell. Soc. Gastroenterol. – 2013. – T. 26 – № 1– 11–22c.

139. Yao K. Novel zoom endoscopy technique for visualizing the microvascular architecture in gastric mucosa , 2005. – S23-6c.

140. Yao K. Novel Zoom Endoscopy Technique for Diagnosis of Small Flat Gastric Cancer: A Prospective, Blind Study / K. Yao, A. Iwashita, H. Tanabe, T. Nagahama, T. Matsui, T. Ueki, S. Sou, Y. Kikuchi, M. Yorioka // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – T. 5 – № 7– 869–878c.

141. Yao K. White opaque substance within superficial elevated gastric neoplasia as visualized by magnification endoscopy with narrow-band imaging: a new optical sign for differentiating between adenoma and carcinoma / K. Yao, A. Iwashita, H. Tanabe, N. Nishimata, T. Nagahama, S. Maki, Y. Takaki, F. Hirai, T. Hisabe, T. Nishimura, T. Matsui // Gastrointest. Endosc. – 2008. – T. 68 – № 3– 574–580c.

142. Yasuda K. EUS in the detection of early gastric cancer. / K. Yasuda // Gastrointest. Endosc. – 2002. – T. 56– № 4 Suppl– S68–S75c.

143. Yoneyama K. Telomerase activity in esophageal squamous cell carcinoma and lesions unstained with Lugol's solution / K. Yoneyama, S. Yasumoto, N. Aoyama, H. Koizumi, T. Imada, Y. Takanashi // Hepatogastroenterology – 2005. – T. 52(66) – 1734–1737c.

144. Zong L. Billroth I vs. Billroth II vs. Roux-en-Y following distal gastrectomy: a meta-analysis based on 15 studies. / L. Zong, P. Chen // Hepatogastroenterology. – 2011. – T. 58 – № 109– 1413–24c.