

На правах рукописи

Рубцов Владимир Спартакович

**РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ
КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ ПОЛИПОВ В АМБУЛАТОРНО-
ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

14.01.17 – хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Чалык Юрий Викторович**

Официальные оппоненты:

Урядов Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ» Минобрнауки.

Пинчук Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии ГУЗ ГМ «Городская клиническая больница № 61» Управления здравоохранением Центрального административного округа города Москвы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России.

Защита состоится «___» _____ 2014 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.03 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1), www.volgmed.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Людмила Дмитриевна Вейсгейм

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Колоректальный рак занимает второе место по заболеваемости и смертности в индустриально развитых странах, уступая первенство лишь раку лёгкого (Conio M. и соавт., 2008). Ежегодно в мире регистрируют более 1 200 000 больных раком толстой кишки и 639 000 смертей в результате прогрессирования заболевания (Jemal A., 2011). При этом у 60–80% больных с впервые установленным диагнозом выявляется III или IV стадия заболевания (Anandasabapathy S., 2008).

Большинство исследователей придерживаются концепции, согласно которой аденоматозные полипы являются основной предраковой патологией и злокачественные опухоли толстой кишки проходят стадию железистого полипа (Юхтин В. И., 1978; Ривкин В.Л. и соавт., 2005; Morson B., 1974, 1976; Morini S. и соавт., 2009). Поэтому актуальным является дальнейшее совершенствование методов раннего выявления и удаления колоректальных полипов.

Пик проктологической заболеваемости, в структуре которой полипы толстой кишки занимают третье место, приходится на возраст от 40 до 60 лет. Почти у 30% людей старше 40 лет при целенаправленном обследовании толстой кишки диагностируются аденоматозные полипы. Доля бессимптомных злокачественных опухолей толстой кишки, особенно её сигмовидного отдела, составляет около 60% (Ривкин В.Л. и соавт., 2005).

Ввиду того, что инвазивный рак толстой кишки может развиваться в микроаденомах (Kuramoto S., Oohara T., 1988) на фоне визуально неизменённой слизистой оболочки в течение 6 месяцев с момента проведения диагностической колоноскопии (Ханкин С.Л., 1994), насущным является совершенствование скрининга колоректальных новообразований. В качестве метода скрининга полипов и рака толстой кишки весьма перспективными представляются иммунохимические тесты на скрытую фекальную кровь (Mujoomdar M. и соавт., 2009). Однако имеются разноречивые данные

относительно их чувствительности, показатель которой колеблется в пределах от 20-33% (Науг У. и соавт., 2011) до 82-94% (Hviding К. и соавт., 2008) на фоне близких показателей специфичности – 95% и 94% соответственно. Поэтому апробация селективной чувствительности иммунохимического тестирования на скрытую фекальную кровь включена в задачи диссертационного исследования.

Большинство пациентов с одиночными полипами (до 90%) могут быть излечены амбулаторно (Гуленков С. И. и соавт., 1995; Ривкин В.Л. и соавт., 2005). При этом допускается проведение первичной полипэктомии (тотальной петлевой биопсии) при обнаружении полипов во время профилактической колоноскопии (Кирьянов И.В., 2003). Но нередко колоректальные полипы имеют плоскую или распластанную форму, обуславливающую технические сложности при наложении диатермической петли. Поэтому для радикального удаления таких полипов, а также остаточных фрагментов аденоматозной ткани или рецидивных полипов на фоне рубцовых изменений слизистой оболочки целесообразно использовать ограниченную лазерную фотодеструкцию (Веселов В.В., 1997). Однако даже в методической литературе часто не описывается отличие в характере воздействия на биологические ткани применимых в гибкой эндоскопии излучений с длинами волн 810 и 1064 нм с одной стороны и 970 нм с другой (Минаев В.П., 2006). Таким образом, имеется потребность в доказательном выборе оптимальной длины волны, а также в экспериментальной и клинической оценке приоритетного лазерного излучения.

Цель работы

Улучшение результатов раннего выявления, и оптимизация эндоскопического удаления полипов толстой кишки.

Задачи исследования

1. Апробация селективной чувствительности иммунохимического экспресс-теста на скрытую фекальную кровь в скрининге колоректальных новообразований в условиях реальной амбулаторной практики.

2. Определение оптических свойств слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки человека в диапазоне длин волн от 350 до 2500 нм, ориентированное на доказательный выбор оптимальной длины волны лазерного излучения для эндоскопической фотодеструкции колоректальных полипов.
3. Изучение дистанционного и контактного воздействия высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм на ткани толстой кишки для определения оптимального способа и параметров лазерной фотоабляции полипов.
4. Клиническая оценка эффективности применения высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм для эндоскопической фотоабляции ректальных полипов плоского типа.

Научная новизна

Проведена апробация селективной чувствительности качественного иммунохимического анализа на скрытую фекальную кровь в скрининге колоректальных новообразований у пациентов 40-60 лет в реальных амбулаторных условиях.

Впервые выполнено отдельное исследование оптических свойств слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки в спектральном диапазоне 350-2500 нм и определена оптимальная длина волны лазерного излучения для эндоскопической фотодеструкции колоректальных полипов.

Отработана методика эндоскопической лазерной фотодеструкции плоских колоректальных полипов излучением с $\lambda=970$ нм.

Проведена клиническая оценка эффективности применения лазерного излучения с $\lambda=970$ нм для радикальной эндоскопической фотоабляции ректальных полипов плоского типа.

Практическая значимость

Подтверждена целесообразность скрининга колоректальных новообразований методом иммунохимического тестирования на скрытую

фекальную кровь. Благодаря скринингу становится возможной ранняя эндоскопическая диагностика полипов и рака толстой кишки, что способствует повышению эффективности и уменьшению стоимости лечения, а также снижению смертности от колоректального рака.

Применение в амбулаторной практике малоинвазивного метода эндоскопической лазерной фотодеструкции излучением с $\lambda=970$ нм позволяет оптимизировать радикальное удаление колоректальных полипов плоского типа.

Положения, выносимые на защиту

1. Иммунохимический экспресс-анализ на скрытую фекальную кровь обладает достаточно высокой селективной чувствительностью для скрининга колоректальных новообразований у бессимптомных пациентов 40-60 лет.
2. По соотношению эффективности и безопасности фототермического воздействия на ткани и полипы толстой кишки лазерное излучение с $\lambda=970$ нм является приоритетным в сравнении с длинами волн 810 и 1064 нм.
3. При отработанных параметрах дистанционного ($p=30-60$ Вт/см², $T=5-10$ с) и контактного ($p=2000-4000$ Вт/см², $T=1-2$ с на контакт) воздействия лазерного излучения с $\lambda=970$ нм на слизистую оболочку и плоские полипы толстой кишки коагуляционный некроз не распространяется глубже подслизистого слоя.
4. Контактная лазерная фотоабляция излучением с $\lambda=970$ нм является радикальным малоинвазивным методом лечения некрупных колоректальных полипов плоского типа.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс МУЗ «Городская поликлиника №1» (г. Энгельс, Саратовская область), ООО «Медицинский Di центр» (г. Саратов), ООО «Медицинский Ди-стационар» (г. Саратов), а также используются в учебном процессе на сертификационных

курсах по эндоскопии при кафедре общей хирургии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Апробация работы и публикации

Основные положения работы доложены на заседании Общества эндоскопистов г. Саратова (г. Саратов, 2010г.); тематической конференции «Лечение опухолей желудочно-кишечного тракта: проблемы и решения» в рамках 17-й Российской гастроэнтерологической недели (Москва, 2011 г.); заседании № 1446 Саратовского областного общества хирургов (Саратов, 2011 г.); XVI Международной школе для студентов и молодых учёных по оптике, лазерной физике и биофизике (Саратов, 2012 г.).

Работа апробирована на совместном научном семинаре кафедр общей хирургии, факультетской хирургии и онкологии, хирургии и онкологии ФПК и ППС, госпитальной хирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России 19.10.2013.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 7 из них в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 27 рисунками и 8 диаграммами. Список литературы содержит 187 источников, из них 43 отечественных и 144 иностранных публикаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в период с 2010 г. по 2014 г. Скрининговое обследование, эндоскопическая диагностика и лечение выполнялись в МУЗ «Городская поликлиника №1» (г. Энгельс, Саратовская область), ООО «Медицинский Di центр» (г. Саратов) и ООО «Медицинский Ди-стационар» (г. Саратов).

Всего в исследовании приняли участие 628 амбулаторных пациентов обоего пола.

С учётом Национальной онкологической программы (2009-2015 гг.), ориентированной на раннее выявление и своевременное лечение заболеваний, было проведено профилактическое обследование 566 «практически здоровых» (без симптомов кишечного дискомфорта) амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте 40-60 лет. Профилактическое обследование включало:

1. Скрининговое тестирование на скрытую фекальную кровь (СФК) быстрым качественным иммунохимическим методом.
2. Проведение колоноскопии с биопсией, включая тотальную петлевую биопсию полипов, пациентам группы повышенного риска, выявленной в результате скрининга.

Для сравнения результатов активного раннего выявления колоректальных новообразований с результатами традиционного подхода к диагностике заболеваний толстой кишки, было проведено эндоскопическое обследование толстой кишки 62 пациентам 40-60 лет, предъявлявшим жалобы на кишечный дискомфорт, исключая патологические выделения из прямой кишки, выраженные симптомы нарушения проходимости толстой кишки, анемию, резкое похудание и длительный субфебрилитет.

В клинике у 21 пациентов выполнена лазерная фотоабляция 27 доброкачественных ректальных полипов плоского типа.

В качестве метода скрининга применялся быстрый иммунохроматографический тест для качественного выявления у людей скрытой крови в фекалиях, выполняемый с помощью тест-кассет ACON FOB для одноэтапного определения скрытой фекальной крови (Acon Biotech Co. Ltd., США-Китай).

По данным производителя, номинальная разрешающая способность тест-кассеты ACON FOB по определению низких уровней фекальной крови составляет 50 нг/мл или 6 мкг/г фекалий. При этом относительная

чувствительность теста составляет 93,6%, относительная специфичность – 99,1%, а относительная точность – 98,0% (доверительный интервал 95%).

Под селективной чувствительностью (Se_{sel}) метода скрининга колоректальных новообразований, проводимого в реальных амбулаторных условиях, принималась доля истинно положительных результатов среди общего количества тестов, показавших наличие скрытой крови в фекалиях. За истинно положительный принимался результат, сопровождавшийся обнаружением в толстой кишке полипов или опухолей на этапе уточняющей эндоскопической диагностики.

Селективная чувствительность метода скрининга вычислялась по формуле:

$$Se_{sel} = \frac{N_{neo}}{N_{pos}} \times 100\%,$$

где Se_{sel} – селективная чувствительность; N_{neo} – число истинно положительных результатов; N_{pos} – общее число положительных результатов.

Колоноскопия с биопсией выполнялась фиброколоноскопами Olympus CF-E3 L (Япония) и Pentax FC-38 FV (Япония) после адекватной подготовки пациентов к исследованию препаратом Фортранс (Ипсен, Франция). Эндоскопическое удаление колоректальных полипов, выявленных в результате скрининга, выполнялось в основном электрохирургическим способом. Часть пациентов с плоскими ректальными полипами отобрана для эндоскопической лазерной фотоабляции.

Гистологическое исследование биоптатов и удалённых полипов проводилось после фиксации препаратов в 10% формалине с последующей отдельной окраской срезов гематоксилином-эозином.

Материалом для исследования оптических свойств послужили 20 образцов тканей толстой кишки человека (10 образцов слизистой оболочки и 10 образцов подслизистого слоя), полученные от различных пациентов 40-60 лет в ходе плановых операций или секционных исследований.

Исследование оптических свойств биологических тканей было выполнено в спектральном диапазоне 350-2500 нм на спектрофотометре LAMBDA 950 (PerkinElmer Ltd, США) с интегрирующей сферой, представляющем собой двухканальный дифракционный монохроматор со встроенной системой управления и регистрации сигнала. Экспериментально полученные значения коэффициентов диффузного отражения (R_d), полного (T_t) и коллимированного (T_c) пропускания обрабатывались комбинированным методом, на первом этапе которого данные измерений обрабатывались с помощью инверсного метода добавления-удвоения, а затем полученные значения коэффициентов поглощения (μ_a), рассеяния (μ_s) и фактора анизотропии рассеяния (g) уточнялись с помощью инверсного метода Монте-Карло.

Определение оптимальной длины волны лазерного излучения для фототермического воздействия на колоректальные полипы и ткани толстой кишки выполнялось, прежде всего, на основе анализа спектральной зависимости доли поглощенного в биологической ткани падающего излучения. Расчет данного параметра выполнялся методом Монте-Карло с использованием оптических (μ_a , μ_s и g) и структурных параметров. Структурно значимыми для исследования были три слоя стенки толстой кишки: слизистая оболочка, подслизистая основа и мышечный слой. В результате был установлен приоритет излучения с $\lambda=970$ нм.

Эксперименты по изучению оптических свойств и расчёты всех необходимых коэффициентов и параметров выполнены совместно с сотрудником кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВПО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России канд. физ.-мат. наук доцентом А.Н. Башкатовым. Для статистической обработки данных и построения графиков использованы программы MedCalc и OriginPro.

Объектом исследования при изучении особенностей дистанционного и контактного воздействия высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм на ткани толстой кишки был сегмент восходящей ободочной кишки,

взятый от нефиксированного препарата после эндоскопической колэктомии, выполненной женщине 58 лет по поводу диффузного полипоза. Источником лазерного излучения с $\lambda=0,97$ мкм в эксперименте и клинике служил диодный лазерный скальпель «ЛС-0,97-ИРЭ-Полюс» (Фрязино, Россия, 2002), сертифицированный для применения в эндоскопии. Использовался только непрерывный режим лазерного излучения, имеющий определяющее значение для достижения фотокоагуляции биологических тканей. Заданное значение выходной мощности (P) лазерного излучения на конце световода, высвечиваемое на цифровом табло передней панели лазерного скальпеля, устанавливалось регулятором мощности и контролировалась с помощью встроенного измерителя мощности. Плотность мощности (p) определялась по формуле:

$$p = P / S,$$

где p – плотность мощности ($Вт/см^2$), P – мощность излучения ($Вт$), S – площадь воздействия ($см^2$).

После воздействия лазерного излучения каждый фрагмент препарата был фиксирован в 10% нейтральном формалине. Для сравнения были выделены фрагменты кишки без лазерного воздействия. Гистологическое исследование проводилось на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Для микроскопического исследования и получения микрофотографий использован микроскоп «Micros-100» (Австрия). Фотосъёмка макрообъектов эксперимента выполнялась цифровой фотокамерой «Nikon COOLPIX S3100». Экспертная оценка и описание гистологических препаратов выполнены на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России под руководством д-ра мед. наук профессора Г.Н. Масляковой.

На клиническом этапе исследования выполнена лазерная фотоабляция 27 мелких ($\varnothing 0,4-1,0$ см) доброкачественных ректальных полипов плоского типа у 21 пациента 40-60 лет.

Применялась контактная методика лазерной фотоабляции при непрерывном режиме излучения, подводимого к объекту воздействия с помощью кварцевого моноволокна $\varnothing 600$ мкм, проведённого через инструментальный канал фиброколоноскопа ($P=6-9$ Вт, $p=2000-3000$ Вт/см², $T=1-2$ с на контакт). Контактное воздействие по типу «решета» выполнялось с соблюдением принципа ограниченной лазерной фотодеструкции, то есть не до полного испарения патологической ткани, а до достижения, видимого коагуляционного некроза на всей площади поверхности плоского полипа. Для защиты глаз эндоскописта от вредного влияния отражённого лазерного излучения визуализация зоны воздействия проводилась с помощью эндоскопической видеокамеры Olympus OTV-SC с выводом изображения на видеомонитор Olympus OEV 142.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Селективная чувствительность иммунохимического тестирования на СФК в скрининге колоректальных новообразований

У 48 (8,4%) из 566 (100%) пациентов, прошедших скрининговое обследование, тест на скрытую фекальную кровь показал положительный результат.

Всем пациентам с положительным результатом анализа на скрытую фекальную кровь проведена профилактическая колоноскопия, которая была тотальной у 45 (93,8%). Трое пациентов исключены из дальнейшего исследования.

Структура выявленной при профилактической колоноскопии патологии, послужившей источником оккультного кровотечения, представлена в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что селективная чувствительность (Se_{sel}) качественного иммунохимического теста на СФК при скрининге колоректальных новообразований составила 62% (46% для доброкачественных и 16% для злокачественных поражений).

Структура патологии, выявленной при профилактической колоноскопии у пациентов с положительным анализом на скрытую фекальную кровь

Выявленная патология	40-50 лет		50-60 лет		40-60 лет		Всего
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	
Раковая опухоль	1	-	1	1	2	1	3
Малигнизированный полип	-	1	1	2	1	3	4
Доброкачественный полип	3	6	5	7	8	13	21
Капиллярная ангиэктазия	1	2	-	1	2	2	4
Внутренний геморрой	3	3	3	4	6	7	13
Все нозологии	8	12	10	15	18	27	45

Раковые опухоли обнаружены при колоноскопии у 2 мужчин (47 и 54 лет) и 1 женщины 58 лет. Во всех случаях верификация диагноза проведена на основании данных гистологического исследования стандартных щипцовых биоптатов. Синхронного полипозного поражения толстой кишки у этих трёх больных не было.

Только в 1 из 4 случаев малигнизированных полипов имели место визуальные признаки озлокачествления в виде выраженной гиперемии, эрозирования поверхности и наложений фибрина. Малигнизированные полипы локализовались в левой половине толстой кишки, имели широкое или суженное основание, размер их колебался от 1,2 до 2,5 см, а результаты гистологического исследования стандартных биоптатов свидетельствовали о наличии железисто-ворсинчатой аденомы с дисплазией эпителия II-III ст. Лишь в результате гистологического исследования полипэктомических препаратов удалось обнаружить очаги высоко- или умеренно-дифференцированной аденокарциномы без инвазии в подслизистый слой.

У 21 пациента выявлено 35 доброкачественных полипов, которые были одиночными (71%) или единичными (29%), локализовались преимущественно в

левой половине толстой кишки и гистологически представляли собой разновидности аденомы с дисплазией эпителия I-II ст. Гиперпластические полипы и дисплазия эпителия III ст. встречались сравнительно редко (см. табл. 2). Размер аденом варьировал от 0,5 до 3,0 см. Полипы имели различное макроскопическое строение, визуальные признаки малигнизации отсутствовали. Все полипы были удалены через колоноскоп методом электроэксцизии, за исключением небольших плоских аденом прямой кишки, которые были отобраны для лазерной фотоабляции.

Таблица 2

Сведения о гистологическом строении доброкачественных полипов, выявленных при профилактической колоноскопии

Гистологический тип полипов	Кол-во	Дисплазия		
		I	II	III
Гиперпластический	5	-	-	-
Железистый	9	5	4	-
Железисто-ворсинчатый	16	11	3	2
Ворсинчатый	5	2	2	1
Всего	35	18	9	3

Данные табл. 1 показывают, что в 17 (38%) из 45 случаев причиной скрытого толстокишечного кровотечения были не латентные колоректальные новообразования, а клинически непроявленная сосудистая патология. Этот факт показывает, что иммунохимический тест на СФК даёт положительную реакцию при наличии источников оккультного кровотечения, отличных от скрыто протекающих полипов и опухолей толстой кишки, то есть реагирует на свободный гемоглобин в фекалиях, независимо от его происхождения. Поэтому справедливо говорить о селективной чувствительности (Se_{sel}) иммунохимического тестирования в скрининге колоректальных новообразований, представляющей собой долю положительных реакций,

обусловленных именно латентными полипами и опухолями толстой кишки, а не другой патологией.

В проведённом исследовании показатель селективной чувствительности (Se_{sel}) иммунохимического тестирования составил 62%, что свидетельствует о значимом преобладании полипов и опухолей над другими выявленными причинами оккультного кровотечения (28 случаев из 45) и, соответственно, о целесообразности применения иммунохимического тестирования для скрининга колоректальных новообразований.

Таким образом, благодаря профилактическому эндоскопическому обследованию группы повышенного риска по раку толстой кишки ($n=45$), выявленной благодаря скринингу, удалось осуществить раннюю диагностику колоректальных новообразований у 28 (62%) пациентов. У 7 (15,5%) из 45 пациентов диагностировано злокачественное поражение толстой кишки, что составило 1,2% от общего числа пациентов, принявших участие в скрининге ($n=566$), и 25% от количества пациентов с диагностированными полипами и опухолями ($n=28$). Причём возраст 9 (28%) из 28 пациентов с выявленными колоректальными новообразованиями был <50 лет.

Результаты эндоскопического обследования пациентов группы сравнения представлены в табл. 3, Данные таблицы показывают, что полипы были выявлены у 18 (29%) пациентов. В то же время у 12 (19,4%) не было выявлено грубой органической патологии толстой кишки. Сочетанная органическая патология выявлена у 27 (43,5%) пациентов. Чаще всего имело место сочетание геморроя или полипов с поверхностным проктосигмоидитом.

По гистологическому строению выявленные полипы в 72% случаев представляли собой различные варианты аденомы, а в 28% – гиперпластические полипы. Визуальные и гистологические (на основании данных щипцовой биопсии) признаки малигнизации полипов отсутствовали. Первичная полипэктомия (тотальная петлевая биопсия) не проводилась, но несколько пациентов с плоскими полипами прямой кишки были отобраны для проведения эндоскопической лазерной фотоабляции.

Результаты диагностической колоноскопии у пациентов с проявленной симптоматикой кишечной дисфункции (n=62)

Выявленная патология	40-50 лет		50-60 лет		40-60 лет		Всего (% n)
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	
Геморрой	3	12	2	14	5	26	31 (50%)
Полипы $\varnothing \leq 1,0$ см	1	4	5	6	6	10	16 (26%)
Полипы $1,0 > \varnothing \leq 3,0$ см	-	-	1	1	1	1	2 (3%)
Дивертикулёз	-	1	2	5	3	5	8 (13%)
Поверхностный проктосигмоидит	1	2	1	3	2	5	7 (11%)
Липома сигмовидной кишки	-	-	-	1	-	1	1 (1,6%)
Отсутствие грубой органической патологии толстой кишки	1	5	-	6	1	11	12 (19,4%)

Таким образом, в результате проведения диагностической колоноскопии по поводу проявленной клинической симптоматики кишечной дисфункции, исключая патологические выделения из ануса, нарушение кишечной проходимости и типичные «симптомы тревоги», колоректальные полипы были обнаружены почти в 30% случаев. В то же время в результате эндоскопического обследования группы повышенного риска, выявленной благодаря скринингу иммунохимическим методом, полипы и рак толстой кишки диагностированы в 62% случаев (46% – доброкачественные полипы, 16% – малигнизированные полипы и раковые опухоли).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в проведенном исследовании положительный иммунохимический анализ на СФК у бессимптомных пациентов проявил себя более чувствительным маркером для группы повышенного риска по колоректальным новообразованиям, чем проявленная симптоматика кишечной дисфункции. Хотя необходимо отметить, что среди симптомов кишечной дисфункции ведущим признаком, определяющим необходимость проведения эндоскопического обследования, безусловно, являются патологические, в первую очередь кровянистые, выделения из ануса, наличие которых полностью исключалось при формировании группы сравнения.

Исследования по биофотонике

На основе экспериментально полученных значений коэффициентов диффузного отражения (R_d), полного (T_t) и коллимированного (T_c) пропускания с помощью метода Монте-Карло были рассчитаны значения коэффициента поглощения (μ_a) и транспортного коэффициента рассеяния (μ'_s), показанные на рисунках 1 и 2.

На рис. 1 хорошо видны полосы поглощения воды с максимумами на 1185, 1450 и 1945 нм и гемоглобина с максимумами на 410, 545 и 575 нм. Значительно менее выражены полосы поглощения воды с максимумами на 975 и 1785 нм.

Сравнение спектров поглощения слизистой и подслизистой оболочек показывает, что поглощение в слизистой оболочке выше, чем в подслизистом слое, что, по-видимому, связано с большим содержанием воды (основного хромофора исследуемых тканей в данной спектральной области) в слизистой оболочке. Помимо этого, имеет место оптический механизм усиления поглощения, связанный с многократным рассеянием.

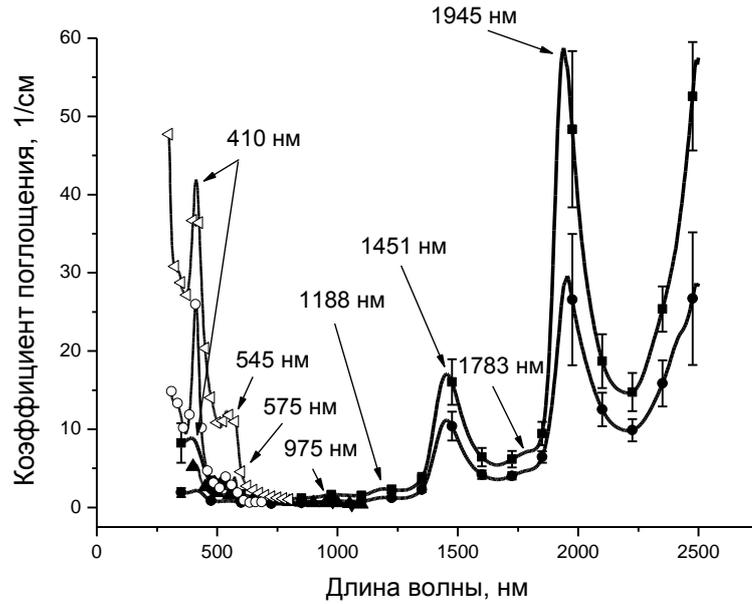


Рисунок. 1. Коэффициент поглощения (μ_a) тканей толстой кишки человека. Вертикальные линии показывают среднее квадратичное отклонение. Символы \blacksquare и \bullet соответствуют коэффициентам поглощения слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки, измеренным в настоящей работе.

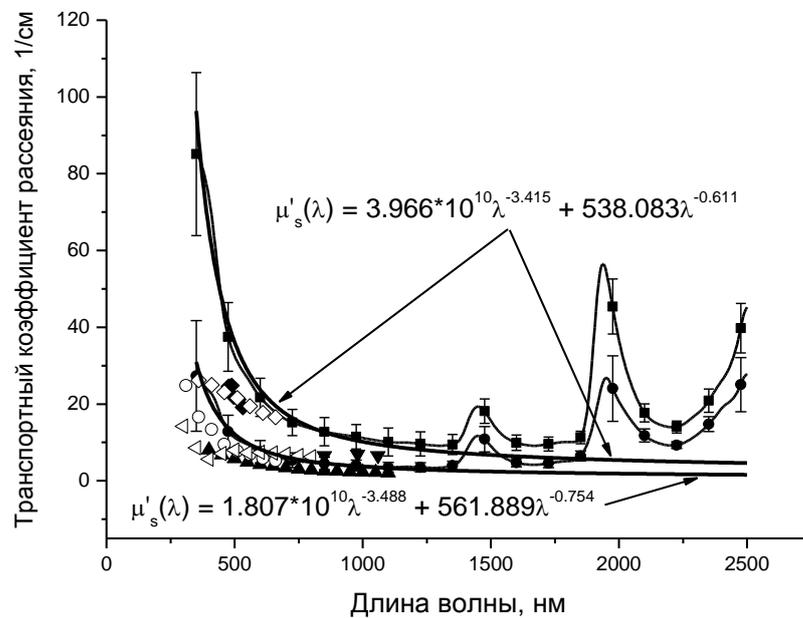


Рисунок. 2. Транспортный коэффициент рассеяния (μ'_s) тканей толстой кишки человека. Символы \blacksquare и \bullet соответствуют значениям транспортного коэффициента рассеяния слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки, измеренным в настоящей работе.

На рис. 2 представлены спектры транспортного коэффициента рассеяния (μ'_s) слизистой оболочки и подслизистого слоя стенки толстой кишки, полученные усреднением соответствующих спектров. Вертикальные линии соответствуют среднеквадратичному отклонению. Хорошо видно, что в области 350-1300 нм транспортный коэффициент рассеяния плавно спадает в сторону больших длин волн, но с ростом длины волны, начиная с 1300 нм, спектральное поведение транспортного коэффициента рассеяния становится диаметрально противоположным и наблюдается отклонение от монотонной зависимости в области полос поглощения.

Глубина проникновения излучения (δ) играет важную роль в обеспечении эффективности и безопасности лазерной фотодеструкции полипов. На рис. 3 представлена глубина проникновения излучения в ткани толстой кишки, вычисленная с использованием значений коэффициентов поглощения и рассеяния.

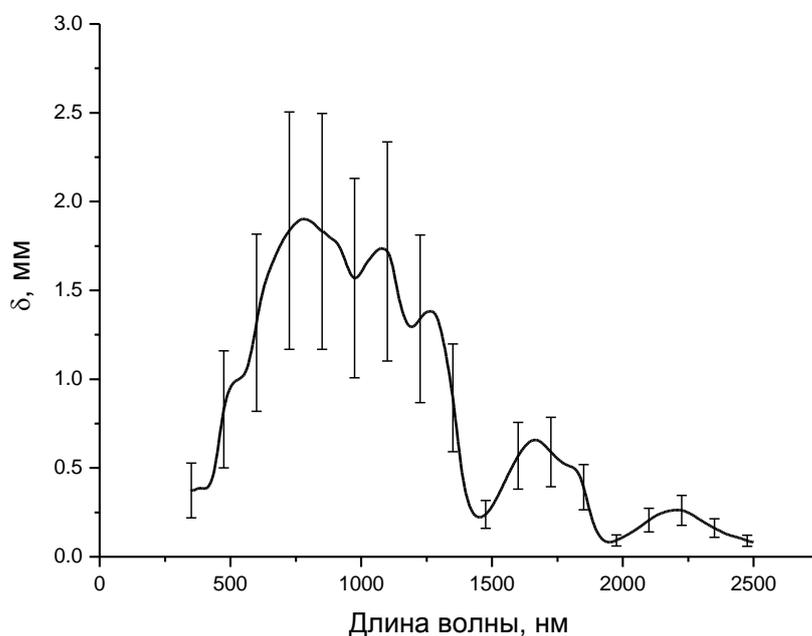


Рисунок. 3. Зависимость глубины проникновения излучения (δ) в ткани толстой кишки от длины волны, рассчитанная по экспериментальным данным, представленным на рисунках 1 и 2. Вертикальные линии показывают среднеквадратичное отклонение.

Отмечается существенная зависимость глубины проникновения от длины волны зондирующего излучения. Максимальный эффект наблюдался в спектральной области от 630 до 1130 нм, где глубина проникновения излучения превышает суммарную толщину слизистой оболочки и подслизистого слоя и составляет, в среднем, 1.74 ± 0.64 мм. В области диодных лазеров (810, 970 и 1450 нм) глубина проникновения соответственно составляет 1.89 ± 0.68 , 1.57 ± 0.56 и 0.22 ± 0.07 мм, в области излучения неодимовых лазеров (1064 и 1320 нм) глубина проникновения составляет 1.73 ± 0.62 и 1.17 ± 0.4 мм и в области излучения волоконного лазера на тулий-активированном волокне (1900 нм) глубина проникновения составляет 0.14 ± 0.05 мм.

Доля поглощенного в биологической ткани падающего излучения является одним из важнейших параметров для дозирования излучения при фототермических процедурах, в том числе для выбора оптимальной длины волны лазерного излучения. Полученные с помощью метода Монте-Карло данные показали, что при фототермическом воздействии на колоректальные полипы и подлежащие ткани толстой кишки доля поглощённой энергии пренебрежительно мало зависит от вариабельности угла ввода падающего излучения (1,2-1,3%), вариабельности степени оксигенации крови (1%), объемной доли крови и диаметра кровеносных сосудов (1-2%). Результаты моделирования также показали, что доля энергии, поглощенной в полипе, слизистой оболочке и подслизистом слое, практически не зависит от вариабильности толщины подлежащих слоев толстой кишки при фиксированной высоте полипа. И лишь изменение высоты полипа оказывало существенное влияние. Основные изменения локализовались в области от 600 до 1320 нм и от 1500 до 1850 нм.

Пики поглощения излучения ближнего инфракрасного диапазона в слизистой оболочке и подслизистом слое толстой кишки соответствуют длинам волн 1450 нм (волоконный Roman лазер) и 1900 нм (волоконный лазер на тулий-активированном волокне). Излучение с этими длинами волн может

передаваться по гибкому кварцевому волокну, но воздействие на биологические ткани близко таковому излучения с $\lambda=10,6$ мкм (CO₂-лазер), то есть характеризуется явным преобладанием режущего эффекта над коагулирующим, что не соответствует основному намерению при малоинвазивном эндохирургическом вмешательстве – достижению фотокоагуляции патологической ткани на адекватную глубину.

Диодные лазерные скальпели серийного производства, используемые в эндоскопической хирургии, генерируют высокоэнергетическое лазерное излучение с длинами волн 810, 970 и 1064 нм. Как показало наше исследование, заметное преимущество по оптимальному сочетанию доли поглощённой в полипе энергии и глубины проникновения в стенку толстой кишки имеется у излучения с $\lambda=970$ нм ($59.7\pm 0.2\%$ и 1.57 ± 0.56 мм), для которого характерно сочетание режущего и коагулирующего (кровоостанавливающего) свойств. Соответствующие характеристики излучения с $\lambda=810$ нм имеют значения $49,6\pm 0,17\%$ и $1,89\pm 0,68$ мм, а излучения с $\lambda=1064$ нм – $56,8\pm 0,28\%$ и $1,73\pm 0,62$ мм. Таким образом, рациональным выбором для эндоскопической лазерной фотоабляции колоректальных полипов является лазерное излучение с $\lambda=970$ нм.

Воздействие высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=0,97$ мкм на ткани и полипы толстой кишки

Данные гистологического исследования фрагментов толстой кишки, подвергнутых облучению, свидетельствует о том, что *дистанционное воздействие* высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм ($30 \geq p \leq 60$ Вт/см²; T=5-10 с) характеризуется тотальным коагуляционным некрозом подслизистого слоя на фоне практически интактной слизистой оболочки. При *контактном воздействии* того же излучения ($2000 \geq p \leq 4000$ Вт/см² и T=1-2 с на контакт) на неизменённую слизистую оболочку и плоские аденоматозные полипы приводит к деструкции слизистой оболочки и патологической ткани. При этом наблюдается тотальный или частичный

коагуляционный некроз подслизистой основы в прямой зависимости от величины плотности мощности лазерного излучения (p).

Полученные эмпирические данные позволяют сделать важное в практическом плане заключение: при использовании высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм эффективным и относительно безопасным методом фотоабляции некрупных ($\varnothing \leq 2,0$ см) плоских полипов толстой кишки представляется контактная лазерная фотодеструкция при значениях $2000 \geq p \leq 4000$ Вт/см² и $T=1-2$ с на контакт.

Клиническая оценка эндоскопической лазерной фотоабляции плоских ректальных полипов излучением с $\lambda=970$ нм

Контактным способом выполнена эндоскопическая лазерная фотоабляция 27 плоских полипов прямой кишки ($\varnothing 0,4-1,0$ см), выявленных у амбулаторных пациентов 40-60 лет. Учитывая этап освоения методики, на процедуру отбирались пациенты с локализацией полипов ниже уровня тазовой брюшины. Сведения о гистологическом строении полипов представлены в табл. 4.

Таблица 4

Сведения о ректальных полипах, подвергнутых лазерной фотоабляции

Гистотип полипов	Кол-во	Дисплазия I	Дисплазия II	Дисплазия III
Гиперпластический	9	-	-	-
Железистый	7	3	3	1
Железисто-ворсинчатый	7	2	3	2
Ворсинчатый	4	1	2	1
Всего	27	6	8	4

Выходная мощность (P) непрерывного лазерного излучения на конце кварцевого световода $\varnothing 600$ мкм составила 6-9 Вт ($p=2000-3000$ Вт/см²) в зависимости от высоты полипов (1-2 мм), а время экспозиции (T) – 1-2 с на контакт. Как показало доклиническое исследование, при выбранных значениях P , p и T коагуляционный некроз не проникает глубже подслизистого слоя толстой кишки. Таким образом, контактная лазерная фотоабляция полипов выполнялась с соблюдением принципа ограниченной лазерной

фотодеструкции.

Осложнений в момент проведения лазерной фотоабляции полипов, а также в послеоперационном периоде не наблюдалось. Пациенты хорошо перенесли процедуру, не предъявляли жалоб и не испытывали неприятных или болезненных ощущений во время или после вмешательства.

Всем пациентам, перенесшим лазерную фотоабляцию ректальных полипов, проведена контрольная гибкая сигмоидоскопия через 6 и 12 месяцев с момента выполнения эндохирургического пособия. При контрольной эндоскопии установлено, что на месте удалённых полипов определялась визуально нормальная слизистая оболочка без видимых рубцовых изменений, что объясняется характерной особенностью лазерного фототермического воздействия – заживлением ожоговых дефектов преимущественно путём эпителизации. Рецидива аденоматозных полипов не наблюдалось. В 2-х случаях имело место возникновение новых единичных гиперпластических полипов, локализующихся вне зон фотоабляции.

Достигнутые положительные результаты свидетельствуют о том, что контактная лазерная фотоабляция плоских полипов является радикальным малоинвазивным методом лечения, который можно рекомендовать для применения в амбулаторных условиях.

ВЫВОДЫ

1. Иммунохимический качественный экспресс-тест на скрытую фекальную кровь ACON FOB показал значимую селективную чувствительность (62%) в скрининге колоректальных новообразований у бессимптомных пациентов 40-60 лет.
2. По показателям глубины проникновения и доли поглощённой энергии в полипах и тканях толстой кишки лазерное излучение с $\lambda=970$ нм обладает существенными преимуществами по сравнению с длинами волн 810 и 1064 нм, что обуславливает приоритетный выбор данного излучения для эндоскопической фотоабляции колоректальных полипов.

3. Оптимальным способом лазерной фотоабляции небольших плоских колоректальных полипов является контактная ограниченная фотодеструкция излучением с $\lambda=970$ нм при значениях плотности мощности (p) 2000-4000 Вт/см² и времени экспозиции излучения (T) 1-2 с на контакт.
4. Эндоскопическая лазерная фотоабляция излучением с $\lambda=970$ нм является малоинвазивным радикальным методом лечения небольших ($\varnothing \leq 2$ см) колоректальных полипов плоского типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Иммунохимический анализ на скрытую фекальную кровь в сочетании с профилактической колоноскопией целесообразно использовать для раннего выявления колоректальных новообразований у амбулаторных пациентов старше 40 лет.

Метод эндоскопической лазерной фотоабляции излучением с $\lambda=970$ нм возможно применять в амбулаторно-поликлинических условиях с целью радикального лечения некрупных плоских полипов толстой кишки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Раннее выявление и эндоскопическое удаление колоректальных полипов в амбулаторных условиях / Ю.Г Шапкин, Ю.В Чалык, В.С. Рубцов // Фундаментальные исследования. – 2010. - № 10. – С. 131-137.
2. Применение высокоэнергетического лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона в хирургической эндоскопии желудка и кишечника / В.С. Рубцов // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15, вып. 1. – С. 52-57.
3. Первый опыт применения лазерного скальпеля «ЛС-0,97» при эндоскопической абляции полипов прямой кишки / В.С. Рубцов, Ю.В. Чалык // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т.21. – №3. – С.86-88.
4. Методологические аспекты раннего выявления колоректальных новообразований / Ю.В. Чалык, В.С. Рубцов // Врач. – 2011. - № 13. – С. 22-24.

5. Методологические аспекты скрининга и ранней диагностики колоректальных новообразований / В.С. Рубцов, Ю.В. Чалык // Современные технологии в медицине XXI века: сб. науч. ст., Вып. 5 / редкол.: В.М. Попков (отв. ред.) [и др.]. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2011. – С. 178-181.
6. Воздействие высокоэнергетического лазерного излучения 0,97 мкм на стенку и плоские полипы ободочной кишки / В.С. Рубцов, Ю.В. Чалык, Г.Н. Маслякова, А.М. Напшева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10. – С. 305-309.
7. Рациональный выбор длины волны лазерного излучения для эндоскопической фотодеструкции колоректальных полипов / В.С. Рубцов, Ю.В. Чалык // Врач. – 2013. – № 12. – С. 83-85.
8. Гваяковые и иммунохимические тесты на скрытую фекальную кровь в скрининге колоректальных новообразований / В.С. Рубцов, Ю.В. Чалык // Врач. – 2014. – №2 – С. 10-12.
9. Скрининг и удаление полипов толстой кишки в амбулаторных условиях / В.С. Рубцов. – Lambert Academic Publishing, 2014. – 108 с.