

## **КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ЭНДОМИКРОСКОПИЯ. ДИАГНОСТИКА ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ И РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА\***

Пирогов С.С., Соколов В.В., Карпова Е.С., Павлов П.В., Волченко Н.Н., Каприн А.Д.

### **EARLY GASTRIC CANCER AND PRECANCEROUS CONDITIONS DIAGNOSTICS WITH CONFOCAL LASER ENDOMICROSCOPY**

Pirogov S.S., Sokolov V.V., Karpova E.S., Pavlov P.V., Volchenko N.N., Kaprin A.D.

\* Иллюстрации к статье —  
на цветной вкладке  
в журнал.

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, эндоскопическое отделение.  
P. A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute Ministry of Healthcare of Russian Federation, Department of Endoscopy

**Пирогов Сергей Сергеевич**  
Pirogov S. S.  
E-mail: pirogov@mail.ru

**Пирогов С. С.**, ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава РФ, к.м.н., старший научный сотрудник эндоскопического отделения

**Соколов В. В.**, ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава РФ, проф., д.м.н., руководитель эндоскопического отделения

**Карпова Е. С.**, ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава РФ, к.м.н., старший научный сотрудник эндоскопического отделения

**Павлов П. В.**, ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава РФ, к.м.н., научный сотрудник эндоскопического отделения

**Волченко Н. Н.**, ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава РФ, проф., д.м.н., руководитель отдела патоморфологии

**Каприн А. Д.**, член-корр РАМН, проф., д.м.н., директор

**Pirogov S. S.**, MD, Senior Research Fellow of department of endoscopy, P. A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute,

**Sokolov V. V.**, MD, PhD, Profesoor, Head of department of endoscopy, P. A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute.

**Karpova E. S.**, MD, PhD, Senior Research Fellow of department of endoscopy, P. A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute,

**Pavlov P. V.**, MD, Research Fellow of department of endoscopy, P. A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute,

**Volchenko N. N.**, MD, PhD, Professor, Head of Pathomorphology Department P. A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute

**Kaprin A. D.** Corresponding Member of the Academy of Medical Sciences, prof., MD, Director

## Резюме

**Целью настоящего исследования** явилась разработка эндомикроскопических критериев различных предраковых состояний и преинвазивной аденокарциномы желудка разной степени дифференцировки.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 157 пациентов с подозрением на ранний рак желудка, которым проведено комплексное эндоскопическое исследование, завершающим этапом которого служила КЛЭ с прицельной биопсией. Выполнено сравнение данных КЛЭ с гистологическими заключениями и микрофотографиями препаратов.

**Результаты.** Кишечная метаплазия эпителия слизистой оболочки желудка характеризуется появлением на эндомикроскопическом изображении овоидной формы бокаловидных клеток. При формировании аденомы желудка при КЛЭ определяются железистые структуры. Тяжелая дисплазия эпителия аденомы характеризуется наличием полиморфных увеличенных ядер эпителиоцитов, потерявших полярность расположения. Патогномичным признаком наличия фокусов высокодифференцированной аденокарциномы при КЛЭ может служить разрушение отдельных желез. Эндомикроскопическим критерием низкодифференцированной аденокарциномы является полная деструкция регулярной железистой структуры слизистой оболочки.

**Заключение.** На основании данных проведенного исследования выработаны четкие эндомикроскопические критерии метапластических изменений слизистой оболочки желудка, дисплазии различной степени тяжести и аденокарциномы.

**Ключевые слова:** Конфокальная лазерная эндомикроскопия, ранний рак желудка, дисплазия, метаплазия, аденокарцинома

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 103 (3):18-24

## Summary

**Aim.** To develop endomicroscopic criteria of early gastric cancer and precancerous conditions

**Methods.** 157 suspected for early gastric cancer patients were included in our study. In all cases complex endoscopic examination (narrow-band imaging NBI-HD endoscopy, endosonography (EUS) and endoscope-based confocal laser endomicroscopy (CLE) with precise biopsy) was performed. CLE images compared to pathology data.

**Results.** Precise criteria of intestinal metaplasia in CLE was presence of oval gray goblet cells in epithelium. Gastric adenoma with moderate dysplasia appeared on CLE images as glandular structures in mucosa surface layers. The signs of high-grade dysplastic changes in adenoma were appearing of different shape and size cells with lost polarity. Well-differentiated carcinoma featured destruction of some glands and forming dark cell clusters. Revealed criteria of poor-differentiated carcinoma was total disintegration of glandular structures. Overall accuracy of CLE in early gastric cancer and precancerous conditions diagnostics reached 95,6% ( $P < 0.001$ ). Selected accuracy in different condition was: 100% in intestinal metaplasia identifying, 86,1% — in adenoma with moderate dysplasia, 96,2% in high-grade dysplasia and cancer in situ, and 100% — in poor-differentiated gastric carcinoma types)

**Conclusion.** As the result of our study we have developed precise endomicroscopic criteria of intestinal metaplasia in stomach, gastric adenoma with moderate and high-grade dysplasia and early gastric cancer — as well-differentiated, as poor-differentiated.

**Keywords:** Confocal laser endomicroscopy, CLE, early gastric cancer, dysplasia.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 103 (3):18-24

## Введение

В предыдущей статье нами было изложено принципы конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭ) и особенности выполнения эндомикроскопического исследования желудка.

## Материал и методы исследования

В исследование было включено 157 пациентов, у которых при эндоскопическом исследовании в белом свете (WLI) было высказано подозрение о наличии раннего рака желудка.

Всем больным проведено комплексное эндоскопическое исследование, включающее осмотр слизистой оболочки с высоким разрешением (1920×1080 точек на дюйм), в узкоспектральном режиме NBI, эндосонографическое исследование с применением ультразвукового датчика с частотой 20МГц и КЛЭ с использованием конфокального эндомикроскопа Pentax EG-3870СІК (Япония) с прицельной щипцовой биопсией из исследуемых участков слизистой оболочки. Всего было выполнено эндомикроскопическое сканирование 218 участков слизистой оболочки с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Полученные при КЛЭ изображения анализировались и проводилось их сравнение с микрофотографиями гистологических препаратов и соотнесение с заключениями морфологического исследования. Согласно дизайну исследования предварительное заключение о гистологическом строении слизистой оболочки желудка в исследуемой при КЛЭ зоне указывало на вероятность воспалительных и метапластических изменений, дисплазии эпителия различной степени и фокусов аденокарциномы, с указанием степени ее дифференцировки. Эти данные сопоставлялись с данными

В ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» с 2012 года ведется разработка эндомикроскопических критериев различных предраковых состояний и эпителиальных опухолей желудка разной степени дифференцировки.

гистологического исследования биоптатов. Безусловно, заключение КЛЭ формировалось с учетом данных других уточняющих методик, включенных в комплексное эндоскопическое исследование.

Результаты гистологического исследования биопсийного материала, полученного при прицельной биопсии слизистой оболочки желудка под контролем эндомикроскопа отражены в *таблице 1*.

При оценке эндомикроскопического изображения для выявления наличия кишечной метаплазии, степени диспластических изменений эпителия и дифференцировки опухоли, мы использовали критерии, предложенные для традиционного морфологического исследования [1]

Производилась оценка количества, размера и формы сосочков слизистой оболочки желудка, упорядоченности их расположения. Исследовалась ширина выводных протоков желез, а также наличие самих железистых структур слизистой оболочки, их целостность. Кроме тканевых критериев осуществлялась оценка и клеточных структур, в частности — наличие бокаловидных клеток и лимфоплазматитарной инфильтрации, определенные формы, размера эпителиоцитов и их ядер, упорядоченности их расположения, наличие ядерного полиморфизма, псевдостратификации ядер клеток. Кроме того, исследовалась сравнительная величина ядерно-цитоплазматического отношения.

## Результаты исследования и их обсуждение

Безусловно, оценка результатов КЛЭ, как и морфологического исследования, не лишена доли субъективизма, однако нами был выявлен ряд закономерностей эндомикроскопической картины при различных патологических состояниях, предраковых заболеваниях и ранних неопластических изменениях слизистой оболочки желудка.

На эндомикроскопическом изображении более темными являются структуры накопившие в меньшей степени, или не накопившие флуоресцеин натрия, в то время как светлые и ярко-белые имели активное его адсорбированные. Ядра эпителиоцитов имеют более темный, чем окружающая их цитоплазма, цвет. Структуры, содержащие эритроциты,

в частности — внутрисосочковые капиллярные петли, а также — зоны слизистой оболочки с нарушением проницаемости капиллярной стенки и признаками экстравазации крови имеют белую окраску.

По данным ранее проведенных исследований эндомикроскопическая картина слизистой оболочки желудка без патологических изменений может быть двух типов: в теле желудка визуализируются вытянутой формы валики, в то время как в теле желудка сосочки имеют округлую форму [2]. Периферия валика слизистой оболочки антрального отдела желудка представлена эпителиоцитами покровно-ямочного эпителия, упорядоченно расположенными

**Таблица 1.**

Гистологические заключения по биопсии слизистой оболочки желудка, выполненной под контролем КЛЭ у больных с подозрением на ранний рак желудка

Гистологическое заключение	Количество больных
Покровно-ямочный эпителий без патологических изменений	5 (2,29%)
Воспалительные изменения (хронический гастрит)	9 (4,13%)
Неполная кишечная метаплазия эпителия слизистой оболочки	17 (7,8%)
Аденоматозная гиперплазия с умеренной дисплазией эпителия	22 (10,09%)
Аденома с тяжелой дисплазией эпителия / cancer in situ	39 (17,89%)
Высокодифференцированная аденокарцинома	97 (44,5%)
Низкодифференцированная аденокарцинома	26 (11,93%)
Перстневидноклеточный рак	3 (1,38%)
ВСЕГО	218 (100%)

в один ряд. Часть из них попадает в оптический срез в горизонтальной плоскости, и они визуализируются по краям валика, часть — в тангенциальном и аксиальном срезах, они определяются ближе к центру сосочка. Ядра эпителиоцитов более темные, по краям их виден «ободок» из более светлой цитоплазмы (Рис. 1-А). В центре валиков определяются «просвечивающие» белого цвета внутрисосочковые капиллярные петли. В норме все эпителиоциты и их ядра имеют сравнимые форму и размер. Другие клеточные элементы на эндомикроскопическом изображении слизистой оболочки желудка без патологических изменений не визуализируются (рис. 1)

Округлой формы сосочки слизистой оболочки тела желудка (Рис. 2А) в норме также расположены упорядоченно, между ними визуализируется более светлая строма. Наиболее возвышающаяся часть поверхности слизистой оболочки — верхушка сосочка находится на периферии. В центре визуализируемой при КЛЭ темной окружности, выполненной клеточными элементами определяется выводной проток железы (Рис. 2Б), лежащей в более глубоких слоях слизистой оболочки. Просветы выводных желез протоков в норме не расширены, эпителиоциты, формирующие сосочек лежат упорядоченно, ядра их больше по размеру, чем в антральном отделе желудка (Рис. 2-В).

По данным нашего исследования, точность КЛЭ с использованием вышеуказанных критериев, при исследовании слизистой оболочки желудка без патологических изменений составляет 100 %.

При воспалительных изменениях слизистой оболочки — поверхностном или диффузном гастрите различной степени выраженности патогномичными эндомикроскопическими признаками являются значительное расширение внутрисосочковых капиллярных петель, при сохранении регулярной сосочковой структуры слизистой оболочки и отсутствии ядерного полиморфизма (Рис. 3).

Вторым признаком воспалительных изменений является наличие лимфоплазматитарной инфильтрации в строме слизистой оболочки между сосочками. Причем, при нарастании степени воспалительных изменений количество лимфоцитарных и плазматитарных элементов может значительно увеличиваться, а при наличии поверхностных микроэрозий (в отсутствии макроскопически видимых эрозий) сосочки могут вообще не визуализироваться и, при КЛЭ, определяются только скопления лимфоцитов и плазматитов (Рис. 4).

Дифференциальная диагностика различных вариантов гастрита безусловно, может быть отдельной научной проблемой, однако в рамках дифференциальной диагностики истинных диспластических и воспалительных изменений слизистой оболочки данные критерии являются наиболее точными.

Важным является тот факт, что разрушение сосочковой структуры в таких наблюдениях может привести к неверному заключению о низкодифференцированном раке желудка, однако при таком варианте неоплазии обязательно должны присутствовать опухолевые клетки с полиморфными ядрами. В ряде случаев диагностические ошибки

при оценке эндомикроскопических изображений могут наблюдаться при скirrosной форме рака, когда опухолевая инфильтрация распространяется преимущественно в подслизистом слое стенки желудка, а слизистая оболочка, при этом имеет выраженные воспалительные изменения [3]. Соответственно, точность КЛЭ в диагностике воспалительных изменений слизистой оболочки была несколько ниже — 87,4 %.

В аспекте исследования различных вариантов гастрита, необходимо отметить, что КЛЭ позволяет определить обсеменение слизистой оболочки желудка *H.pylori*, который обнаруживается как в слизи на поверхности, так и внутриклеточно. При КЛЭ *H.pylori* визуализируется как ярко-белые овоидной или округлой формы «тельца» (Рис. 5). Степень контаминации *H.pylori* можно оценить по количеству выявленных бактериальных клеток в серии эндомикроскопических изображений [4]

Кишечная метаплазия эпителия слизистой оболочки (Рис. 6,7,8) характеризуется появлением на КЛЭ бокаловидных клеток овоидной формы (Рис. 6-А), содержащих в своем просвете кислые сиаломуцины, с низкой тропностью к флуоресценции, расположенных между эпителиоцитами кишечного типа. При этом, сами кишечные эпителиоциты имеют более светлую цитоплазму, чем клетки эпителия желудка и ядра их расположены более апикально (Рис. 6-Б). Кроме того, некоторые авторы сообщают о возможности визуализации с помощью КЛЭ на апикальном крае кишечных эпителиоцитов щеточной каемки с более темным муцинозным налетом [5].

Наличие бокаловидных клеток между эпителиоцитами — патогномичный признак кишечной метаплазии эпителия слизистой оболочки желудка, точность КЛЭ с использованием данного критерия составила 100 %.

До настоящего времени в мире не опубликовано ни одного исследования относительно оценки степени диспластических изменений эпителия слизистой оболочки желудка с использованием КЛЭ, поэтому ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» мы руководствовались исключительно морфологическими критериями [6].

При выявлении в желудке аденомы (Рис. 11) с умеренной дисплазией эпителия на эндомикроскопическом изображении визуализируются железистые структуры (Рис. 9-А, 10-А), сходные с таковыми, получаемыми при исследовании толстой кишки. Может наблюдаться как овоидная, так и древовидная формы железистых структур, в зависимости от степени аденоматозной гиперплазии. Просветы выводных протоков желез могут быть как узкими, так и широкими. Истинные сосочки покровно-ямочного эпителия при конфокальном сканировании аденомы желудка практически не выявляются. Эпителиоциты и их ядра удлиняются (Рис. 9-Б, 10-Б). С учетом того факта, что в оптический срез попадает железа, а не сосочек, все эпителиоциты ее выстилки находятся в одной плоскости. Ядерно-цитоплазматическое отношение в клетках аденомы желудка с умеренной дисплазией эпителия увеличено, цитоплазму удается визуализировать с трудом (Рис. 9-Б, 10-Б).

**Таблица 2.**  
Эндомикроскопические признаки различных патологических изменений слизистой оболочки желудка

Признак на эндомикроскопическом изображении	Норма	Воспалительные изменения	Гиперплазия	Кишечная метаплазия	Умеренная дисплазия	Тяжелая дисплазия	В/дифф. рак	Н/дифф. рак, перстн/кл. рак
Количество сосочков	не увеличено	не увеличено	увеличено	не увеличено	истинных сосочков мало	-	-	-
Форма сосочков	правильная	правильная	удлиненны,	правильная	древовидные	-	-	-
Упорядоченность сосочков	упорядочены	упорядочены	упорядочены	упорядочены	не упорядочены	-	-	-
Расстояние между сосочками	небольшое	небольшое	отсутствует	небольшое	-	-	-	-
Железистые структуры в поверхностных слоях	-	-	-	-	много	много	много	все железы разрушены
Форма, размер желез и их выводных протоков	-	-	-	-	древовидная	неправильная, древовидная	неправильная	все железы разрушены
Целостность желез	-	-	-	-	не разрушены	не разрушены	часть - разрушена	все железы разрушены
Псевдомногорядность эпителия	-	-	-	-	-	есть	есть	выраженная
Внутрисосочковые капиллярные петли	не расширены	расширены	не расширены	не расширены	-	-	-	-
Полярность расположения эпителиоцитов	не нарушена	не нарушена	не нарушена	не нарушена	не нарушена	фокусы с нарушением	нарушена	хаотичное расположение
Лимфоплазмацитарная инфильтрация	-	значительная	-	-	-	-	-	-
Длина клеток и их ядер	не увеличены	не увеличены	не увеличены	не увеличены	Значительно увеличена	увеличена	увеличена	не оценивается
Форма эпителиоцитов и их ядер	правильная удлинненная	правильная удлинненная	правильная удлинненная	правильная удлинненная	веретенообразная	фокусы с неправильной	неправильная	неправильной формы / перстневидные
Размер ядер эпителиоцитов	не увеличены	не увеличены	не увеличены	не увеличены	незначительно увеличен	незначительно увеличен	увеличен	выраженно увеличен
Полиморфизм ядер	-	-	-	-	-	фокусы	имеется	выраженный
Псевдостратификация ядер	-	-	-	-	-	-	имеется	имеется
Ядерно-цитоплазматическое отношение	не увеличено	не увеличено	незначительно увеличено	не увеличено	увеличено	увеличено	большое	цитоплазма не видна
Бокаловидные клетки	-	-	-	много	-	-	-	-

По мнению Л. И. Аруина с соавт. аденомы желудка без умеренной степени дисплазии эпителия практически не встречаются [1]. Согласно данным Р. Соггеа с соавт. аденомы в желудке развиваются на фоне распространенной кишечной метаплазии [7], однако при конфокальном сканировании самой аденомы бокаловидные клетки не определяются.

Точность КЛЭ в определении умеренной дисплазии эпителия, по нашим данным, сравнительно высока — 86,1%. Большинство диагностических ошибок связано с наличием невыявленных при КЛЭ более поздних этапов неопластической прогрессии.

Тяжелая дисплазия эпителия желудка также возникает в виде фокусов в пределах зоны аденоматозной трансформации слизистой оболочки [7] (Рис. 12, 13, 14). При этом, при сканировании одной и той же опухоли можно выявить как участки с умеренной и тяжелой дисплазией эпителия, так и фокусы высококодифференцированной аденокарциномы [7]. Принципиальным отличием тяжелой степени дисплазии эпителия от умеренной является появление на изображении участков с полиморфными увеличенными ядрами эпителиоцитов, потерявших полярность расположения (Рис. 12-А, 13-А).

Наиболее сложным, как при КЛЭ, так и при обычном гистологическом исследовании, является дифференциальная диагностика тяжелой дисплазии эпителия и высококодифференцированной аденокарциномы. По мнению М. Ruge — до 80% случаев морфологических заключений о тяжелой дисплазии эпителия сомнительны [8]. Патогномичным эндомикроскопическим признаком высококодифференцированной аденокарциномы (Рис. 15, 16, 17) может служить разрушение отдельных желез (Рис. 15-А), при наличии всех критериев, характерных для аденомы с тяжелой степенью дисплазии эпителия. В зонах разрушения желез формируются кластеры плотно лежащих опухолевых клеток со значительно увеличенными ядрами, потерявшими полярность, образующие псевдомногорядность (Рис. 15-Б).

Кроме того, в последовательности «умеренная дисплазия > тяжелая дисплазия >

высокодифференцированная аденокарцинома > низкодифференцированная аденокарцинома» прогрессивно нарастает полиморфизм ядер клеток, их размер и затухание флуоресцентного свечения. Точность эндомикроскопического исследования в определении высококодифференцированной аденокарциномы желудка составила 96,2%.

Эндомикроскопическим признаком низкодифференцированной аденокарциномы (Рис. 18, 19, 20) является полное разрушение регулярной железистой структуры слизистой оболочки, хаотичное расположение опухолевых клеток, значительный их размер (Рис. 18-А, 19-А). Часть ядер имеют столь неправильную форму и увеличены, что визуализируется их мнимое разделение на фрагменты — псевдостратификация (Рис. 18-Б, 19-Б). Ядерно-цитоплазматическое отношение предельно увеличено, цитоплазма при КЛЭ низкодифференцированных опухолей не визуализируется.

Перстневидноклеточный рак желудка (Рис. 21, 22, 23) является одним из вариантов аденокарциномы предельно низкой степени дифференцировки [9, 10]. Описания случаев информативной визуализации при КЛЭ перстневидноклеточного рака единичны, так как чаще всего, такой морфологический вариант опухоли имеет подслизистый характер роста [10]. При выявлении перстневидноклеточного рака на эндомикроскопическом изображении возможно визуализировать полное отсутствие структуры слизистой оболочки желудка и беспорядочно расположенные резко увеличенные ядра опухолевых клеток, формирующих подковообразные структуры (Рис. 21-А, 22-А).

Точность КЛЭ в определении низкодифференцированных форм рака желудка составила, по данным исследования, проведенного в МНИОИ им. П. А. Герцена, 100%

В таблице 2 нами были систематизированы вышеописанные эндомикроскопические признаки нормальной слизистой оболочки, различных патологических состояний, предраковых заболеваний и опухолей желудка разной степени дифференцировки (Табл. 2).

## Возможные перспективы использования конфокальной лазерной эндомикроскопии

В последние два года в мировой литературе появились сообщения о возможности формирования 3D реконструктивных изображений на основании данных КЛЭ. Благодаря возможности изменения глубины конфокального сканирования можно получить оптические срезы ткани с шагом в 3–5 микрон, и, как и при компьютерной томографии, с использованием специализированного программного обеспечения, сформировать 3D-изображение исследуемого фрагмента ткани [11]. В отличие от лучевых методов диагностики, позволяющих формировать 3D картину на органном и тканевом уровне, 3D-конфокальная микроскопия может обеспечить объемное изображение отдельных клеток и клеточных структур. В настоящее время данная перспективная технология используется *ex vivo* в нейропатоморфологии, однако техническая возможность существует и для применения

3D-реконструкций структуры слизистой оболочки *in vivo* в процессе эндоскопического исследования [12].

Еще одним интересным направлением развития КЛЭ могут стать иммунохимические исследования — иммуноэндоскопия. Данная методика основана на присоединении экзогенных флуорофоров к флуоресцентно меченым антителам к различным веществам, накапливающимся в опухолевых клетках в значительном количестве. В частности, М. Goetz с соавт., исследовал возможность визуализации опухолевых клеток при КЛЭ с применением с антител к рецепторам васкулоэндотелиального фактора роста (VEGFR). Хорошо известно, что в клетках большинства эпителиальных опухолей имеет место гиперэкспрессия VEGF. Более того, одним из вариантов таргетной консервативной терапии колоректального рака является применение

моноклональных антител к EGFR (Цетуксимаб), блокирующих EGFR-сигнальный путь и препятствующих росту опухоли. Именно поэтому авторы приняли решение изучить аденокарциному толстой кишки с помощью КЛЭ с введением флуоресцеина натрия, конъюгированного с антителами к EGFR. Было выявлено, что на конфокальном изображении четко визуализируются только ядра опухолевых клеток с большим содержанием

рецепторов VEGF, причем, имеется возможность количественной оценки EGFR-положительных ядер клеток в поле зрения конфокального эндомикроскопа (Рис. 24, 25) [13].

То есть, в процессе эндоскопического исследования с помощью КЛЭ можно не только исследовать гистогенез опухоли, но и в режиме реального времени оценить целесообразность применения таргетной консервативной терапии.

## Заключение

Конфокальная лазерная эндомикроскопия выводит эндоскопическую диагностику на принципиально новый уровень. Эндоскопия в настоящее время перестает быть только методом выявления макроскопических изменений слизистой оболочки и забора биопсийного материала и заключения о подозрении на наличие опухоли. Непосредственно в процессе эндоскопического исследования с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии врач-эндоскопист получает возможность визуализировать гистологическую структуру слизистой оболочки полого органа в исследуемой зоне, оценить наличие и степень диспластических

изменений эпителия, дифференцировку опухоли, определить границы опухолевого поражения.

В ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» разработаны эндомикроскопические критерии различных предраковых заболеваний и эпителиальных опухолей желудка разной степени дифференцировки.

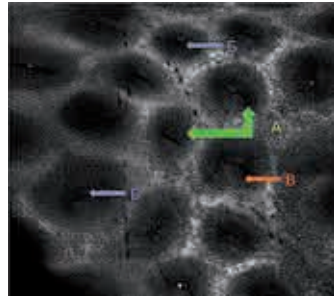
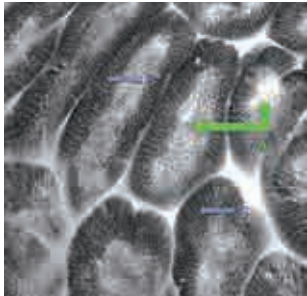
Применение таргетных экзогенных флуорофоров и многоканальной детекции флуоресценции может перевести в ближайшем будущем конфокальную лазерную эндомикроскопию из разряда виртуальной морфологии на уровень эндоскопического *in-vivo* иммуногистохимического исследования.

## Литература

1. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П. Хронический Гастрит, Москва: Амстердам; 1993
2. Zhang J. N., Li Y. Q., Zhao Y. A. et al. Classification of gastric pit patterns by confocal endomicroscopy Gastrointest Endosc. 2008 May;67 (6):843–53
3. Gong S., Ge Z. Z., Xue H. B. In vivo diagnosis of gastric signet-ring cell carcinoma by confocal laser endomicroscopy J Dig Dis. 2014 Jan;15 (1):46–9.
4. Wang P., Ji R., Yu T. et al. Classification of histological severity of Helicobacter pylori-associated gastritis by confocal laser endomicroscopy World J Gastroenterol. 2010 Nov 7;16 (41):5203–10.
5. M. Goetz. Confocal Laser Endomicroscopy: Applications in Clinical and Translational Science — A Comprehensive Review Article International Scholarly Research Network ISRN Pathology Volume 2012, Article ID 387145, 13 pages
6. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исакова В. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника, Москва: Триада-Х; 1998
7. Correa P., Piazuelo M. B. The gastric precancerous cascade J Dig Dis. 2012 Jan;13 (1):2–9
8. Ruge M., Correa P., Dixon M. F. et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification Am J Surg Pathol. 2000 Feb;24 (2):167–76.
9. Solcia E., Fiocca R., Luinetti O. et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of Helicobacter pylori gastritis through different gene involvement Am J Surg Pathol. 1996;20 Suppl 1: S8–22.
10. Kim J. P., Kim S. C., Yang H. K. Prognostic significance of signet ring cell carcinoma of the stomach Surg Oncol. 1994 Aug;3 (4):221–7
11. Kopecky B. J., Duncan J. S., Elliott K. L. et al. Three-dimensional reconstructions from optical sections of thick mouse inner ears using confocal microscopy J Microsc. 2012 Dec;248 (3):292–8.
12. Bisschops R. Technicalities of colonoscopy: endoscopic microscopy — where are we heading? Dig Dis. 2011;29 Suppl 1:46–52.
13. Goetz M., Ziebart A., Foersch S. et al. In vivo molecular imaging of colorectal cancer with confocal endomicroscopy by targeting epidermal growth factor receptor Gastroenterology. 2010 Feb;138 (2):435–46

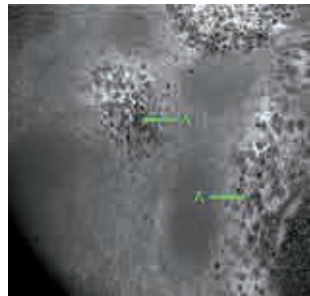
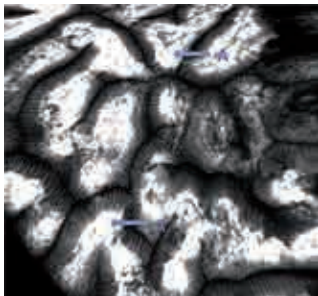
К статье

*Конфокальная лазерная эндомикроскопия.  
Диагностика предраковых состояний и раннего рака желудка (стр. 18–24)*



**Рис. 1.**

КЛЭ. Слизистая оболочка антрального отдела желудка. А — валики слизистой оболочки, Б — эпителиоциты



**Рис. 2.**

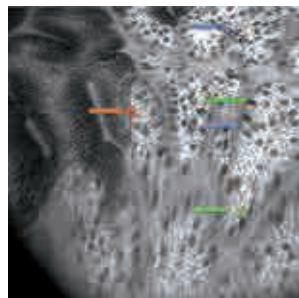
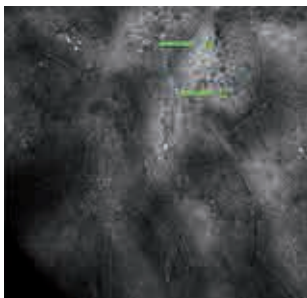
КЛЭ. Слизистая оболочка тела желудка. А — сосочки слизистой оболочки, Б — выводные протоки желез, В — эпителиоциты

**Рис. 3.**

КЛЭ. Воспалительные изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка. А — расширение внутрисосочковых капиллярных петель

**Рис. 4.**

КЛЭ. Острые воспалительные изменения слизистой оболочки желудка. А — лимфоплазматические инфильтраты.

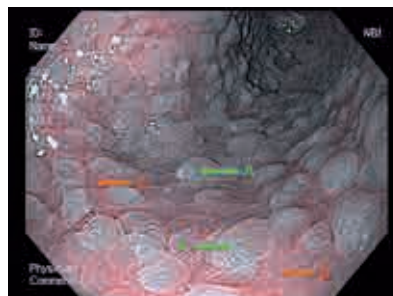
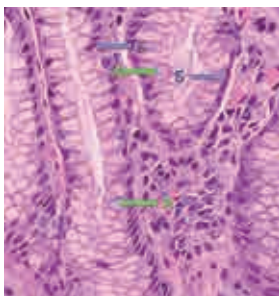


**Рис. 5.**

КЛЭ. *H. pylori*-ассоциированный гастрит. А — *H. pylori* в поверхностных слоях слизистой оболочки

**Рис. 6.**

КЛЭ. Кишечная метаплазия эпителия слизистой оболочки антрального отдела желудка. А — бокаловидные клетки, Б — эпителиоциты кишечного типа, В — желудочные эпителиоциты

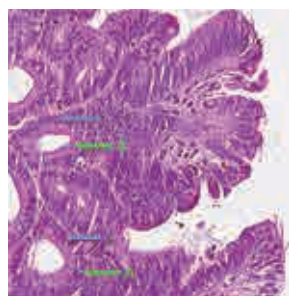


**Рис. 7.**

Микрофото ×20, Г-Э. Кишечная метаплазия эпителия слизистой оболочки антрального отдела желудка. А — бокаловидные клетки, Б — эпителиоциты кишечного типа

**Рис. 8.**

Эндоскопия. Кишечная метаплазия эпителия слизистой оболочки антрального отдела желудка, осмотр в узкоспектральном режиме NBI. А — участки кишечной метаплазии эпителия, В — участки желудочного эпителия



**Рис. 9.**

КЛЭ. Аденома желудка с умеренной дисплазией эпителия. А — железистые структуры в поверхностных слоях слизистой оболочки, Б — эпителий выстилки аденомы

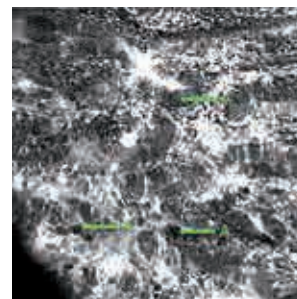
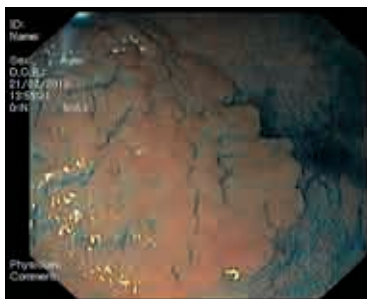
**Рис. 10.**

Микрофото ×10, Г-Э. Аденома желудка с умеренной дисплазией эпителия. А — железистые структуры, Б — эпителий выстилки аденомы



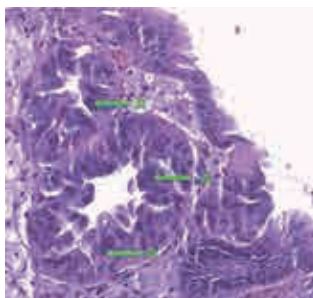
**Рис. 11.**

Эндоскопия. Латерально-распространяющаяся аденома желудка с умеренной дисплазией эпителия, хромогастроскопия с раствором индигокармина



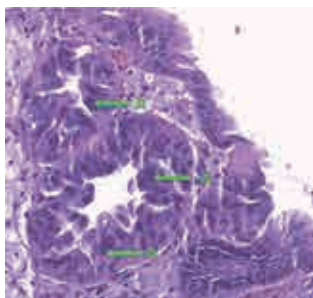
**Рис. 12.**

КЛЭ. Аденома желудка с тяжелой дисплазией эпителия. А — клетки аденомы с полиморфными ядрами



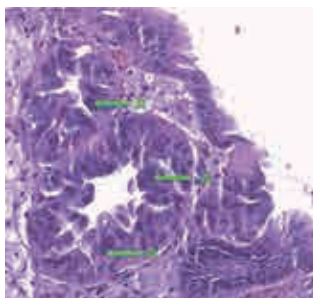
**Рис. 13.**

Микрофото ×20, Г-Э. Аденома желудка с тяжелой дисплазией эпителия. А — клетки аденомы с полиморфными ядрами.



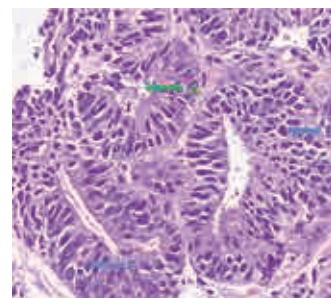
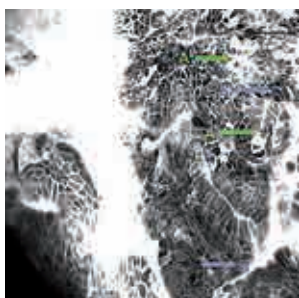
**Рис. 14.**

Эндоскопия. Латерально-распространяющаяся аденома желудка с тяжелой дисплазией эпителия (ранний рак типа ПВ)



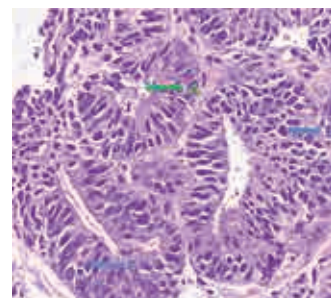
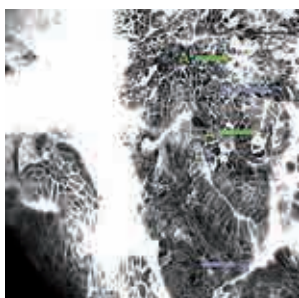
**Рис. 15.**

КЛЭ. Высокодифференцированная аденокарцинома желудка. А — разрушение отдельных желез, Б — наличие полиморфных ядер опухолевых клеток



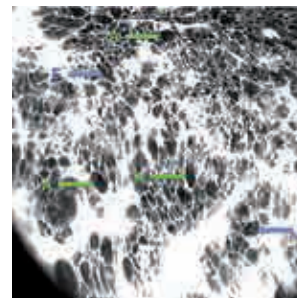
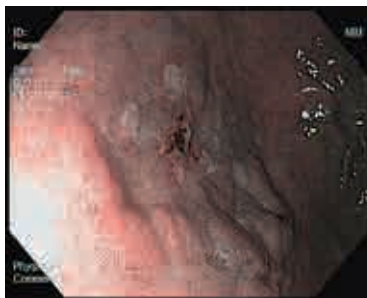
**Рис. 16.**

Микрофото ×20, Г-Э. Высокодифференцированная аденокарцинома желудка. А — разрушение отдельных желез, Б — наличие полиморфных ядер опухолевых клеток с признаками псевдомногорядности



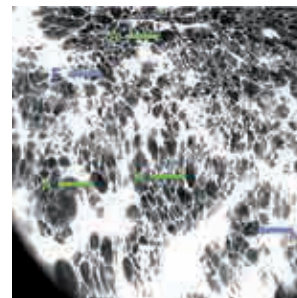
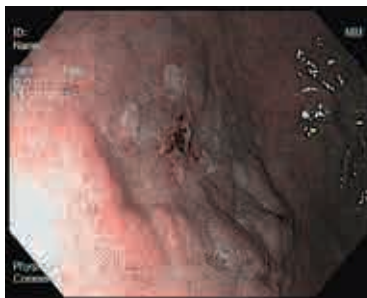
**Рис. 17.**

Эндоскопия. Высокодифференцированная аденокарцинома желудка (ранний рак типа II В+С), осмотр в узкоспектральном режиме NBI



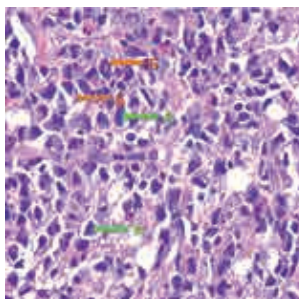
**Рис. 18.**

КЛЭ. Низкодифференцированная аденокарцинома желудка. А — выраженный полиморфизм ядер опухолевых клеток Б — псевдостратификация ядер



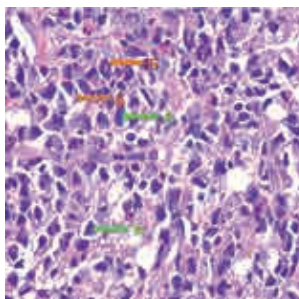
**Рис. 19.**

Микрофото ×20, Г-Э. Низкодифференцированная аденокарцинома желудка. А — выраженный полиморфизм ядер опухолевых клеток Б — псевдостратификация ядер



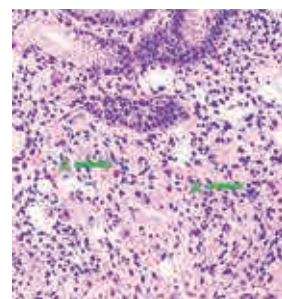
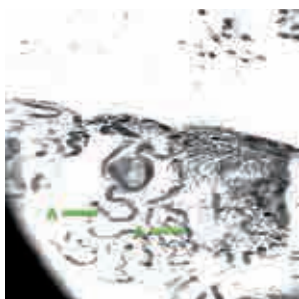
**Рис. 20.**

Эндоскопия. Низкодифференцированная аденокарцинома желудка, осмотр в узкоспектральном режиме NBI



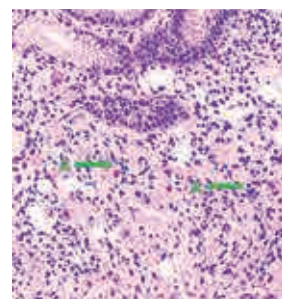
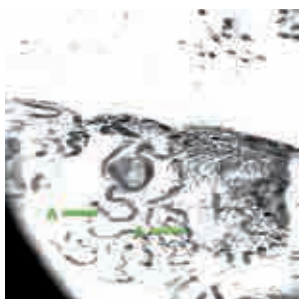
**Рис. 21.**

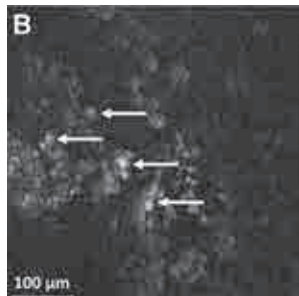
КЛЭ. Перстневидноклеточный рак желудка. А- формирование «уродливых» подковообразных структур из полиморфных ядер опухолевых клеток



**Рис. 22.**

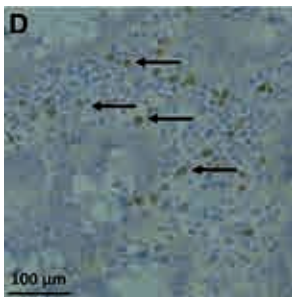
Микрофото ×10, Г-Э. Перстневидноклеточный рак желудка. А- формирование «уродливых» подковообразных структур из полиморфных ядер опухолевых клеток





**Рис. 23.**  
Эндофото. Перстневидноклеточный рак желудка, осмотр  
в узкоспектральном режиме NBI

**Рис. 24.**  
КЛЭ с флуорофором, ассоциированным с антителами к EGFR  
при раке толстой кишки (*M. Goetz с соавт, 2010*)



**Рис. 25.**  
Иммуногистохимическое исследование биоптата слизистой  
оболочки, специфическое свечение EGFR-положительных  
клеток (*M. Goetz с соавт, 2010*)