

АУТОФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА У БОЛЬНЫХ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

**Е.В. Филоненко¹, В.Б. Лощенов², В.Н. Сотников¹, А.А. Разживина¹,
А.И. Перевозников¹, Т.А. Савельева², О.А. Радванская¹, А.А. Соколов¹,
Н.В. Агейкина¹**

*Кафедра эндоскопии РМАПО, г. Москва¹
Институт общей физики РАН, г. Москва²
123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, e-mail: derkul23@yandex.ru¹*

Представлены результаты применения лазерной аутофлюоресцентной спектроскопии (ЛАС) у 76 больных, которая использовалась с целью повышения эффективности диагностической колоноскопии. Зарегистрированы характерные различия в форме спектров, в интенсивности аутофлюоресценции и флюоресцентной контрастности в группах больных с доброкачественными новообразованиями различной морфологической структуры, при наличии очагов дисплазии и малигнизации полипов толстой кишки.

Ключевые слова: полипы толстой кишки, аутофлюоресцентная диагностика, колоноскопия.

AUTOFLUORESCENT DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH EPITHELIAL COLON LESIONS

*E.V. Filonenko¹, V.B. Loschenov², V.N. Sotnikov¹, A.A. Razzhivina¹,
A.I. Perevoznikov¹, T.A. Savelyeva², O.A. Radvanskaya¹, A.A. Sokolov¹, N.V. Ageikina¹
Endoscopy Chair, Russian Medical Academy for Postgraduate Training, Moscow¹
Institute of General Physics, RAS, Moscow²
2/1 BARRIKADNAYA STREET, 123995-MOSCOW; e-mail: derkul23@yandex.ru¹*

Laser autofluorescent spectroscopy was applied in 76 patients to improve the efficacy of diagnostic colonoscopy. Distinctive differences in the shape of spectra, intensity of autofluorescence and fluorescent contrast were registered in patients with benign tumors of different morphological structure, with dysplasia and malignant transformation of colon polyps.

Key words: colon polyps, autofluorescent diagnostics, colonoscopy.

За последние годы частота колоректального рака существенно возросла [1]. Ежегодно в мире регистрируется 500–600 тыс. новых случаев возникновения заболевания [2]. В России за последние 5 лет колоректальный рак переместился с шестого на четвертое место, уступая лишь раку лёгкого, желудка и молочной железы [3].

Заболеваниями, предрасполагающими к возникновению колоректального рака, считаются аденоматозные полипы и полипоз ободочной кишки [4]. Поэтому выявление, изучение и лечение облигатных предраковых новообразований представляется действенной мерой снижения заболеваемости и смертности от рака прямой и толстой кишки [5]. В клинической картине новообразований толстой кишки нет специфических признаков, визуальная оценка образований не всегда достоверно отражает суть патологического процесса, а результаты морфологического исследования при щипцовой биопсии лишь в

30–40 % случаев позволяют верифицировать диагноз [6].

Таким образом, актуален поиск новых методов, позволяющих уточнить диагноз при проведении стандартной колоноскопии, перед выполнением морфологического исследования. Наиболее современным и перспективным направлением является комплексное использование колоноскопии и лазерной аутофлюоресцентной спектроскопии, как метода уточняющей диагностики при эпителиальных новообразованиях толстой кишки. Достоинство аутофлюоресцентной диагностики – возможность неинвазивного получения в реальном времени (in vivo) информации о патологии в той точке поверхности слизистой оболочки, где производится измерение спектров, и прицельного взятия материала на морфологическое исследование методом щипцовой биопсии. По данным различных авторов, метод показал

свою эффективность при дифференциальной диагностике опухолей пищевода, желудка, щитовидной железы, легких [7–13].

Материалы и методы

Для изучения диагностических возможностей метода лазерной аутофлюоресцентной спектроскопии у пациентов с эпителиальными новообразованиями толстой кишки на кафедре эндоскопии РМАПО больницы им. С.П. Боткина за период с 2008 по 2010 г. было обследовано 76 пациентов (122 новообразования). Обследованных мужчин было 24 (31,6 %), женщин – 52 (68,4 %). Большинство пациентов относилось к возрастной группе 50–59 лет (65 %).

Из 122 выявленных новообразований – 118 (96,5 %) локализовались в левых отделах толстой кишки (прямая и сигмовидная), 4 (3,5 %) – в правых отделах толстой кишки. В процессе исследования были выделены группы пациентов по количеству полипов в толстой кишке. Единичные новообразования диагностированы в 39,3 %, множественные – в 60,7 % наблюдений. По размерам новообразования распределились следующим образом: мельчайшие диагностированы в 8,6 %, мелкие – в 48,3 %, средние – в 29,3 %, крупные – в 13,8 % случаев. По анатомическому типу: на широком основании было 34,4 % новообразований, на короткой ножке – 34,4 %, на длинной ножке – 19,7 %, на узком основании – 8,2 %, плоскорастущие аденомы – 3,3 %. Всем пациентам проводили предварительную и окончательную морфологическую оценку выявленных новообразований, которой предшествовал сеанс эндоскопической лазерной аутофлюоресцентной диагностики. Аденомы в различных клинико-морфологических вариантах выявлены в 44,3 % наблюдений, гиперпластические полипы – в 31,1 %, аденомы с различной степенью дисплазии – в 13,1 %, малигнизированные аденомы – в 11,5 %.

Исследование аутофлюоресценции (АФ) проводилось с использованием портативного многоканального лазерного спектрального анализатора последнего поколения ЛЭСА-01-БИОСПЕК (Россия) (длина волны возбуждения флюоресценции – 632,8 нм, регистрация АФ в диапазоне 635–800 нм). При оценке спектров аутофлюоресценции определяли форму спек-

тра, смещение максимума флюоресценции, появление дополнительных максимумов и пиков флюоресценции, проводили сравнение формы спектров, полученных из различных новообразований и нормальной слизистой, сравнение максимумов флюоресценции и отклонения пиков флюоресценции от нормы. Кроме этого, определяли интенсивность АФ по специальной математической программе, как соотношение площади пика АФ в диапазоне 703–740 нм к площади лазерного пика в диапазоне 625–640 нм. Также рассчитывали флюоресцентную контрастность как соотношение интенсивности АФ новообразования толстой кишки к интенсивности АФ нормальной слизистой оболочки толстой кишки того же пациента.

Первым этапом производили последовательный осмотр всех отделов толстой кишки, с помощью видеоколоноскопа CF-N180AL/I фирмы Olympus (EVIS EXERA II СЕРИЯ 180). Далее выполняли аутофлюоресцентную спектроскопию, используя ЛЭСА-01-БИОСПЕК, для чего по биопсийному каналу колоноскопа проводили волоконно-оптический катетер, диаметром 1,8 мм. Исследование проводили под визуальным контролем. Первоначально производили измерения интенсивности АФ нормальной слизистой оболочки толстой кишки, при выключенном эндоскопическом источнике белого света (для исключения влияния света эндоскопического источника на аутофлюоресценцию). Вторым этапом производили измерение интенсивности АФ новообразования при мягком контакте катетера с последним, под прямым углом, при выключенном эндоскопическом источнике белого света. В зависимости от размеров образования снимали от 5 до 30 спектров у каждого больного. Всего проведен анализ 1805 спектров АФ нормальной слизистой оболочки и патологических новообразований толстой кишки.

Учитывая окончательный морфологический диагноз, были проанализированы результаты аутофлюоресцентной диагностики в 5 группах. Аутофлюоресценция нормальной слизистой оболочки толстой кишки изучена у всех 76 больных; АФ гиперпластических полипов – у 12 больных (38 полипов); АФ доброкачественных аденом – у 38 (54); АФ аденом с дисплазией I–III степени – у 12 (16); АФ малигнизированных аденом – у 14 (14).

Результаты исследования

Анализ результатов аутофлюоресцентной диагностики показал, что во всех 5 группах регистрировался повышенный уровень АФ в диапазоне 645–800 нм. При этом для каждой группы в зависимости от морфологического диагноза были зарегистрированы характерные отличия. Так, спектры с неизменной слизистой оболочкой толстой кишки характеризовались наличием участка повышенной флюоресценции в диапазоне от 660 до 740 нм с равномерным спадом интенсивности флюоресценции к длинноволновой области с незначительными колебаниями (рис. 1).

Изучение аутофлюоресценции гиперпластических полипов продемонстрировало, что форма спектров АФ гиперпластических полипов соответствует форме спектров аутофлюоресценции нормальной слизистой оболочки толстой кишки. Однако в отличие от нормальной слизистой оболочки интенсивность АФ ткани полипов была выше (рис. 2).

В результате аутофлюоресцентной спектроскопии при доброкачественных аденомах (тубулярные, тубуло-ворсинчатые и ворсинчатые) внутри «основного» диапазона аутофлюоресценции (на 645–800 нм) выявлено наличие плато в диапазоне 660–720 нм, что явилось характерным отличием спектров доброкачественных эпителиальных образований. Таким образом, ворсинчатую аденому можно дифференцировать по характерной форме спектра АФ – плато (рис. 3).

Для новообразований с дисплазией различной степени тяжести было характерно, что спектры аутофлюоресценции имеют более резкое возрастание в диапазоне 645–680 нм с плавным спадом интенсивности флюоресценции в длинноволновой области, а также появление различной степени выраженности пика на 710 нм. При этом пик на 710 нм был менее выражен при аденомах с дисплазией I–II степени и более выраженным при аденомах с дисплазией III степени (рис. 4). Спектры АФ при малигнизированных аденомах толстой кишки имели характерную форму с наличием выраженного пика на 710 нм, при этом в 75 % наблюдений пик на 710 нм являлся глобальным максимумом (рис. 5).

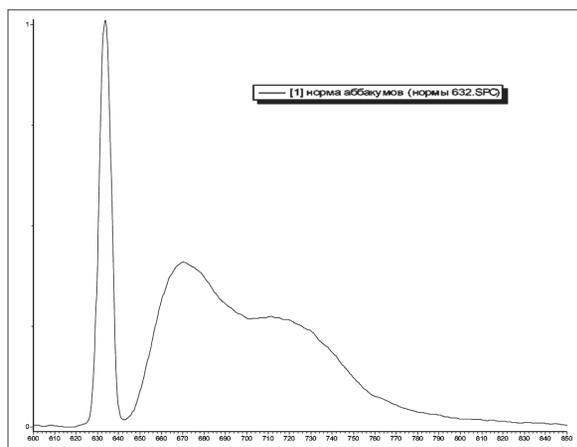


Рис. 1. Характерный спектр аутофлюоресценции слизистой оболочки толстой кишки. Примечание: интенсивность аутофлюоресценции по оси ординат (усл. ед.), длина волны по оси абсцисс (нм)

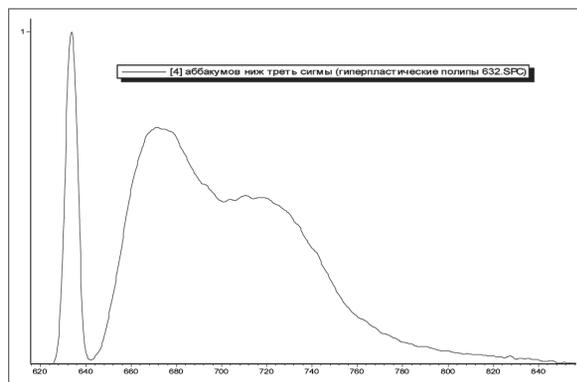


Рис. 2. Характерный спектр аутофлюоресценции гиперпластических полипов. Примечание: интенсивность аутофлюоресценции по оси ординат (усл. ед.), длина волны по оси абсцисс (нм)

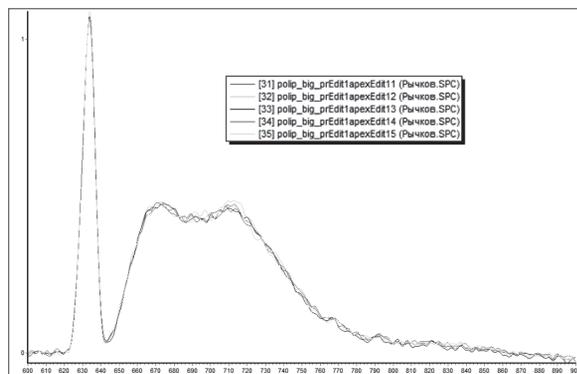


Рис. 3. Характерный спектр аутофлюоресценции доброкачественных аденом.

Примечание: интенсивность аутофлюоресценции по оси ординат (усл. ед.), длина волны по оси абсцисс (нм)

Таким образом, при анализе спектров аутофлуоресценции было отмечено, что регистрируются различия в форме спектров, характерные для новообразований различной морфологической структуры, кроме этого, зафиксировано появление характерного пика на 710 нм при наличии очагов дисплазии и малигнизации аденом толстой кишки. В связи с этим для дифференциальной диагностики доброкачественных аденом и аденом с дисплазией и очагами малигнизации представляется обоснованным

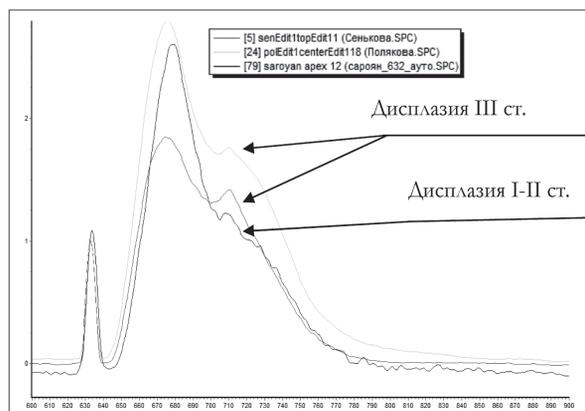


Рис. 4. Характерный спектр аутофлуоресценции аденом с дисплазией I–III степени. Примечание: интенсивность аутофлуоресценции по оси ординат (усл. ед.), длина волны по оси абсцисс (нм)

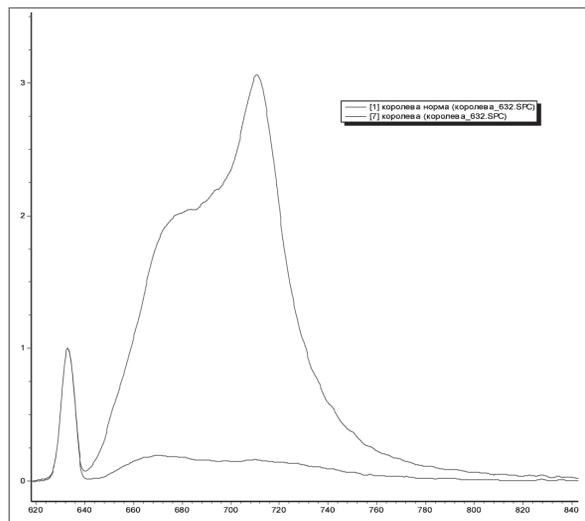


Рис. 5. Характерный спектр аутофлуоресценции малигнизированных аденом толстой кишки. Примечание: интенсивность аутофлуоресценции по оси ординат (усл. ед.), длина волны по оси абсцисс (нм)

и целесообразным проводить количественный анализ АФ путем расчета диагностического параметра с учетом пика аутофлуоресценции на 710 нм.

Результаты вычисления диагностического параметра показали, что интенсивность аутофлуоресценции при гиперпластических полипах толстой кишки регистрировалась в диапазоне от 1,6 до 14,9 усл. ед. (в среднем $-4,2 \pm 4,5$ усл. ед.), при доброкачественных аденомах – от 0,5 до 30,0 усл. ед. (в среднем $-5,6 \pm 7,1$ усл. ед.), при аденомах с дисплазией I–III ст. – от 2,5 до 21,3 усл. ед. (в среднем $-9,2 \pm 7,2$ усл. ед.), при малигнизированных аденомах – от 4,6 до 23,4 усл. ед. (в среднем $-15,8 \pm 8,5$ усл. ед.). Флуоресцентная контрастность новообразование/ нормальная слизистая оболочка варьировала при полипах от 1,56 до 16,51 (в среднем $-4,66 \pm 5,06$), при доброкачественных аденомах – от 1,43 до 16,76 (в среднем $-5,28 \pm 5,74$), при аденомах с дисплазией I–III ст. – от 3,48 до 18,18 (в среднем $-10,7 \pm 6,08$), при малигнизированных аденомах – от 4,58 до 21,66 (в среднем $-12,73 \pm 9,41$). Проведенный однофакторный дисперсионный анализ выявил статистически значимые различия между группой доброкачественных новообразований (полипы и аденомы) и группой аденом с дисплазией и малигнизацией с уровнем значимости 2 % и 10 % по интенсивности аутофлуоресценции и флуоресцентной контрастности соответственно.

Заключение

Опыт применения лазерной аутофлуоресцентной спектроскопии при эндоскопическом исследовании толстой кишки показал, что мы имеем возможность дифференцировать гиперпластические полипы, доброкачественные аденомы, аденомы с дисплазией I–III степени и малигнизированные аденомы по форме спектров, по интенсивности аутофлуоресценции и флуоресцентной контрастности. Таким образом, локальная аутофлуоресцентная спектроскопия является простым, безопасным и информативным методом дифференциальной диагностики новообразований толстой кишки, которая может использоваться при проведении стандартной колоноскопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартынюк В.В. // Практическая онкология. 2000. № 1. С. 3–9.
2. Воробьев Г.И., Царьков П.В. // М.: МНПИ, 2001. 90 с.
3. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Дарьялова С.Л. и др. // Актуальные проблемы колопроктологии. М., 2005. Ч. 2. С. 4–19.
4. Яццкий Н.А., Седов В.М., Васильев С.В. // М.: Медпресс-информ, 2004. С. 36–37.
5. Ривкин В.Л., Кирьянов И.В. // Учебно-методическое пособие. М.: Медпрактика, 2005. С. 4–5.
6. Веселов В.В., Власов С.Б., Кузнецов А.Н., и др. // Клиническая эндоскопия. 2005. № 2. С. 6–10.
7. Кузин М.И., Успенский Л.В., Аблицов Ю.А. и др. // Материалы докладов 4-й республиканской школы-семинара:

Лазерная биология и медицина. Новые применения. Тарту; Лохусалу, 1991. С. 99–106.

8. Кузин М.И., Кузин Н.М., Шкроб О.С. и др. // Хирургия. 1995. № 5. С. 35–37.

9. Andersson-Engels S., Klinteberg C., Svanberg K., Svanberg S. // Phys. Med. Biol. 1997. Vol. 42, № 5. P. 815–824.

10. Alfano R.R., Das B.B., Cleary J. et al. // Bull. NY Acad. Med. 1991. Vol. 67, № 2. P. 143–150.

11. Anidjar M., Ettore D., Cussenot O. et al. // J. Urol. 1996. Vol. 156, № 5. P. 1590–1596.

12. Bohorfoush A.G. // Endoscopy. 1996. Vol. 28, № 4. P. 372–380.

13. Chwirot B., Jedrzejczyk W., Chwirot S. et al. // Pol. Merkuriusz. Lek. 1996. Vol. 5, № 11. P. 355–358.

Поступила 16.06.10