

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»

На правах рукописи

Рубцов Владимир Спартакович

Раннее выявление и эндоскопическое удаление колоректальных полипов
в амбулаторно-поликлинических условиях

14.01.17 – хирургия

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Чалык Ю.В.

Саратов – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Гваяковые и иммунохимические тесты на скрытую фекальную кровь в скрининге колоректальных новообразований	9
1.2. Применение высокоэнергетического лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона в эндоскопической хирургии желудочно-кишечного тракта	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Апробация селективной чувствительности иммунохимического экспресс-теста на скрытую фекальную кровь в скрининге колоректальных новообразований	37
2.2. Исследования по биофотонике	45
2.3. Изучение особенностей дистанционного и контактного воздействия высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм на ткани толстой кишки	55
2.4. Оценка эффективности применения высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм для эндоскопической фотоабляции ректальных полипов плоского типа	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	64
3.1. Селективная чувствительность иммунохимического экспресс-теста на скрытую фекальную кровь в скрининге колоректальных новообразований.....	64
3.2. Результаты исследований по биофотонике	73
3.3. Особенности воздействия высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм на стенку и плоские полипы толстой кишки	107
3.4. Клиническая оценка эндоскопической лазерной фотоабляции плоских ректальных полипов излучением с $\lambda=970$ нм	115

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	118
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125

ВВЕДЕНИЕ

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 чувствительно-

сти, показатель которой колеблется в пределах от 20-33% (Naug U. и соавт., 2011) до 82-94% (Hviding K. 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 (Кириянов 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 фотоабляции излучением с $\lambda=970$ нм позволяет оптимизировать радикальное удаление небольших 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гваяковые и иммунохимические тесты на скрытую фекальную кровь в скрининге колоректальных новообразований

В России признано целесообразным проводить скрининг рака легкого, молочной железы, желудка, толстой кишки и шейки матки, так как заболеваемость и смертность от этих видов рака остается высокой [41]. Данные трёх рандомизированных контролируемых исследований, в которых установлено достоверное снижение смертности при скрининге больных колоректальным раком (КРР) на 15—30%, подтверждают актуальность проведения скрининговых мероприятий [33, 154, 156]. Тем не менее мероприятия по раннему выявлению колоректальных новообразований пока не получили в нашей стране должного распространения и за последние два десятилетия не достигнуто положительных результатов в снижении заболеваемости и смертности от рака толстой кишки [10, 33]. Достоверно чаще стали заболевать лица молодого возраста [29].

Цель скрининга в широком смысле слова – осуществить первичный отбор лиц с подозрением на заболевание для проведения им углубленного обследования [34]. Английское screening означает «просеивание», т. е. пропускание крупных контингентов населения через «сито» скринингового метода для выявления относительно небольшой группы повышенного риска, нуждающейся в дополнительном обследовании методом, разрешающие способности которого позволяют диагностировать скринируемую патологию на ранних стадиях развития.

Основную цель скрининга в онкопроктологии определяют как раннее активное выявление бессимптомного рака для его эффективного лечения [33, 118]. Скрининговый метод по своей сути должен быть информативным, недорогим, простым, безопасным и массовым [22]. В той или иной степени, этим требованиям соответствует анализ на скрытую фекальную кровь. Общепри-

знанным методом уточняющей диагностики полипов и рака толстой кишки является колоноскопия с биопсией [9, 61, 75, 78, 148, 160].

Обнаружение фекальной экскреции гема в качестве метода скрининга обусловлено склонностью колоректальных раковых опухолей и аденоматозных полипов к микрокровотечению. Основным фактором, нарушающим согласованность с пациентом, является необходимость соблюдения определённых диетических ограничений в период тестирования. Для обеспечения должной чувствительности тестирование следует выполнять многократно с взятием проб из различных участков кала по причине интермиттирующего характера микрокровотечений из колоректальных полипов и опухолей [118].

Диагностическая эффективность гваяковых тестов (ГТ), основанных на наличии у гема псевдопероксидазной активности, доказана с помощью рандомизированных контролируемых исследований [106, 152, 153, 168, 180]. Гваяковая смола меняет свой цвет в присутствии пероксидазы гема, однако это свойство смолы приводит к тому, что она вступает также в реакцию с пероксидазами овощей, фруктов и красного мяса, обуславливая ложноположительный результат тестирования. К ложноотрицательному результату может привести высокое содержание витамина С в принимаемой пище. Вследствие этого при тестировании необходимо соблюдать соответствующую диету [52, 53, 163].

Три рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), проведённые в США, Англии и Дании, показали, что скрининговое тестирование с помощью гваякового теста Hemoccult, проводимое регулярно с интервалом 1-2 года, приводит к существенному снижению смертности от КРР [152, 153, 167]. Одно из исследований демонстрировало в дальнейшем снижение заболеваемости [180]. В обзор Cochrane, выполненный Hewitson P. и соавт. в 2007 г. [164], включены материалы этих трёх рандомизированных исследований, а также неопубликованные данные аналогичного исследования в Швеции, свидетельствующие о снижении смертности от КРР в целом на 16% или 25% в зависимости от соблюдения всех требований по скринингу с применением теста Hemoccult.

Исследование Faivre J. и соавт. (2004) [155], в котором для оценки эффективности применения теста Hemoccult у мужчин и женщин в возрасте 45-74 лет были рандомизированы географические зоны вместо населения, также показало в результате снижение смертности от колоректального рака в целом на 16%. Снижение смертности на 33% отмечено в группе, где полностью соблюдались все рекомендации по скринингу.

Таким образом, несмотря на то, что кровотечения не все колоректальные новообразования и что ГТ неспецифичны в отношении гемоглобина человека, применение теста Hemoccult продемонстрировало устойчивое снижение смертности от колоректального рака среди населения 45-80 лет при проведении скринингового тестирования с интервалом 1-2 года. Несколько обсервационных исследований показали схожие результаты [118].

Идея применения иммунохимического метода для определения скрытой фекальной крови (СФК) была предложена ещё в 1970-х гг. [51] с последующей коммерциализацией технологии в 1980-х гг. Фекальные иммунохимические тесты (ФИТ) обладают несколькими технологическими преимуществами в сравнении с ГТ. В иммунохимических тестах используются моно- или поликлональные антитела для обнаружения белка глобина, входящего в состав гемоглобина крови человека [80]. Поэтому ФИТ намного специфичнее к человеческому гемоглобину, чем ГТ, реагирующие как на пероксидазу крови, так и на пероксидазу, источником которой являются такие продукты питания, как красное мясо, овощи семейства крестоцветных и некоторые фрукты [143].

ФИТ в отличие от ГТ не дают ложноотрицательных результатов в присутствии высокого содержания в пище витамина С, блокирующего пероксидазную реакцию. В связи с расщеплением белка глобина пищеварительными ферментами в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ФИТ также более специфичны для диагностики кровотечения из дистальных отделов ЖКТ, а соответственно и для обнаружения колоректальных новообразований [86].

Несмотря на прямую отрицательную зависимость от деградации биомаркера (фактор времени с момента взятия образца кала и температура, в которой содержится пробирка с фекальной взвесью), количественный ФИТ может быть автоматизирован, что повышает контроль качества и существенно снижает стоимость обследования на СФК. Более того, при практически равной специфичности, ФИТ показывают более высокую чувствительность, чем ГТ при обнаружении раннего колоректального рака и развитых аденом (advanced adenomas), отличающихся незначительной кровоточивостью [166].

Поскольку ФИТ не реагируют на гемоглобин нечеловеческого происхождения или на обладающую пероксидазной активностью пищу, они не требуют соблюдения каких-либо диетических ограничений. Наконец, взятие проб кала для иммунохимического анализа менее обременительно, чем для гваяковых тестов, что делает их более приемлемыми для пациента [163].

На основании того, что ФИТ реагируют на гемоглобин человека, источник которого локализуется в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта, т. е. преимущественно в толстой кишке, от них ожидают более существенных результатов в скрининге КРР по сравнению с ГТ [49, 118].

В 1986 г. в Японии был введен скрининг с помощью однодневного иммунохимического теста гемагглютинации (Immudia-Hem Sp или HemSelect; Fujirebio, Токуо, Япония), оценка которого проведена методом случай-контроль. Результаты исследований показали снижение смертности от колоректального рака до 80% [44, 161]. В Японии 6 млн. человек, составляющих 17% избирателей, были подвергнуты скринингу методом иммунохимического тестирования на СФК [161]. Положительная реакция на скрытую фекальную кровь отмечена в 7,1% ($n = 430\ 000$). 17% пациентов с положительной реакцией были в последующем обследованы с помощью колоноскопии, гибкой сигмоидоскопии или ирригоскопии. Показатель выявления колоректального рака составил 1,6 : 1000 населения. При этом у 69% рак был на стадии А, а у 14% – на стадии В по классификации Dukes, что предполагало высокую эффективность программы по обнаружению раннего колоректального рака. У контингента численностью

> 40 тыс. мужчин и женщин (Япония) смертность от колоректального рака снижалась на 72%, а заболеваемость уменьшилась на 59% у лиц, прошедших скрининг методом иммунохимического тестирования, по сравнению с контрольной группой, где скрининг не проводился [67]. В других странах, таких как Корея, Китай, Израиль, Австралия и Италия, где проводилась оценка иммунохимических тестов, пришли к общему заключению, что эти тесты работают более результативно, чем гваяковые [45, 47, 50, 110, 121, 133, 168, 181].

Naкаjima M. и соавт., 2003 [147] провели исследование случай-контроль в регионах, где скрининг колоректального рака методом иммунохимического анализа на скрытую фекальную кровь проводится ежегодно, начиная с возраста 40 лет. Коэффициенты риска развития запущенного рака вычислялись с помощью кондиционного регрессивного логистического анализа (conditional logistic regression analyses). У тех, кто участвовал в скрининге до постановки диагноза, по сравнению с теми, кто не участвовал в скрининговых мероприятиях, значение коэффициента было 0,54 (95% доверительный интервал: 0.29–0.99). Значения коэффициентов были ниже для прямой кишки по сравнению с ободочной (0.32–0.73 и 0.84–1.18 для прямой и ободочной кишок соответственно). Для скринируемых в течение последних 3 лет коэффициент риска развития запущенного рака в прямой кишке был 0,32 (95% доверительный интервал: 0.12–0.84). Таким образом, программа скрининга на основе иммунохимического тестирования на СФК может быть эффективной для предупреждения запущенных случаев колоректального рака.

Как показало обширное обсервационное исследование, проведённое в 2008 г. Levin B. и соавт. [163], ежегодный скрининг КРР иммунохимическим методом является приемлемым у бессимптомных пациентов средней группы риска (≥ 50 лет). В случае положительной реакции на СФК пациенту следует выполнить колоноскопию с целью ранней уточняющей диагностики полипов и рака толстой кишки. Взрослое население должно быть хорошо информировано, что ежегодное проведение скрининговых мероприятий (ФИТ в сочетании профилактической колоноскопией) необходимо для достижения наилучших ре-

зультатов по ранней диагностике, снижению заболеваемости и смертности от КРР. К подобному выводу в 2009 г. пришли румынские авторы Tărași I. и соавт. [165], которые выполнили рандомизированное исследование, доказавшее высокую диагностическую эффективность колоноскопии у пациентов с положительным гваяковым тестом (Hemoccult Sensa).

При сравнительном исследовании гваякового теста Hemoccult и иммунохимического фекального теста Insure, проведённом Smith A. и соавт., 2006 [72], отмечена более высокая чувствительность последнего в отношении рака и крупных аденом толстой кишки. В случае иммунохимического теста небольшие пробы кала вначале берутся специальной щёткой-шпателем в пластиковую пробирку с буферным раствором, где впоследствии образуется фекальная взвесь, которая может храниться в холодильнике до 3-5 дней. Затем в условиях клиничко-диагностической лаборатории фекальная взвесь капельно (как правило, 2 капли) наносится на реагентную зону специальной тест-кассеты. При гваяковых тестах мазки кала наносятся сразу непосредственно на реагентную зону. При сравнении иммунохимического теста Insure с гваяковыми тестами Hemoccult Sensa и FlexSure более высокий рейтинг завоевал Insure, возможно благодаря простоте техники взятия проб кала и отсутствию необходимости в диетических ограничениях [48]. Другое исследование теста Insure показало, что возможно скорректировать его чувствительность в сторону увеличения, но за счёт снижения специфичности [46].

Количественные фекальные иммунохимические тесты обладают преимуществом градуировки положительной реакции на скрытую фекальную кровь, что позволяет вносить соответствующие коррективы в программу скрининга в соответствии с конкретными количественными показателями. Применяя данный иммунохимический тест у пациентов, которым планировалось проведение колоноскопии, Levi и соавт., 2007 [47] показали преимущества количественного теста при обоснованном ограничении положительной реакции. Исследователи изменяли показатель уровня гемоглобина, необходимый для положительной реакции теста, от 50 нг/мл до 150 нг/мл, используя три фекальных образца и

рассчитанную для различных уровней чувствительность и специфичность. Увеличение средних значений уровня фекального гемоглобина соответствовало последовательности нормальная слизистая – аденома – рак. Уровень фекального гемоглобина при большинстве некрупных аденом был менее 75 нг/мл.

В шотландской программе скрининга заболеваний кишечника был принят двухэтапный подход, означающий использование ФИТ у пациентов с положительным ГТ с целью сокращения количества колоноскопий и окончательной стоимости скрининга [85]. Мультиэтническая Специальная Комиссия по Колоректальному Раку (The Multisociety Task Force on Colorectal Cancer) рекомендует ежегодное проведение скрининга с использованием ГТ на фоне диетических ограничений или ФИТ без соблюдения диеты [65]. Американское противораковое общество (American Cancer Society) предлагает подобные рекомендации, но придерживается мнения, что ФИТ, по всей видимости, более приемлемы для пациентов, чем ГТ [163]. Имеющиеся данные указывают на то, что иммунохимические тесты лучше гваяковых, хотя и отличаются от последних более высокой стоимостью.

В 2008 г. по запросу Американского Специального Комитета по Профилактике (U. S. Preventive Services Task Force) Zauber A. G. и соавт. [84] провели аналитическое исследование для принятия решения по обновлению рекомендаций по скринингу КРР. Использованы две модели микросимулятора MISCAN (MISimulation Screening Analysis) и SimCRC (Simulation Model of Colorectal Cancer), предоставленные Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Виртуальные скрининговые мероприятия (тестирование на СФК, гибкая сигмоидоскопия или колоноскопия) начинались с возраста 40, 50, или 60 лет и прекращались в возрасте 75 или 85 лет. Интервалы между скрининговыми исследованиями для фекальных тестов на скрытую кровь составили 1, 2 или 3 года, для гибкой сигмоидоскопии или колоноскопии – 5, 10 или 20 лет. Наиболее чувствительные результаты получены для скрининга, начинающегося в возрасте 40 лет. Итоговые данные моделирования свидетельствовали о том, что проведение скрининга КРР наиболее целесообразно в возрасте от 50 до 75 лет с

применением следующих методов: колоноскопия каждые 10 лет, ежегодное тестирование на СФК или гибкая сигмоидоскопия один раз в 5 лет в сочетании с тестированием на СФК в промежуточном периоде.

Rex D. K. и соавт., 2009 [53] в рамках руководящих принципов Американской Коллегии Гастроэнтерологов на 2008 г. придерживаются мнения, что предпочтительной стратегией для скрининга колоректального рака остаётся профилактическая колоноскопия один раз в 10 лет, начиная с возраста 50 лет. Признётся также, что массовое проведение колоноскопии недоступно для каждого клинического учреждения из-за известных экономических ограничений. Очевидным остаётся и тот факт, что далеко не все люди испытывают желание быть подвергнутыми колоноскопии с целью скрининга. В этих случаях для раннего выявления колоректального рака пациентам необходимо предложить альтернативные виды превентивного обследования (гибкую сигмоидоскопию каждые 5-10 лет или виртуальную колоноскопию каждые 5 лет) или иммунохимическое тестирование на СФК.

В 2007 г. в Новой Зеландии в рамках программы оценки технологий в здравоохранении (New Zealand Health Technology Assessment program) изучены клиническая и экономическая эффективность скрининга КРР. Проанализированы шесть обсервационных и одно РКИ по оценке ФИТ, а также оценены шесть типов фекальных иммунохимических тестов. В большинстве исследований ФИТ уступали по диагностической достоверности гваяковым тестам. В единственном исследовании один ФИТ HemeSelect показал такую же или более высокую диагностическую точность как гваяковые тесты Hemoccult II и Hemoccult SENSEA. Эксперты по оценке технологий в области здравоохранения пришли к заключению, что пока имеются слабые доказательства в пользу более высокой клинической эффективности ФИТ по сравнению с ГТ, в основном из-за недостатка высококачественных исследований [79].

В 2008 г. Норвежский Центр Знаний по Здравоохранению (Norwegian Knowledge Centre for Health Services) выполнил систематический обзор методов скрининга КРР. Hviding K. И соавт., 2008 [64] обнаружили два систематических

обзора и одно руководящее указание относительно диагностической достоверности ФИТ. По данным этих трёх работ чувствительность ФИТ колебалась от 82% до 94%, а специфичность составила 87%. Авторы не смогли сделать какого-либо однозначного заключения о диагностической достоверности ФИТ в сравнении с ГТ.

Другой систематический обзор, опубликованный в 2008 г. Whitlock E.P. и соавт. [167], включал девять когортных исследований, оценивающих ФИТ, включая NemeSelect и FlexSure. Авторы пришли к заключению, что ФИТ обладают более высокой чувствительностью и схожей специфичностью по сравнению с Hemocult II и могут составлять рациональную альтернативу гваяковым тестам в скрининге КРР. Результаты данного систематического обзора были учтены в 2008 г. Американской Специальной Комиссией по Профилактике (US Preventive Services Task Force) при создании рекомендаций по скринингу КРР.

В 2009 г. Hol L. и соавт. [169] было проведено РКИ по сравнению иммунохимических и гваяковых тестов на СФК. Исследование выполнено в Нидерландах, рандомизировано 10011 ранее не скринируемых участников из группы среднего риска в возрасте от 50 до 74 лет (примерно 47% мужчин). Сгенерированная компьютером модель использована таким образом, что семьи были рандомизированы по получению ФИТ или ГТ после стратификации по возрасту, полу и социально-экономическому статусу. Не было никаких диетических или медикаментозных ограничений. Участники с воспалительными заболеваниями кишечника, колоректальным раком и другими существенными проблемами со здоровьем, а также подвергнутые колоноскопии, гибкой сигмоидоскопии или ирригоскопии в течение последних трёх лет были исключены из исследования. В качестве гваякового теста использован Hemocult II. От участников требовали собрать пробы кала после трёх последовательных дефекаций. Тестовые карты не были регидратированы для проведения анализа. С целью контроля качества 10% тестовых карт оценивались вторым экспертом, который не был осведомлён о результате первичной оценки. Несоответствия разрешались третьим экспертом. В качестве ФИТ использован OCSensor Micro, для которого требо-

ввалась единственная проба кала после одной дефекации. Проводился автоматический анализ тестовых карт с помощью прибора OC-Sensor Micro. Положительный результат теста означал наличие уровня фекального гемоглобина 50 нг/мл или более. При положительном результате иммунохимического или гваякового теста в последующем выполнялась колоноскопия опытным персоналом. Чувствительность или специфичность в данном исследовании не измерялись. Показатель положительной реакции ФИТ рассчитывался для уровней гемоглобина от 50 нг/мл до 200 нг/мл с пошаговым нарастанием на 50 нг/мл. Показателем выявления служила доля участников, имеющих развитую неоплазию (advanced neoplasia). К развитой неоплазии относили колоректальные карциномы или аденомы диаметром ≥ 10 мм, содержащие 25% ворсинчатого компонента в гистологической структуре или имеющие выраженную дисплазию. Окончательные данные исследования показали, что ФИТ OCSensor Micro реагировал лучше гваякового теста Hemoccult II на КРР и развитые аденомы (advanced adenomas) на интервале значений определяемого уровня гемоглобина от 50 нг/мл до 200 нг/мл.

Исследование Rosen P. и соавт., 2009 [150] показало, что для колоректальных новообразований значительных размеров качественный иммунохимический анализ на СФК гораздо более специфичен, чем гваяковый тест. Это обуславливает снижение количества колоноскопий, необходимых для обнаружения новообразований.

РКИ по сравнению ФИТ и ГТ, выполненное в 2008 г. van Rossum L. G. и соавт. [151], показало, что хотя специфичность у ГТ при обнаружении КРР или развитых аденом была статистически существенно выше, чем у ФИТ, показатель выявления КРР и advanced adenomas был статистически значительно больше у ФИТ, чем у гваяковых тестов.

РКИ, проведённое в 2005 г. Federici A. и соавт. [181] и посвященное сравнению ФИТ и ГТ по согласованности с пациентом, обнаружило у ФИТ (35,8%) более высокий показатель согласованности, чем у ГТ (30,4%).

Несколько обсервационных исследований, проведённых Hughes K. и соавт., 2005 [96], Smith A. и соавт., 2006 [72], Allison J.E. и соавт., 2007 [170] и Guittet L. и соавт., 2009 [73] привели к аналогичным выводам касательно сравнительной характеристики ФИТ и ГТ. Помимо этого, исследователи обнаружили, что ФИТ более чувствительны, чем ГТ при обнаружении карцином и крупных аденом, а также имеют более высокую специфичность при обнаружении advanced adenomas.

Исследование Fraser C.G. и соавт., 2007 [85] оценивало применение в скрининге двухэтапного подхода, подразумевающего использование ГТ в качестве первичного метода скрининга, а ФИТ как вторичного метода в случае положительной реакции ГТ. Авторы пришли к заключению, что данный подход был эффективным при обнаружении рака и клинически значимых аденом.

В 2006 г. Hoerffner N. и соавт. [71] было проведено сравнительное исследование прикроватного ФИТ (Prevent ID CC), ГТ (Hemoccult) и иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA). Авторы пришли к заключению, что прикроватный ФИТ оказался точным тестом, чьи характеристики производительности сопоставимы с ELISA, и что его чувствительность была статистически существенно выше, чем у гваякового теста.

Результаты систематического обзора, проведённого в 2009 г. Mujoomdar M. и соавт. [130] по заказу Канадского Агентства по Лекарственным Препаратам и Технологиям в Здравоохранении (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), свидетельствуют в пользу того, что ФИТ как метод скрининга колоректальных новообразований могут быть более эффективными по сравнению с ГТ. В заключительных выводах обзора делается акцент на том, что фекальные иммунохимические тесты HemeSelect, FlexSure ОВТ и OC-Sensor Micro продемонстрировали более высокие диагностические характеристики в сравнении с гваяковыми тестами. Все рассмотренные исследования по сравнительной характеристике ФИТ с другими скрининговыми тестами, включая ГТ, показали, что иммунохимические тесты имеют более высокий показатель комплаентности. Тип ФИТ и связанные с ним затраты, пороговый уровень

определяемого гемоглобина, а также роль в последующем назначении колоноскопии или гибкой сигмоидоскопии могут, по мнению авторов обзора, содействовать принятию решения о приемлемости ФИТ в качестве метода скрининга колоректальных новообразований.

За последние годы в России опубликована лишь одна работа по изучению диагностической значимости иммунохимических тестов в неинвазивной диагностике полипов толстой кишки (Михайлова Е.И., Тимашова В.Р., 2009) [18]. Полученный показатель чувствительности иммунохимического теста в выявлении колоректальных полипов больших размеров (≥ 1 см) составил 57,1%, а показатель специфичности – 95,56%. Авторы также пришли к заключению о более высокой диагностической значимости иммунохимического теста по сравнению с гваяковым в выявлении полипов толстой кишки.

В 2010 г. корейские исследователи Park D. и соавт. [74] сообщили о результатах сравнительной оценки эффективности применения гваякового и количественного иммунохимического тестов на СФК для скрининга КРР. Были изучены результаты обследования 770 пациентов из группы среднего риска, прошедших как колоноскопию, так и одновременное тестирование на СФК с помощью гваякового теста Hemoccult II (Berkman Coulter, Fullerton, CA) и иммунохимического теста OC-SENSA MIKRO (Eiken Chemical, Tokyo, Japan). Диагностическая ценность количественного ФИТ для обнаружения развитой колоректальной неоплазии (advanced colorectal neoplasia) оценивалась по трём критериям: чувствительность, специфичность и вероятность обнаружения. Чувствительность и специфичность гваякового теста при обнаружении крупных аденом, рака и развитых колоректальных неоплазий были 13.6% / 92.4%, 30.8% / 92.4% и 16.7% / 92.9% соответственно. Используя фиксированный для иммунохимического тестирования уровень гемоглобина 100 нг/мл и три образца кала, были получены следующие соотношения чувствительности / специфичности при выявлении вышеназванных колоректальных новообразований: 33.9% / 90.6%, 84.6% / 89.8% и 43.7% / 91.9% соответственно. Исследователи пришли к выводу, что количественный ФИТ на фоне приемлемой

специфичности обеспечивает более высокую чувствительность при обнаружении рака и развитых неоплазий толстой кишки, чем гваяковый тест. Это является основанием для существенного сокращения количества профилактических колоноскопий.

В 2009 г. Hundt S. и соавт. [100] опубликовали результаты проспективного исследования по сравнительному анализу эффективности шести качественных ФИТ при обнаружении колоректальных аденом. В исследовании приняли участие 1319 пациентов из группы среднего риска по КРР (средний возраст 63 года, 50% мужчины). Результаты тестирования верифицировались методом профилактической колоноскопии. Показатели диагностической эффективности тестов колебались в широких пределах. У двух лучших по производительности тестов (immoCARE-C, Germany и FOB advanced, Germany) чувствительность при обнаружении развитых аденом (advanced adenomas) была соответственно 25% и 27%, а специфичность – 97% и 93%. Авторы пришли к выводу, что качественные ФИТ в будущем могут стать методом выбора для скрининга КРР, так как демонстрируют более высокую производительность при обнаружении предраковых поражений по сравнению с ГТ. Однако диагностическая эффективность ФИТ различных производителей колеблется в широких пределах, что требует тщательной оценки при выборе теста.

Оригинальное исследование было выполнено в 2011 г. Naug U. и соавт. [171]. Изучалась сравнительная характеристика чувствительности и специфичности количественного иммунохимического теста на СФК при обнаружении advanced неоплазий в зависимости от их локализации в правой или левой половине толстой кишки. На основании проведения иммунохимического тестирования 2310 пациентов, подвергнутых впоследствии колоноскопии, получены показатели чувствительности 33% и 20% соответственно при лево- и правосторонней локализации неоплазий на фоне показателя специфичности 95%.

В 2010 г. Neitman S. J. и соавт. [66], используя модель Маркова, выполнили сравнительный анализ полезности затрат на скрининг при ежегодном тестировании ГТ или ФИТ, определении фекальной опухолевой ДНК раз в 3 года,

проведении гибкой сигмоидоскопии или виртуальной колоноскопии раз в 5 лет и колоноскопии раз в 10 лет. По способности к обнаружению рака и аденом ФИТ были классифицированы на «мало эффективные», «умеренно эффективные» и «высоко эффективные», исходя из данных предварительных исследований. Результаты оценивались исходя из расчёта пожизненных затрат, количества раковых образований, смертельных случаев по причине рака, количества и качества прожитых лет и соотношений полезности затрат. Ежегодное тестирование с применением умеренно эффективного ФИТ оказалось наиболее результативным и экономичным по сравнению с другими скрининговыми стратегиями. На протяжении жизни 100 000 пациентов из группы среднего риска по КРР, количество раковых образований уменьшилось с 4857 до 1782, а число связанных с раком смертельных случаев сократилось с 1393 до 457. При этом экономия затрат составила 68 долларов США на пациента. Авторы пришли к заключению, что скрининг с помощью ФИТ реально снижает риск возникновения и смертность от КРР, а также обеспечивает экономию материальных затрат на здравоохранение по сравнению со всеми другими существующими стратегиями скрининга, включая отсутствие скрининговых мероприятий.

Таким образом, данные многочисленных научных исследований свидетельствуют о целесообразности применения ФИТ в скрининге полипов и рака толстой кишки. Вместе с тем, на фоне близких значений показателя специфичности отмечается существенное колебание показателя чувствительности тестирования: от 20-33% (Naug U. и соавт., 2011) до 82-94% (Hviding K. и соавт., 2008). Поэтому апробация чувствительности иммунохимического тестирования на СФК в условиях реальной амбулаторной практики является актуальной задачей, позволяющей уточнить диагностическую значимость данного метода скрининга колоректальных новообразований.

1.2. Применение высокоэнергетического лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона в эндоскопической хирургии желудочно-кишечного тракта

Кардинальные сведения о воздействии лазерного излучения на биологические ткани и основные принципы лазерной хирургии изложены в работах [1, 6, 14, 19, 20, 23, 26, 27, 32, 36, 40, 104, 132].

Особое значение в лазерной хирургии имеют оптические параметры биологических тканей, которые во многом определяют эффект воздействия высокоэнергетического лазерного излучения. Несмотря на значительное число работ, посвященных определению оптических параметров [21, 37, 57, 58, 60, 123, 135, 136, 184], оптические свойства многих биологических тканей в широком диапазоне длин волн остаются в настоящее время неизученными, хотя именно анализ поглощения биологическим тканями излучения видимого и ближнего ИК спектральных диапазонов имеет принципиальное значение для развития методов эндоскопической хирургии и фототермической терапии различных заболеваний, включая онкологические.

Ранее оптические характеристики колоректальных полипов, слизистой и подслизистой оболочек толстой кишки исследовались в работах [69, 76, 77, 87, 127, 182]. Однако в работе [77] исследование оптических характеристик было выполнено только в видимом диапазоне длин волн (360-685 нм), в работе [182] в диапазоне 400-1100 нм, в работах [87, 127] в ближнем УФ и видимом диапазоне (300-800 нм), а в работах [69, 76] представлены данные только для отдельных длин волн (850, 980 и 1060 нм [69]; 476.5, 488, 496.5, 514.5 и 532 нм [76]). В тоже время, стремительное развитие лазерной техники и связанное с этим появление новых типов лазеров, требует исследования оптических характеристик данных биологических тканей в существенно более широком диапазоне длин волн. Помимо этого, во всех вышеупомянутых работах исследовались оптические характеристики не отдельных слоев, а биологической ткани в целом.

До недавнего времени для эндоскопического удаления полипов и опухолей желудочно-кишечного тракта в основном использовались громоздкие лазерные установки на основе аргонового ($\lambda=514$ нм) и Nd:YAG ($\lambda=1064$ нм) [14, 23, 26, 30, 42] лазеров.

Внедрение в медицинскую практику диодных лазерных скальпелей, в частности с длинами волн излучения 810 и 970 нм, существенным образом изменило ситуацию [8, 17, 25]. Благодаря относительно низкой стоимости, малым габаритам, питанию от обычной сети переменного тока, воздушному охлаждению, простоте в эксплуатации и надежности диодные лазерные скальпели могут использоваться практически в любом лечебно-профилактическом учреждении не только стационарного, но и амбулаторно-поликлинического типа. Применение портативных диодных лазерных скальпелей в хирургии и эндоскопии способствует уменьшению травматичности операции, протекции гемостаза, повышению надежности швов, уменьшению болевых ощущений, ускорению заживления лазерных ран с формированием более нежного рубца, сокращению количества осложнений и сроков выздоровления.

Одной из основных проблем, требующих эффективного решения при удалении полипов желудочно-кишечного тракта, является надёжный гемостаз. Вследствие большой глубины проникновения в биологические ткани пучка Nd: YAG-лазера (неодимового АИГ-лазера) можно закрывать сосуды диаметром до 5 мм посредством их коагуляции и сморщивания [26]. Точка зрения отдельных авторов [59, 88] о том, что аргоно-плазменная коагуляция способна полностью заменить возможности лазерного гемостаза и фотоабляции является преждевременной и недостаточно обоснованной.

По данным разных авторов эндоскопическое удаление полипов толстой кишки осложняется кровотечением в 2 – 5% [35]. Поэтому актуальной является не только лазерная фотоабляция колоректальных полипов через колоноскоп, но и возможность применения высокоэнергетического лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона для остановки кровотечения из ложа полипа, удалённого методом электроэксцизии.

Nd: YAG-лазер (неодимовый АИГ-лазер) в нашей стране стали успешно применять в клинической практике для остановки желудочно-кишечных кровотечений более 30 лет назад (Панцырев Ю.М. и соавт., 1978, 1980; Галлин-

гер Ю.И. и соавт., 1980, 1981) [23]. Параллельно за рубежом также проводились клинико-экспериментальные работы идентичной направленности [109, 110].

Kiefhaber P. и соавт., 1977, 1978 исследовали возможность использования для эндоскопической остановки кровотечений инфракрасного излучения неодимового АИГ-лазера. Авторы пришли к заключению, что лазерное излучение с длиной волны 1064 нм (неодимовый лазер) имеет несомненные преимущества перед видимым излучением с длиной волны 514 нм (аргоновый лазер) при остановке экспериментальных желудочных кровотечений. Излучение неодимового АИГ-лазера быстро и надёжно прекращает кровотечение даже из достаточно крупных артериальных сосудов желудка. Выраженный гемостатический эффект инфракрасного излучения обусловлен тем, что оно значительно слабее поглощается кровью (в 4-5 раз по сравнению с излучением аргонового лазера), а потому проникает более глубоко, оказывая достаточно выраженное коагулирующее действие на повреждённые сосуды. Однако авторы не провели гистологических исследований с целью установления глубины распространения коагуляционного повреждения при использовании данного вида излучения для остановки кровотечений из сосудов подслизистого слоя желудка, что позволило бы оценить безопасность применения метода в клинике [23].

Сравнительная оценка эффективности и безопасности аргонового и неодимового лазера дана Frühmorgen P. и соавт., 1977; Protell R.L. и соавт., 1978; Silverstein F.E. и соавт., 1979. Главным выводом этих работ является то, что видимое излучение не уступает в эффективности остановки экспериментальных желудочных кровотечений инфракрасному, но в то же время вызывает существенно менее глубокое повреждение стенки желудка. Так, если при остановке артериальных кровотечений излучением неодимового лазера почти в 80% случаев наблюдается поражение всей толщи желудочной стенки, то при коагуляции таких же кровотечений аргоновым лазером в 60% наблюдений коагуляционный некроз ограничивается подслизистым слоем и не имеется трансмурального повреждения [23].

Поскольку кровь обладает выраженным экранирующим действием, особенно для излучения видимого спектрального диапазона, для повышения эффективности лазерной коагуляции источника кровотечения было предложено удалять кровь с поверхности поражения струёй жидкости или газа (Беляев А.А., Тюляев А.П., 1979; Шаповалов А.М., 1980; Frühmorgen P. и соавт., 1976; Gilbert D.A. и соавт., 1978). Экспериментальные исследования показали, что применение подобных вспомогательных средств сокращает продолжительность лазерного воздействия, необходимого для полной остановки кровотечения, что в свою очередь уменьшает глубину повреждения стенки желудка (Шаповалов А.М., 1980; Silverstein F.E. и соавт., 1978) [23].

Сотрудниками второй кафедры госпитальной хирургии и научно-исследовательской лаборатории клинической гастроэнтерологии II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова проведены экспериментальные исследования по изучению характера лазерного воздействия на стенку желудка и эффективности безопасности лазерной коагуляции излучением жёлто-зелёной (0,51 и 0,58 мкм) и инфракрасной (1,06 мкм) областей спектра различных по интенсивности желудочных кровотечений (Панцырев Ю.М. и соавт., 1978, 1980; Галлингер Ю.И. и соавт., 1980, 1981; Поливода М.Д., 1980). Авторы установили, что вследствие глубокого проникновения излучения неодимового лазера происходит резкое повышение температуры в слизистой, подслизистой и мышечной оболочках стенки желудка, сопровождающееся испарением содержащейся в тканях жидкости, из-за чего при остановке кровотечений с использованием данного вида излучения наблюдаются сморщивание тканей и уменьшение экспериментальной язвы. Макроскопически дно и края источника кровотечения имеют вид коагулированных, а по краю коагулированной слизистой оболочки возникает ободок гиперемии; со стороны же серозного покрова во многих случаях обнаруживается участок побеления, свидетельствующий о глубоком распространении термического эффекта излучения данного вида. В то же время перфорации желудочной стенки авторы не наблюдали даже при наибольшей продолжительности лазерного воздействия на источник кровоте-

чения (30 с). При гистологическом исследовании участков стенки желудка после остановки экспериментальных кровотечений с применением неодимового лазера во всех случаях обнаруживался коагуляционный некроз всего подслизистого слоя. При использовании высоких мощностей излучения, как правило, наблюдалось частичное или полное повреждение мышечной оболочки стенки желудка, проявляющееся в виде выраженного уплотнения ткани, фрагментации волокон, диапедезных кровоизлияний. В серозной же оболочке часто обнаруживались геморрагическая или лейкоцитарная инфильтрация, а в некоторых случаях – типичное коагуляционное поражение, аналогичное таковому мышечного слоя [23].

При лазерном воздействии, как и при диатермокоагуляции вследствие коагуляционного повреждения ткани имеется опасность возникновения перфорации полого органа. По данным экспериментальных исследований и клинических наблюдений, угроза перфорации пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки выше при применении излучения инфракрасной области спектра (длина волны 1064 нм) и меньше при использовании аргонового лазера или лазера на парах меди (зелёно-жёлтая область спектра) [23].

О случаях перфорации желудка и кишки после лазерной остановки кровотечения с помощью неодимового лазера сообщают Kiefhaber P. и соавт., 1977; Dwyer R.M. и Bass M., 1978. Применив лазерную коагуляцию у 110 больных, Kiefhaber P. и соавт. наблюдали возникновение перфорации у 2 больных после повторных лазерных воздействий на кровоточащие острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Dwyer R.M. и Bass M. сообщают о перфорации желудка у 2 из 28 больных, у которых они использовали остановку кровотечения с помощью инфракрасного лазерного излучения [23].

Из вышеизложенных литературных данных о применении неодимового АИГ-лазера (1064 нм) с гемостатической целью можно сделать вывод о необходимости соблюдения предельной осторожности при работе с данным видом высокоэнергетического лазерного излучения на толстой кишке из-за высокого риска глубокого ожога с последующей перфорацией этого тонкостенного поло-

го органа. В данном случае использование излучения с длиной волны 970 нм, проникающего в биологические ткани на 1-2 мм (Минаев В.М., 2006) [17], представляется более оправданным в отношении безопасности эндоскопического пособия. На основании полуторагодичного опыта применения эндоскопических лазерных методов в неотложной детской хирургии Рошаль Л.М. и соавт., 2006 [28] пришли к выводу, что коагулирующие свойства лазерного излучения с длиной волны 970 нм сочетаются с малой зоной термического поражения. Это позволяет упростить технологию вмешательства, уменьшить болевые ощущения в ходе операции и после неё, снизить вероятность осложнений.

Показанием к использованию неодимового АИГ-лазера в эндоскопической хирургии желудка и кишечника являются крупные полипы на широком основании, ворсинчатые полипы и опухоли, включая неоперабельные, рубцовые стриктуры анастомозов и стенозирующие опухоли (реканализация). Абсолютных противопоказаний не установлено. Использование данного излучения для удаления мелких и бляшковидных образований требует особой осторожности [23, 30, 56, 97, 108, 109, 116, 119, 122].

По мнению авторитетных специалистов в области эндоскопической лазерной хирургии (Рябов В.И., Сафонов А.М., Смольянинов М.В., 1996, 1997) [30, 31], крупные, а также множественные мелкие полипы желудочно-кишечного тракта удаляются с применением импульсно-непрерывного неодимового АИГ-лазера значительно проще и безопаснее, чем диатермической петлёй. Полипы на ножке проще удаляются с помощью электроэксцизии. Авторы рекомендуют при наличии широкого основания проводить лазерное испарение ткани полипа с использованием импульсно-непрерывного режима суммарной выходной мощностью 40—60 Вт, а на заключительном этапе испарения направлять лазерный луч параллельно стенке органа. Мелкие полипы (менее 1 см) коагулируются излучением непрерывного режима до приобретения белесоватой окраски и в последующем отторгаются самостоятельно. При множественном полипозе с использованием такой техники возможно удаление до 25 мелких полипов за один сеанс. Лазерным лучом целесообразно удалять не экзо-

фитные, а плоские стелющиеся новообразования. Излучение в этом случае подводится параллельно стенке органа, чтобы не вызывать глубокого ожога слоёв стенки. Авторы также сообщают, что применение данных методик не вызывает специфических осложнений.

Коагулированные ткани некротизируются и отторгаются в течение 3-4 дней. На месте полипов образуются ожоговые раны, как правило, неправильной формы, которые заживают достаточно быстро, без грубой рубцовой деформации. В послеоперационном периоде рекомендовано назначение диеты и обволакивающих средств [30].

При удалении мелких полипов излучением неодимового АИГ-лазера с целью повышения безопасности (учитывая глубокое повреждающее действие данного вида излучения) не следует добиваться испарения тканей, а лишь их побеления. При этом мощность облучения на торце световода 40-50 Вт при расстоянии от световода до поверхности полипа 1,5-2,0 см. При использовании этого излучения больные могут испытывать жжение, что свидетельствует о глубоком прогревании стенки органа. Необходимо уменьшить длительность каждой экспозиции до 2-3 с, а луч по возможности направлять параллельно стенке органа [30].

Экзофитные фрагменты ворсинчатой опухоли целесообразно удалять путём петлевой электроэксцизии, что ускоряет процесс удаления опухоли и даёт возможность получить материал для гистологического исследования. Основная масса опухоли испаряется излучением неодимового АИГ-лазера при большой плотности мощности ($>2000 \text{ Вт/см}^2$). Стелющиеся участки опухоли и ткани в основании опухоли после испарения основной массы подвергаются лазерному воздействию при уменьшенной плотности мощности (в пределах 2000 Вт/см^2) с соблюдением принципа параллельности направления луча. При наличии аргонного лазера заключительные этапы коагуляции опухоли удобнее и целесообразнее проводить данным видом излучения, которое проникает в ткани на значительно меньшую глубину. Следует также отметить, что при циркулярном росте опухоли одномоментно можно коагулировать ткани не более, чем на $1/3$

окружности органа, чтобы не вызывать рубцового сужения. Продолжить лазерную деструкцию опухоли рекомендуют спустя 2-3 месяца [30].

О солидном опыте использования мощного излучения неодимового АИГ-лазера при удалении крупных аденом сообщает В.В. Веселов, 1997 [4]. По его авторитетному мнению, наиболее эффективным методом удаления крупных и гигантских аденом распластанной и стелющейся формы является эндоскопическая электрорезекция слизистой оболочки толстой кишки в комбинации с лазерной фотокоагуляцией. Автором также была разработана *методика ограниченной лазерной фотодеструкции*, суть которой заключается в локальном воздействии высокоэнергетического излучения на ткани новообразования, но не до полного их испарения. При этом уменьшается общая доза облучения на единицу поверхности органа, снижается травматичность вмешательства и риск послеоперационных осложнений, вместе с тем достигается необходимый и достаточный лечебный эффект (термическое коагулирующее воздействие мощного лазерного излучения). В качестве самостоятельного метода лечения автор предлагает использовать высокоэнергетическое лазерное излучение при плоских, незначительно выступающих над слизистой оболочкой стелющихся опухолях, а также для удаления небольших (до 1,5-2,0 см) рецидивных образований после предшествующих эндоскопических вмешательств.

Ronti V. и соавт., 1993 [70] сообщают о положительном опыте применения комбинированной методики удаления полипов на широком основании и ворсинчатых опухолей с использованием лазерного излучения после предварительной абляции диатермической петлёй. С целью снижения риска возникновения перфорации при абляции поражений плоского типа использовался EV 132 лазер с удвоенной длиной волны. Профилактика перфорации в данном случае основывается на том, что при процедуре удвоении частоты длина волны Nd: YAG-лазера уменьшается в два раза и составляет 532 нм. В результате образуется излучение, близкое по своим характеристикам к малоинвазивному, хорошо поглощаемому гемоглобином крови излучению аргонового лазера с длиной волны 514 нм.

Вообще лазерное излучение с длиной волны в диапазоне 510-580 нм является одним из наиболее эффективных с точки зрения хирургии кровенасыщенных тканей. Однако повышенный уровень плотности мощности излучения зелёного диапазона в режиме хирургической работы делает излучение опасным для глаз хирурга и приводит к необходимости использовать специальные фильтрующие очки, снижающие эффективность визуального контроля за ходом эндоскопической операции [5]. В связи с повреждающим действием на сетчатку лазерного излучения различных длин волн, включая ближний инфракрасный диапазон, при выполнении эндохирургических лазерных манипуляций необходимо пользоваться соответствующими светофильтрами (очки, насадка на окуляр) или эндоскопической видеосистемой.

Schultheiz К. Н. и соавт. 1990 [117] считают, что показаниями для проведения радикального или паллиативного лазерного хирургического пособия при доброкачественных и злокачественных колоректальных новообразованиях являются стеноз, кровотечение, спазм мышц тазового дна и повышенное слизеобразование. Авторы сообщают об опыте проведения высокоэнергетической лазерной терапии с помощью Nd: YAG-лазера 36 пациентам с доброкачественными и 92 пациентам со злокачественными поражениями. Результатом была регрессия симптоматики у 50% со злокачественными и у 47% с доброкачественными новообразованиями. Осложнения лазерной терапии наблюдались у 13 пациентов, из которых у 6 возникла необходимость в экстренном оперативном вмешательстве. 34 пациента от общего числа больных после проведения лазерной терапии в последующем в разные сроки были подвергнуты различного рода дополнительному хирургическому лечению. Средний срок наблюдения в группе больных с доброкачественными колоректальными новообразованиями составил 16 месяцев с отсутствием рецидива у 72% пациентов. Средний срок наблюдения в группе со злокачественными поражениями, перенесшими только лазерную терапию, оказался существенно меньше и составил всего 4,5 месяцев, а этот же срок у больных, подвергнутых дополнительному хирургическому лечению, составил 17,5 месяцев. Данное наблюдение свидетельствует в пользу

целесообразности комбинированного применения высокоэнергетической лазерной терапии и традиционного хирургического лечения в тех случаях, когда это представляется возможным.

Kiefhaber P. и соавт., 1990 [108] выделяют следующую группу показаний для проведения терапии Nd: YAG-лазером у больных с новообразованиями толстой кишки: 1). доброкачественные аденомы плоского типа после предварительной резекции диатермической петлёй и гистологической верификацией доброкачественности процесса; 2). обструктивный колоректальный рак с целью ликвидации обструкции перед проведением тотальной колоноскопии или радикальной операции; 3). паллиативная реканализация при обструктивном опухолевом поражении.

Об опыте применения эндоскопической лазерной фотоабляции ворсинчатых опухолей сигмовидной и прямой кишок сообщают Eitner K. и соавт., 1990 [81]. Лазерная терапия оказалась эффективной у 8 пациентов из 11. У 1 пациента возник рецидив ворсинчатой аденомы спустя полгода после лазерной абляции. Осложнений не отмечалось. На основании собственного опыта и анализа литературных данных авторы делают вывод о том, что лазерная абляция колоректальных новообразований является эффективным, хотя и достаточно дорогостоящим методом лечения колоректальных новообразований при наличии минимального риска возникновения осложнений.

Вопросам паллиативного лечения злокачественных опухолей толстой кишки и радикального лечения остаточных доброкачественных колоректальных новообразований после предпринятой попытки удаления диатермической петлёй посвящено исследование Labenz J., 1989 [114]. Паллиативная терапия излучением Nd: YAG-лазера была выполнена 15 пациентам с опухолями прямой кишки или ректосигмоидного отдела, осложнёнными стенозом или кровотечением. В дополнение к этому лазерная терапия была проведена 12 пациентам с остаточными аденомами после предварительной эндоскопической полипэктомии, а также с доброкачественными стенозами толстой кишки. При стенозах и кровотечениях положительный эффект достигнут во всех случаях. У

10 из 12 пациентов с остаточными аденомами была проведена лазерная эрадикация новообразований. Рецидив возник лишь в 1 случае. Таким образом, по мнению авторов, применение Nd: YAG-лазера оказалось весьма эффективным как для паллиативного лечения опухолевых стенозов и кровотечений, так и для радикального удаления остаточных аденом и ликвидации доброкачественных стриктур дистальных отделов толстой кишки у избранных пациентов.

О положительном опыте применения высокоэнергетического излучения Nd: YAG-лазера в лечении полипов толстой кишки сообщает также Shan L., 1989 [172]. Лазерная абляция гистологически верифицированных колоректальных полипов была выполнена 31 пациенту. Рецидив возник спустя 2 месяца лишь у одного пациента с крупным аденоматозным полипом. Во всех остальных случаях – стойкое излечение после первичной лазерной терапии. Опасных осложнений не было. Закономерным выводом автора статьи является тот факт, что удаление полипов с помощью Nd: YAG-лазера является эффективным и безопасным методом лечения на фоне небольшого количества рецидивов заболевания.

Весьма интересные данные о вероятности возникновения осложнений при лазерной фотоабляции полипов толстой кишки были получены Low D. E. и соавт., 1989 [68]. В течение 4-х лет лечению с помощью излучения Nd: YAG-лазера было подвергнуто 115 пациентов с различными поражениями, локализующимися у 47 пациентов в прямой и у 68 пациентов в ободочной кишке. Неопластические поражения включали 32 злокачественные опухоли, осложнённые кровотечением или обструкцией; 44 крупные ворсинчатые аденомы на широком основании; 6 карциноидных опухолей. У 33 пациентов имели место артериовенозные мальформации или постлучевой проктит, осложнённые острыми или хроническими кровотечениями. Интегральный показатель эффективности лазерной терапии составил 83% в группе больных с заболеваниями прямой и 87% в группе с заболеваниями ободочной кишки. Не отмечено никакой значимой разницы в частоте возникновения осложнений в обеих группах, хотя в 45% случаев поражения локализовались в тонкостенной слепой кишке. Не

отмечено также летальности, связанной с проведением эндоскопических лазерных пособий. Авторами делается особый акцент на том, что в опытных руках лазерная фотоабляция представляет собой безопасный и эффективный метод лечения для широкого спектра заболеваний, независимо от локализации в толстой кишке.

Krasner N., 1989 [112], сообщая о положительном опыте применения Nd: YAG-лазера при эндоскопическом лечении 93 пациентов с иноперабельными колоректальными карциномами и 18 пациентов с доброкачественными аденомами на широком основании, особо подчёркивает, что перед удалением аденом необходимо проводить полноценное гистологическое исследование для исключения малигнизации.

De Palma G. D. и соавт., 1995 [83] провели сравнительную оценку эффективности эндоскопической лазерной абляции ректальных полипов на широком основании и удаления их диатермической петлёй в несколько приёмов после предварительной гидропрепаровки основания, выполнив рандомизированное исследование результатов лечения 94 пациентов. В зависимости от размера, аденомы были разделены на крупные и средние. У пациентов с крупными аденомами радикальная абляция была достигнута в 63,6% с помощью Nd: YAG-лазера против 33,3% в случае удаления диатермической петлёй в несколько приёмов. В случае полипов среднего размера эти показатели составили 81,2% и 86,6% соответственно. Частота возникновения осложнений оказалась приемлемой при обеих методиках полипэктомии (1 случай перфорации и 1 случай стеноза наблюдались в группе лазерной полипэктомии. Оба случая, вероятно, связаны с предшествующей электрорезекцией). Авторы считают, что специфическим показанием для лазерного лечения являются крупные аденомы. Аденомы среднего размера одинаково эффективно удаляются как с помощью лазерной абляции, так и методом петлевой электрорезекции по частям с предварительной гидропрепаровкой основания полипа. Однако имеется различие в продолжительности первоначального периода излечения. В случае лазерного удаления этот период составляет в среднем 6,3 недель, а в случае электрорезекции –

2,4 недель. Кроме того, 70% аденом среднего размера удалось радикально излечить с помощью единственной процедуры полипэктомии методом электрорезекции по частям.

Среди особенностей проявления процессов заживления после лазерной коагуляции колоректальных аденом является симуляция злокачественного поражения при ультразвуковом исследовании. Hulsmans F.J. и соавт., 1993 [62] описывают воспалительные изменения стенки прямой кишки, возникшие вследствие лечения колоректальных аденом методом лазерной фотокоагуляции и выявленные в 3 случаях из 13 при проведении трансректального ультразвукового исследования, выполненного в ранние сроки после проведения лазерного эндохирургического пособия. Данные воспалительные изменения симулировали ультразвуковую картину злокачественного поражения кишечной стенки. Поэтому контрольное ультразвуковое исследование для исключения злокачественного поражения не рекомендуется проводить в течение первых 6 недель после электрорезекции или лазерной абляции колоректальных полипов.

Norberto L. и соавт., 2005 [115] сообщили об опыте применения диодного лазерного скальпеля Dornier Medilas D ($\lambda=940$ нм, максимальная выходная мощность 60 Вт). Данный лазер успешно применялся бесконтактным способом через фиброколоноскоп с целью абляции крупных колоректальных аденом у иноперабельных пациентов.

Таким образом, многочисленные клинико-экспериментальные данные свидетельствуют об эффективном и относительно безопасном применении высокоэнергетического лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона в хирургической эндоскопии, в частности для удаления различных полипов желудочно-кишечного тракта, а также с целью гемостаза. Вместе с тем, в современной медицинской литературе хорошо представлен опыт изучения и применения в эндоскопической хирургии желудочно-кишечного тракта преимущественно одного высокоэнергетического лазера, относящегося к ближнему инфракрасному диапазону, – Nd: YAG-лазера (1064 нм). Информация об особенностях воздействия на биологические ткани и применении в эндоскопической

хирургии лазерного излучения других длин волн данного диапазона представлена довольно скудно, нуждается в дополнении и уточнении [1, 17, 32, 61].

Имеются некоторые данные, свидетельствующие в пользу того, что лазерное излучение с $\lambda=970$ нм обладает значимыми преимуществами по сравнению с излучением с $\lambda=1064$ нм. В частности, при прохождении через сантиметровый слой воды 60% излучения с $\lambda=970$ нм проходит, а остальные поглощаются. В идентичных условиях при $\lambda=1064$ нм проходит 85%, а поглощается только 15% излучения [142]. Благодаря этой особенности хорошие коагулирующие свойства высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм гармонично сочетаются с меньшей по сравнению с Nd: YAG-лазером глубиной коагуляционного некроза [28].

Различные модели диодных лазерных скальпелей, применимые в гибкой эндоскопии, генерируют излучение с длинами волн 810, 970 и 1064 нм. По данным литературы, лазерное излучение с $\lambda=970$ нм более соответствует локальным максимумам поглощения в воде и цельной крови [5, 6, 17], что предполагает менее инвазивное фототермическое воздействие на стенку полого органа. Тем не менее, даже в методической литературе часто не описывается отличие в характере воздействия на биологические ткани излучений с длинами волн 810 и 1064 нм с одной стороны и с $\lambda=970$ нм с другой [17].

В заключение, необходимо отметить, что вопрос о рациональном выборе оптимальной длины волны лазерного излучения для применения во внутрипросветной эндоскопической хирургии толстой кишки во многом остаётся открытым. Поэтому для обеспечения наилучшего сочетания эффективности и безопасности лазерной фотоабляции колоректальных полипов важно как определение оптических свойств различных слоёв стенки толстой кишки, так и изучение особенностей воздействия на них высокоэнергетического лазерного излучения с наиболее приемлемой длиной волны.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Апробация селективной чувствительности иммунохимического экспресс-теста на скрытую фекальную кровь в скрининге колоректальных новообразований

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 обл.), ООО «Медицинский Ди-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 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 пациента выполнена лазерная фотоабляция 27 доброкачественных ректальных полипов плоского типа.

Общая структура пациентов, методов диагностики и лечения представлены в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Структура пациентов и лечебно-диагностических методов

Общее количество пациентов	Группы пациентов по методам диагностики и лечения		
	Скрининговое тестирование на СФК	Колоноскопия с биопсией	Лазерная фотоабляция ректальных полипов
628	566	107	21

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) (см. рис. 2.1).

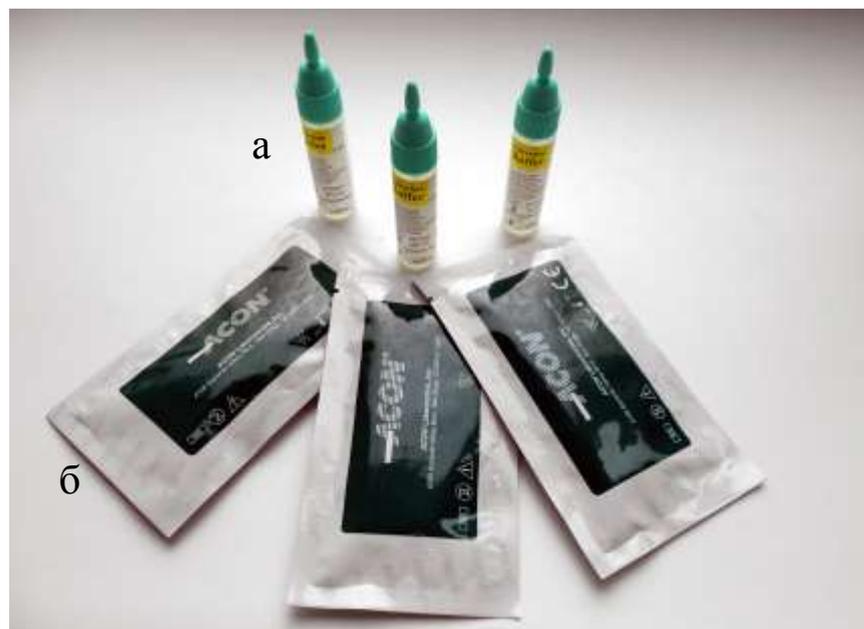


Рисунок. 2.1. Тестовая система ACON FOB (Acon Biotech Co. Ltd., США-Китай): а – пробирка с буферным раствором для взятия материала; б – тест-кассета в упаковке.

Тест-кассета ACON FOB – это качественный иммунохроматографический экспресс-тест для выявления скрытой крови (свободного гемоглобина) в фекалиях человека. В области тестовой линии (Т) кассеты мембрана покрыта антителами к гемоглобину человека. Тестирование на скрытую фекальную кровь проводилось специалистами клинко-диагностической лаборатории. Последовательность действий и оценка результата тестирования схематично изображены на рис. 2.2.



Рисунок. 2.2. Последовательность действий и оценка результата тестирования на скрытую фекальную кровь иммунохроматографическим методом.

Во время выполнения тестирования образец реагирует с частицами, покрытыми антителами к гемоглобину. Смесь хроматографически мигрирует вверх по мембране под действием капиллярных сил, реагирует с антителами к гемоглобину в результате чего образуется окрашенная линия. Наличие такой окрашенной линии в тестовой области (Т) указывает на положительный результат, а ее отсутствие – на отрицательный результат. В качестве контроля процедуры анализа в контрольной области (С) всегда появляется окрашенная линия, указывая на то, что был внесен надлежащий объем пробы и что произошло достаточное капиллярное увлажнение мембраны.

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:

$$Se_{sel} = \frac{N_{neo}}{N_{pos}} \times 100\%, \text{ где} \quad (2.1)$$

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

Скрининговому обследованию подвергались «практически здоровые» амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте 40-60 лет, у которых отсутствовали какие-либо жалобы на дисфункцию кишечника (неустойчивый стул, запоры, боли в заднем проходе, патологические выделения из ануса и др.) и «симптомы тревоги» (длительный субфебрилитет, резкое похудание, анемия). Для уточняющей диагностики методом колоноскопии отбирались лишь те пациенты, у которых тест на СФК был положительным. Каких-либо диетических ограничений не налагалось. Во избежание ложноположительной реакции теста пациентам, принимающим нестероидные противовоспалительные препараты по поводу сопутствующей патологии, рекомендовалось временно прекратить приём препарата за 5-7 дней до тестирования. Естественным ограничением для женщин был период *menses*. Тестирование проводилось однократно.

Для формирования группы повышенного риска по колоректальным новообразованиям скрининговое обследование на скрытую фекальную кровь про-

шли 566 амбулаторных пациентов обоего пола 40-60 лет. Структура скринируемых пациентов представлена в табл. 2.2 и на диагр. 2.1.

Таблица 2.2

Структура пациентов, включённых в скрининговое обследование
на скрытую фекальную кровь

Возраст	Мужчины	Женщины	Обоего пола
40-50 лет	93	115	208
50-60 лет	142	216	358
Всего	235	331	566

Диаграмма 2.1

Структура скринируемых пациентов по половой принадлежности и возрасту
(n=566)



Колоноскопия с биопсией выполнялась многоцелевыми фиброколоноскопами Olympus CF-E3 L (Япония) и Pentax FC-38 FV (Япония) после адекватной подготовки пациентов к исследованию препаратом Фортранс (Ипсен, Франция). Данные модели колоноскопов разработаны специально для многочисленных рутинных диагностических исследований и лечебных вмешательств любой степени сложности.

Фиксация препаратов осуществлялась в 10% нейтральном формалине. Гистологическое исследование биоптатов и удалённых полипов проводилось на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Эндоскопическое удаление колоректальных полипов, выявленных при колоноскопии, выполнялось традиционным электрохирургическим способом, а также методом лазерной фотоабляции. В качестве источника тока высокой частоты использовался электрохирургический аппарат ЭХВЧ-80-02-«ФОТЕК Е80М» (Россия), предназначенный для использования в косметологии, офтальмологии, пластической хирургии, лор-хирургии, амбулаторной гинекологии, нейрохирургии, эндоскопии (для удаления полипов). Электроэксцизия полипов проводилась с помощью серповидной диатермической петли Olympus SD-5U-1.

Первичная полипэктомия или тотальная петлевая биопсия полипов выполнялась после предварительной щипцовой биопсии для последующего сравнения данных гистологического исследования стандартных биоптатов и полипэктомических препаратов.

Полипэктомия, как правило, выполнялась диатермической петлёй и преимущественно одномоментно, без предварительного введения в подслизистый слой физиологического раствора с добавлением адреналина. Исключение составили полипы диаметром $\geq 2,0$ см, имеющие широкое или суженное основание, когда применялась методика полипэктомии по частям, т.е. в течение одной процедуры, но в несколько приёмов. Во всех случаях использован режим коагуляции с установкой уровня выходной мощности тока на отметку «5» круговой шкалы на передней панели электрохирургического блока. Экспозиция колебалась от 2 с до 7 с на один приём.

Существенно реже для удаления мелких полипов применялись щипцы для горячей биопсии Olympus FD-1U-1.

Неизменно соблюдалось главное правило эффективного гемостаза при электрокоагуляции – адекватное сдавление проволокой петли питающих сосудов в ножке или захваченной порции полипа до визуально определяемого су-

ществленного нарушения кровотока (появление темновато-синюшной окраски всего или части полипа). Благодаря оптимальному сочетанию мягкости и эластичности проволоки серповидного петлевого электрода Olympus SD-5U-1 ни разу не наблюдалось механическое пересечение ножки или отсечение захваченной порции полипа.

При наличии короткой ножки петля накладывалась ближе к верхушке полипа. При наличии длинной ножки первое щадящее наложение петли с дозированной электрокоагуляцией выполнялось на уровне середины ножки. Затем петля распускалась и накладывалась ближе к верхушке полипа с последующей электроэксцизией. Данный приём обеспечивал дополнительную протекцию гемостаза за счёт возникновения коагуляционного отёка посередине ножки, что немаловажно для амбулаторных эндохирургических вмешательств.

После проведения эндоскопического удаления колоректальных полипов все амбулаторные пациенты наблюдались в течение 3-4 часов в условиях палаты дневного стационара поликлиники. В первые сутки после эндохирургического вмешательства назначалась голодная диета, но разрешался приём воды без газа, тёплого чая с сахаром или фруктового киселя. В зависимости от размера и количества удалённых полипов в последующие десять-пятнадцать дней пациенты соблюдали диету со строгим исключением острой пищи и грубой клетчатки; ограничивалась физическая нагрузка. С целью формирования регулярного полуоформленного стула назначался приём мягкой растительной клетчатки (инжир, курага, чернослив, варёная свёкла и др.), кисломолочных продуктов и достаточного количества жидкостей (первые блюда, компот из сухофруктов и др.); полностью исключались вяжущие продукты (рис, черника, сок черноплодной рябины, гранатовый сок, айва и др.).

С целью сравнения диагностической значимости положительного анализа на СФК и проявленной клинической симптоматики, из 62 амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте 40-60 лет была сформирована альтернативная группа повышенного риска по колоректальным новообразованиям на основании наличия у них симптоматики кишечной дисфункции, исключая любые па-

тологические выделения из ануса, выраженное нарушение кишечной проходимости, а также «симптомы тревоги» (длительный субфебрилитет, резкое похудание, анемия).

Пациенты группы сравнения были направлены врачами первого контакта на колоноскопию со следующими диагнозами: синдром раздражённого кишечника, спастический колит, хронический колит, хронический энтероколит, хронический запор, функциональная кишечная диспепсия. Всем пациентам выполнена тотальная фиброколоноскопия с щипцовой биопсией выявленных полипов. Первичная полипэктомия в данной группе не выполнялась, но проводился отбор пациентов с выявленными плоскими ректальными полипами для проведения лазерной фотоабляции.

Сведения о пациентах группы сравнения представлены в табл. 2.3 и на диагр. 2.2.

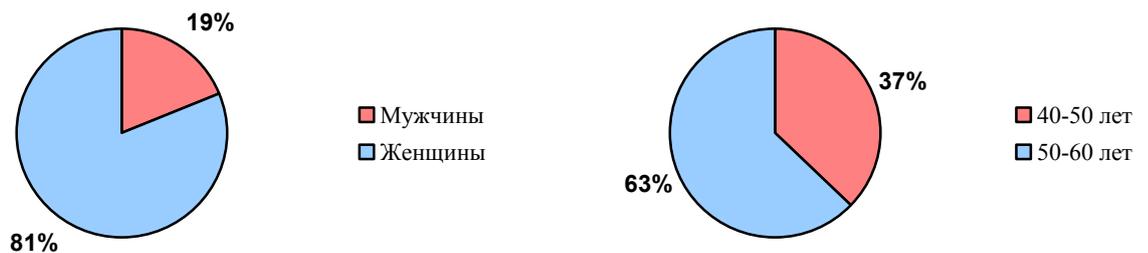
Таблица 2.3

Структура группы сравнения, подвергнутой колоноскопии на основании проявленной симптоматики кишечной дисфункции

Возраст	Мужчины	Женщины	Обоего пола
40-50 лет	4	19	23
50-60 лет	8	31	39
Всего	12	50	62

Диаграмма 2.2

Структура пациентов группы сравнения по полу и возрасту



Заметное преобладание женщин в группе сравнения обусловлено их более частым обращением за амбулаторной медицинской помощью по поводу симптомов кишечной дисфункции, а также более сознательным отношением к предстоящей диагностической колоноскопии по сравнению с мужчинами.

Для описания результатов апробации селективной чувствительности скринингового теста использованы методы описательной статистики.

2.2. Исследования по биофотонике

Исследования по биофотонике проводились в двух направлениях:

- 1) Определение оптических параметров слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки человека в диапазоне длин волн от 350 до 2500 нм.
- 2) Установление оптимальной длины волны лазерного излучения для малоинвазивного фототермического воздействия на аденоматозные полипы и нормальные ткани толстой кишки человека.

2.2.1. Методика определения оптических параметров слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки человека.

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. Непосредственно после операции или аутопсии образцы ткани помещались в физиологический раствор и хранились в нем до проведения спектральных измерений в течение 8-12 часов при температуре около 4°C. Площадь образцов составляла 500-600 мм². Для измерения толщины образцы помещались между двумя предметными стеклами и измерения выполнялись микрометром в нескольких точках образца. Точность каждого измерения ± 50 мкм. В среднем толщина образцов составляла 0.56 ± 0.41 мм.

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. В качестве источника излучения использовалась галогенная лампа накаливания. Размеры пучка света, падающего на образец – $1 \times 4 \text{ мм}^2$. Скорость сканирования – 5 нм/с . Для измерения коллимированного пропускания использовалась специально разработанная приставка, состоящая из фиксатора, в котором закреплялся исследуемый образец биологической ткани и системы из четырех диафрагм (см. рис. 2.3). Диаметр диафрагм 2 мм . Все измерения были выполнены при комнатной температуре около $20 \text{ }^\circ\text{C}$.



Рисунок. 2.3. Схема приставки для измерения коллимированного пропускания образцов биологической ткани.

Для обработки результатов экспериментов и определения оптических параметров слизистой оболочки использовался комбинированный метод, на первом шаге которого данные измерений обрабатывались с помощью инверсного метода добавления-удвоения (ИДУ) [144], а затем полученные значения коэффициентов поглощения (μ_a), рассеяния (μ_s) и фактора анизотропии рассеяния (g) уточнялись с помощью инверсного метода Монте-Карло (ИМК) посредством минимизации целевой функции:

$$F(\mu_a, \mu_s, g) = \left(R_d^{\text{exp}} - R_d^{\text{calc}}(\mu_a, \mu_s, g) \right)^2 + \left(T_c^{\text{exp}} - T_c^{\text{calc}}(\mu_a, \mu_s, g) \right)^2 + \left(T_t^{\text{exp}} - T_t^{\text{calc}}(\mu_a, \mu_s, g) \right)^2,$$

с граничными условиями $0 \leq g \leq 0.99$. Здесь R_d^{exp} , T_t^{exp} , T_c^{exp} , R_d^{calc} , T_t^{calc} , T_c^{calc} экспериментально измеренные и теоретически рассчитанные методом Монте-Карло [186] с учетом геометрии исследуемой среды и эксперимента, значения коэффициентов диффузного отражения, полного и коллимированного пропускания. В качестве минимизационной процедуры использовался симплекс-метод Нелдера-Мида, подробно описанный в работе [2]. Итерационная процедура продолжалась до согласования измеренных и расчетных данных с заданной точностью ($<0,1\%$). На рис. 2.4 представлена блок-схема данного метода.

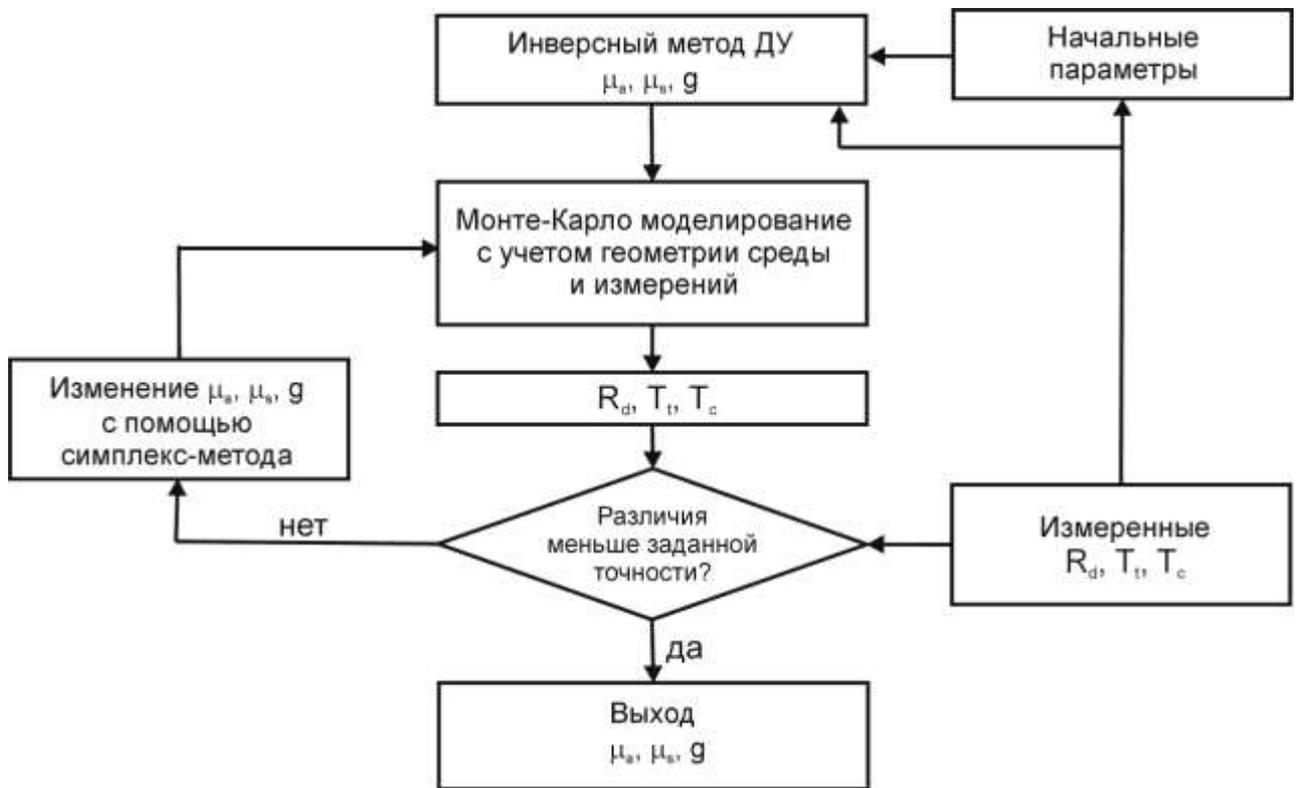


Рисунок 2.4. Блок-схема инверсного метода Монте-Карло для определения оптических параметров биологических тканей.

Задание начальных значений μ_a , μ_s и g выполнялось с помощью решения системы уравнений (2.2-2.4) [144] с использованием экспериментально измеренных значений R_d , T_t , и T_c :

$$\frac{\mu'_s}{\mu_a + \mu'_s} = \begin{cases} 1 - \left(\frac{1 - 4R_d - T_t}{1 - T_t} \right)^2, & \text{если } \frac{R_d}{1 - T_t} < 0.1 \\ 1 - \frac{4}{9} \left(\frac{1 - R_d - T_t}{1 - T_t} \right)^2, & \text{если } \frac{R_d}{1 - T_t} \geq 0.1 \end{cases} \quad (2.2)$$

$$(\mu_a + \mu'_s) \times l = \begin{cases} -\frac{\ln T_t \ln(0.05)}{\ln R_d}, & \text{если } R_d \leq 0.1 \\ 2^{1+5(R_d+T_t)}, & \text{если } R_d > 0.1 \end{cases} \quad (2.3)$$

$$\mu_t = -\ln(T_c)/l \quad (2.4)$$

Здесь $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ – коэффициент ослабления (1/см), $\mu'_s = \mu_s(1 - g)$ – транспортный коэффициент рассеяния (1/см) и l – толщина измеряемого образца биологической ткани (см).

Помимо этого, в блоке начальных параметров задавалась геометрия образца и измерений, параметры интегрирующей сферы и т.д. После введения начальных параметров выполнялась обработка экспериментальных данных с помощью инверсного метода «добавления–удвоения», основное назначение которого в получении более точного начального приближения. Поскольку основным недостатком инверсного метода Монте-Карло являются большие затраты машинного времени, то использование на первом этапе ИДУ позволяет существенно минимизировать этот параметр и выполнять расчет оптических параметров биологических тканей в течение достаточно короткого временного интервала.

На следующем этапе выполнялось Монте-Карло моделирование коэффициентов диффузного отражения, коэффициентов полного и коллимированного пропускания, учитывающее реальную геометрию образца биологической ткани и измерений, и сравнение рассчитанных значений с экспериментально измеренными значениями R_d , T_t , и T_c . В случае достижения заданной точности процесс прекращался, и программа выдавала рассчитанные значения μ_a , μ_s , g . Если различия между экспериментально измеренными и теоретически рассчитанными значениями R_d , T_t , и T_c было больше, чем изначально заданная расчетная точность, то с помощью симплекс-метода выполнялась модификация значений

μ_a , μ_s , g и процесс повторялся до достижения заданной точности согласования экспериментальных и рассчитанных значений R_d , T_t и T_c .

2.2.2. Методика определения оптимальной длины волны лазерного излучения для фототермического воздействия на аденоматозные полипы и нормальные ткани толстой кишки человека методом 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 [186] с использованием оптических (μ_a , μ_s и g) и структурных параметров различных слоев ткани толстой кишки. Геометрия среды представлена на рис. 2.5.

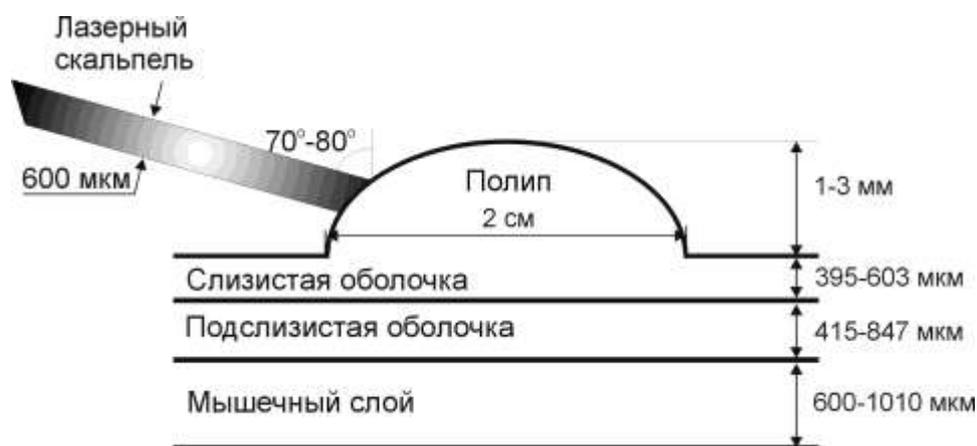


Рисунок 2.5. Геометрия расчета доли излучения, поглощенного в колоректальных полипах и тканях толстой кишки человека.

Структурно значимыми для исследования были три слоя стенки толстой кишки: слизистая оболочка, подслизистая основа и мышечный слой.

Слизистая оболочка. Толщина слизистой оболочки – 395-603 мкм, объемная доля рассеивателей – 4-20%, размер рассеивателей – 0.1-0.74 мкм [98, 99]. При этом в качестве основных типов рассеивателей выступают коллагено-

вые волокна [98, 99]. Спектральная зависимость показателя преломления слоя ($n(\lambda)$) моделировалась на основании закона Гладстона-Даля [11]:

$$n(\lambda) = \varphi n_{col}(\lambda) + (1 - \varphi) n_l(\lambda), \quad (2.5)$$

где φ – объемная доля рассеивателей, n_{col} – показатель преломления коллагеновых волокон, n_l – показатель преломления внутритканевой жидкости.

Согласно [105] в видимом диапазоне длин волн значение показателя преломления коллагеновых волокон равно 1.46. В рамках данной работы спектральная зависимость показателя преломления коллагеновых волокон моделировалась как $n_{col}(\lambda) = 0.61n_g(\lambda) + 0.39n_w(\lambda)$, где $n_g(\lambda) = 1.5272 + 2341.2 / \lambda^2 + 5.9473 \times 10^8 / \lambda^4$ – спектральная зависимость дегидратированного желатина [174], λ – длина волны (нм), $n_w(\lambda)$ – спектральная зависимость показателя преломления воды, табулированные значения которого представлены в работе [111]. Показатель преломления внутритканевой жидкости в видимом диапазоне длин волн равен 1.36 [184]. В данной работе спектральная зависимость внутритканевой жидкости моделировалась как $n_l(\lambda) = n_w(\lambda) + 0.184C$ [55], где $C = 0.15$ – концентрация белков во внутритканевой жидкости.

Диаметр кровеносных сосудов в слизистой оболочке составляет 6.4 ± 0.8 мкм [183]. Степень оксигенации крови по разным источникам 50-75% [98, 99], $72 \pm 3.5\%$ [120] или $59 \pm 8\%$ [77]. Объемная доля крови в слизистой оболочке толстой кишки лежит в пределах от 1 до 10% [98, 99, 149, 175, 176].

Оптические характеристики слизистой оболочки (коэффициенты рассеяния и поглощения, фактор анизотропии рассеяния) были измерены в рамках настоящей работы, результаты представлены в разделе 3.2.

Подслизистая оболочка. Толщина подслизистой оболочки – 415-847 мкм [149], объемная доля рассеивателей – 15-60%, размер рассеивателей – 1-6 мкм [98, 99]. Спектральная зависимость показателя преломления рассчитывалась с помощью уравнения (4) с учетом содержания коллагена в подслизистой оболочке. Диаметр кровеносных сосудов в подслизистой оболочке – 20-30 мкм [15,

16, 107]. Степень оксигенации крови – 50-75% [98]. Содержание крови в подслизистой оболочке лежит в пределах от 5 до 20% [98, 99].

Оптические характеристики подслизистой оболочки (коэффициенты рассеяния и поглощения, фактор анизотропии рассеяния) были исследованы в рамках настоящей работы, и результаты представлены в разделе 3.2.

Мышечный слой. Толщина мышечного слоя лежит в пределах от 600 до 1010 мкм [98, 99, 149]. Диаметр кровеносных сосудов в мышечном слое толстой кишки – 7.2 ± 2.9 мкм [15]. Интенсивность кровотока в мышечном слое составляет 13.1 ± 2.7 мл/100 г/мин [179] или 18 ± 10 мл/100 г/мин [157] и в объединенной слизисто/подслизистой оболочке – 32 ± 5.7 мл/100 г/мин [179] или 35 ± 5 мл/100 г/мин [157]. С другой стороны, данные работ [98, 99, 149, 175, 176] позволяют оценить, с учетом геометрии слоев, объемную долю крови в объединенной слизисто/подслизистой оболочке как $9.35 \pm 6.15\%$. Сравнение между собой данных работ [98, 99, 149, 157, 175, 176, 179] позволяет оценить объемную долю крови в мышечном слое как $4.7 \pm 3.8\%$.

Размер тяжей коллагеновых волокон, входящих в состав мышечного слоя, лежит в пределах от 50 до 200 мкм [162]. Типичное значение объемной доли рассеивателей для мышечной ткани составляет примерно 24% [159]. Оптические параметры обескровленной мышечной ткани исследовались ранее и были представлены в [137].

Полип. Поскольку аденоматозный полип представляет собой патологическое разрастание железистого эпителия толстой кишки, возвышающееся над уровнем слизистой оболочки [24, 43], то при проведении расчетов предполагалось, что оптические параметры доброкачественного полипа (за исключением кровенасыщенности) совпадают с оптическими параметрами слизистой оболочки толстой кишки, что также подтверждается сравнением оптических параметров слизистой оболочки, измеренных в данной работе, с оптическими параметрами полипов носа, измеренными в работе [140]. Диаметр кровеносных сосудов в полипах толстой кишки 10.7 ± 2.3 мкм [183]. Объемная доля крови –

$3.8 \pm 0.8\%$ [149]. Степень оксигенации по разным данным составляет $63 \pm 10\%$ [77] или $46 \pm 10\%$ [92].

Монте-Карло моделирование. Моделирование было выполнено в спектральном диапазоне 400-2000 нм. Структурно-морфологические и физиологические параметры различных слоев толстой кишки, использованные при моделировании, суммированы в табл. 2.4.

Таблица 2.4

Использованные при моделировании структурно-морфологические и физиологические параметры различных слоев толстой кишки, взятые из работ [15, 16, 24, 43, 77, 92, 98, 99, 107, 120, 141, 149, 157, 159, 175, 176, 179, 183]

Слой	Толщина слоя, мкм	Объемная доля рассеивателей	Диаметр кровеносных сосудов, мкм	Степень оксигенации крови, %	Объемная доля крови
Полип	1000-3000	0.04÷0.2	10.7 ± 2.3	50÷75	0.038 ± 0.008
Слизистая оболочка	395-603	0.04÷0.2	6.4 ± 0.8	50÷75	0.055 ± 0.045
Подслизистая оболочка	415-847	0.15÷0.6	25 ± 5	50÷75	0.125 ± 0.075
Мышечный слой	600-1010	0.24	7.2 ± 2.9	50÷75	0.047 ± 0.038

При проведении моделирования предполагалось, что числовая апертура облучающего волокна – 0.2, диаметр – 600 мкм и угол ввода излучения в ткань полипа варьировался от 0 (падение по нормали к поверхности) до 80 градусов от нормали к поверхности, что на практике может быть реализовано с помощью специальных насадок. При моделировании изменение угла ввода излучения в ткань учитывалось путем соответствующего изменения направляющих косинусов в функции LaunchPhoton программы MCML (Monte Carlo for Multi-Layered Media) [186]. Для учета диаметра волокна предполагалось, что координаты ввода фотонов равномерно распределены в области диаметром 600 мкм с центром в начале координат (что соответствует реальной процедуре проведения лазерной фотодеструкции колоректальных полипов), для чего вводились соответствующие изменения в функцию LaunchPhoton программы MCML [186]. Геометрически полип моделировался как сферический сегмент с основанием 2 см.

Высота полипа варьировалась от 1 до 3 мм [24, 43]. Показатель преломления внутри толстой кишки считался равным 1, а вне толстой кишки равным показателю преломления воды, численные значения которого представлены в работе [111].

При моделировании были использованы данные по оптическим свойствам 100%-оксигенированной и 100%-деоксигенированной крови, представленные в работе [101]. Поскольку измерения свойств крови в данной работе были выполнены для значения объемной концентрации эритроцитов в крови (гематокрита) 33.2%, а типичное значение гематокрита, как правило, составляет порядка 45%, что соответствует значению гематокрита венозной крови взрослого мужчины [13, 134], то оптические параметры крови (коэффициенты поглощения и рассеяния) представленные в работе [101] пересчитывались для значения гематокрита 45% с помощью выражений [177]:

$$\mu_a = \frac{H}{V} \sigma_a; \quad \mu_s = \frac{H}{V} (1-H)(1.4-H) \sigma_s, \quad (2.6)$$

где V – средний объем одиночного эритроцита, H – гематокрит, σ_a – сечение поглощения и σ_s – сечение рассеяния одиночного эритроцита. Соответственно

$$\begin{aligned} \mu_a^{new} &= \mu_a^{old} \frac{H_{new}}{H_{old}} = 1.3554 \mu_a^{old} \\ \mu_s^{new} &= \mu_s^{old} \frac{H_{new} (1-H_{new})(1.4-H_{new})}{H_{old} (1-H_{old})(1.4-H_{old})} = 0.993 \mu_s^{old} \end{aligned} \quad (2.7)$$

Здесь $H_{old} = 0.332$ – значение гематокрита, которому соответствуют данные представленные в работе [101], $H_{new} = 0.45$ – значение гематокрита, которому соответствуют данные используемые при моделировании, μ_a^{old} – коэффициенты поглощения крови представленные в работе [112], μ_a^{new} – коэффициенты по-

глощения крови используемые при моделировании, μ_s^{old} – коэффициенты рассеяния крови представленные в работе [112] и μ_s^{new} – коэффициенты рассеяния крови используемые при моделировании.

Окончательно для моделирования использовались оптические параметры, представляющие собой комбинацию оптических параметров измеренной нами практически обескровленной ткани (остаточное содержание крови оценивалось в 1-2%) и оптических параметров крови, полученных на основании данных, представленных в работе [112]. Коэффициенты поглощения (μ_a), рассеяния (μ_s) и фактор анизотропии рассеяния (g) соответствующих слоев (полип, слизистая оболочка, подслизистый слой, мышечная оболочка) кровенасыщенной ткани определялись как:

$$\begin{aligned}
 \mu_a(\lambda) &= C_{bl} C_k(\lambda) \mu_a^{blood}(\lambda) + (1 - C_{bl}) \mu_a^{tissue}(\lambda) \\
 \mu_s(\lambda) &= C_{bl} C_k(\lambda) \mu_s^{blood}(\lambda) + (1 - C_{bl}) \mu_s^{tissue}(\lambda) \\
 g(\lambda) &= \left((1 - C_{bl}) \mu_s^{tissue}(\lambda) g^{tissue}(\lambda) + C_{bl} C_k \mu_s^{blood}(\lambda) g^{blood}(\lambda) \right) / \mu_s(\lambda) \\
 \mu_a^{blood}(\lambda) &= S \mu_a^{oxy}(\lambda) + (1 - S) \mu_a^{deoxy}(\lambda) \\
 \mu_s^{blood}(\lambda) &= S \mu_s^{oxy}(\lambda) + (1 - S) \mu_s^{deoxy}(\lambda) \\
 g^{blood}(\lambda) &= \left(S \mu_s^{oxy}(\lambda) g^{oxy}(\lambda) + (1 - S) \mu_s^{deoxy}(\lambda) g^{deoxy}(\lambda) \right) / \mu_s^{blood}(\lambda)
 \end{aligned} \tag{2.8}$$

Здесь S – степень оксигенации крови; C_{bl} – объемная доля крови в соответствующем слое биологической ткани; μ_a^{oxy} – коэффициент поглощения 100%-оксигенированной крови; μ_a^{deoxy} – коэффициент поглощения 100%-деоксигенированной крови; μ_a^{tissue} – коэффициент поглощения соответствующего слоя обескровленной ткани; μ_s^{oxy} – коэффициент рассеяния 100%-оксигенированной крови; μ_s^{deoxy} – коэффициент рассеяния 100%-деоксигенированной крови; μ_s^{tissue} – коэффициент рассеяния соответствующего слоя обескровленной ткани; λ – длина волны; g^{tissue} – фактор анизотропии рассеяния соответствующего слоя обескровленной ткани; μ_s^{blood} – коэффициент

рассеяния крови при заданной степени оксигенации; g^{blood} – фактор анизотропии рассеяния крови при заданной степени оксигенации; g^{oxy} – фактор анизотропии рассеяния 100%-оксигенированной крови; g^{deoxy} – фактор анизотропии рассеяния 100%-деоксигенированной крови. C_k – корректирующий фактор, учитывающий локализацию крови в кровеносных сосудах. При этом зондирующее излучение взаимодействует не со всем объемом крови в сосудах, что снижает вклад крови в параметры рассеяния и поглощения кровенасыщенной биологической ткани [90, 124, 185]. Выражение для C_k было получено в работе [125], аппроксимацией данных, представленных в работе [124]:

$$C_k(\lambda) = \frac{1}{1 + 1.482(0.5\mu_a^{blood}d)^{1.151}}, \quad (2.9)$$

где d – диаметр кровеносных сосудов (см).

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

2.3. Изучение особенностей дистанционного и контактного воздействия высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм на ткани толстой кишки

Объектом воздействия в данном эксперименте был сегмент восходящей ободочной кишки, взятый от нефиксированного препарата после эндоскопической колэктомии, выполненной женщине 58 лет по поводу диффузного полипоза (см. рис. 2.6). С момента колэктомии до начала эксперимента прошло не более трёх часов. Оценивались глубина коагуляционного некроза и другие мор-

фологические изменения, возникшие в результате дистанционного и контактного воздействия непрерывного высокоэнергетического лазерного излучения 970 нм на стенку и плоские полипы ободочной кишки. После воздействия лазерного излучения со стороны слизистой оболочки, препарат был фрагментирован и маркирован в соответствии с зонами воздействия. Каждый фрагмент 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). Фотосъемка макрообъектов эксперимента выполнялась цифровой фотокамерой «Nikon COOLPIX S3100». Экспертная оценка и описание гистологических препаратов выполнены на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» под руководством д-ра мед. наук, профессора Г.Н. Масляковой.



(a)



(б)

Рисунок.2.6. Нефиксированный препарат ободочной кишки: (а) – вскрытая ободочная кишка (прямоугольником отмечен сегмент, взятый для эксперимента); (б) – изолированный сегмент восходящей ободочной кишки.

Источником высокоэнергетического лазерного излучения 970 нм служил портативный программируемый лазерный скальпель «ЛС-0,97-ИРЭ-Полус» (НТО «ИРЭ-Полус», Фрязино, Россия), регистрационное удостоверение N29/01050501/2512-01, сертификат соответствия N РОСС RU.ИМ04.В02817) (см. рис. 2.7 и табл. 2.5). Данная модель лазерного скальпеля отличается малыми габаритами, высокой надёжностью, наличием воздушного охлаждения, простотой в эксплуатации и отсутствием необходимости в специализированном инженерном сопровождении.



Рисунок. 2.7. Диодный лазерный скальпель «ЛС-0,97-ИРЭ-Полус».

Таблица 2.5

Основные технические параметры «ЛС-0,97-ИРЭ-Полус»

Максимальная выходная мощность излучения, Вт не менее:	12
Длина волны излучения, нм	970± 10
Режим работы	импульсн. и непрерывн.
Длительность импульса, мс	10...1000, 10 значений
Длительность импульса, мс	10...1000, 10 значений
Длина волны прицельного лазера, нм	532
Диаметр светонесущей жилы, мкм	300...600
Длина световода инструмента, м, не менее	2
Тип оптического разъема	SMA
Питание	220В, 50Гц, 150Вт (24В)
Масса, кг	7
Габариты, мм	120x260x330

Области применения лазерного скальпеля «ЛС-0,97-ИРЭ-Полус»:

- общая хирургия включая лапаро- и эндоскопические методы, а также полевая хирургия;
- оториноларингология, гинекология, гастроэнтерология, пульмонология, урология, стоматология;
- пластическая хирургия и косметология;
- онкология, включая детскую.

Назначение:

- контактные и бесконтактные хирургические и терапевтические методы, преимущественно малоинвазивные, обеспечивающие:
 - фотодеструкцию, рассечение, удаление мягких тканей и их новообразований;
 - коагуляцию мягких тканей различной степени интенсивности, в том числе обеспечивающую остановку кровотечений;
 - селективное фототермохимическое воздействие на ткани, включая хрящевые и коллаген, с возможностью их регенерации.

Основные отличительные особенности и преимущества «ЛС-0,97-ИРЭ-Полус» (по сведениям производителя):

- длина волны рабочего излучения 970 нм приходится на локальный максимум поглощения в воде и цельной крови, являющихся компонентами мягких тканей человека (см. рис. 2.8);
- режущий эффект близок к действию вдвое более мощного излучения с длиной волны 810 или 1064 нм и мало зависит от вида биологической ткани; одновременно излучение с $\lambda=970$ нм обладает хорошими гемостатическими свойствами;
- высокая плотность мощности излучения на рабочем торце световода до 10^4 Вт/см²;
- световолоконный инструмент выполнен на базе специально разработанного кварц-кварцевого обезвоженного волокна и имеет механическую защиту входа;

- зеленое излучение лазера-целелеказателя ($\lambda=532$ нм) расположено в области максимальной видимости и находится в цветовом контрасте с биологическими тканями;
- импульсный и непрерывный режимы работы с предварительным программированием;
- встроенный контроль мощности на входе и выходе волоконного инструмента;
- максимально простое управление, принцип "включил и работай";
- малые габариты и масса лазерной установки;
- питание от однофазной электросети с малым энергопотреблением;
- защита от внешних электромагнитных помех и отсутствие помех в сеть и эфир;
- высокая надежность и большой ресурс работы.

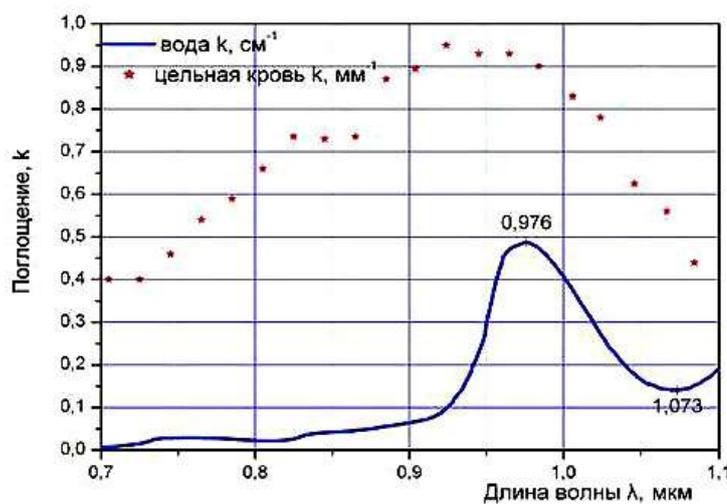


Рисунок. 2.8. Поглощение лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона в воде и цельной крови [5].

При дистанционном воздействии лазерное излучение подводилось к препаратам через гибкое, покрытое полиэтиленовой оболочкой кварцевое моноволокно $\varnothing 600$ мкм таким образом, чтобы диаметр светового пятна лазера-целелеказателя составлял 0,5 см. Торец световода был срезан под углом 90° и направлен перпендикулярно к плоскости препарата, чтобы световое пятно лазе-

ра-целеуказателя представляло собой правильную окружность с равномерным видимым распределением световой энергии по площади (см. рис. 2.9). Фиксация световода в заданном положении осуществлялась с помощью металлического держателя и лабораторного штатива.

При контактном воздействии конец кварцевого световода без выраженного давления касался поверхности интактной слизистой оболочки и поверхности полипов под углом 0-45° к нормали поверхности.



Рисунок. 2.9. Вид светового пятна лазера-целеуказателя.

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:

$$p = P / S, \quad (2.10)$$

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

При дистанционном воздействии использовались значения выходной мощности (P) 12, 9 и 6 Вт. Контактное воздействие проводилось методом множественных прерывистых точечных контактов конца световода с поверхностью

слизистой оболочки при тех же значениях выходной мощности. Время экспозиции (T) облучения контролировалось с помощью секундомера и составляло при дистанционном воздействии 15, 10 и 5 с, а при контактном – 1-2 с на контакт.

2.4. Оценка эффективности применения высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм для эндоскопической фотоабляции ректальных полипов плоского типа

На клиническом этапе исследования выполнена ограниченная лазерная фотодеструкция 27 мелких (от 0,4 см до 1,0 см в диаметре) доброкачественных ректальных полипов плоского типа, обнаруженных у пациентов обеих групп. Структура пациентов представлена в табл. 2.6. Сведения о гистологической структуре полипов, подвергнутых лазерной фотоабляции, представлены в табл. 2.7.

Таблица 2.6

Структура пациентов, перенесших лазерную абляцию ректальных полипов

Пациенты	40-50 лет	50-60 лет	40-60 лет
Мужчины	4	5	9
Женщины	5	7	12
ВСЕГО	9	12	21

Таблица 2.7

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

С целью минимизации возможных негативных последствий глубокого теплового повреждения стенки кишки, для абляции в амбулаторных условиях отбирались лишь полипы прямой кишки, которые локализовались ниже уровня тазовой брюшины (не выше 10-12 см от конца ануса в зависимости от конституциональных особенностей пациента). Контактная лазерная абляция полипов проводилась через фиброколоноскоп Olympus CF-E3 L.

Поскольку используемая модель лазерного скальпеля отличается отсутствием помех в электрическую сеть и эфир, с целью защиты глаз эндоскописта от вредного влияния отражённого лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона визуализация зоны воздействия проводилась с помощью эндоскопической видеокамеры Olympus OTV-SC с выводом изображения на видеомонитор Olympus OEV 142.

Применялась контактная методика ограниченной лазерной фотодеструкции 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). По возможности, вначале выполнялась поверхностная контурная фотокоагуляция полипа на границе с визуально нормальной слизистой, а затем – контактное воздействие по типу «решета» до достижения видимого коагуляционного некроза на всей площади поверхности плоского полипа. При этом частичная карбонизация поверхности в зоне фотоабляции считалась неизбежным и допустимым следствием контактного воздействия. Схематично методика контактной лазерной фотоабляции полипа изображена на рис. 2.10.

Рациональный выбор длины волны лазерного излучения для фотодеструкции полипов был сделан на основании показателей, полученных после выполнения пункта 2.2.2. настоящего исследования. Выбор контактной методики лазерной фотоабляции, а также значений выходной мощности (P) 6 и 9 Вт были обусловлены как данными, полученными в результате выполнения пункта 2.3. исследования, так и феноменом охлаждения зоны воздействия за счёт испарения биологической ткани при достижении порога vaporизации

($p \geq 2000$ Вт/см²). Это обеспечивало как профилактику глубокого ожога стенки толстой кишки, так и достижение фототермической деструкции плоских полипов на адекватную глубину. При контакте с нормальной и патологической тканью конец лазерного световода позиционировался чаще всего под углом 30-40° к плоскости поверхности. Допускалось лишь незначительное давление конца световода на ткани в точке контакта.

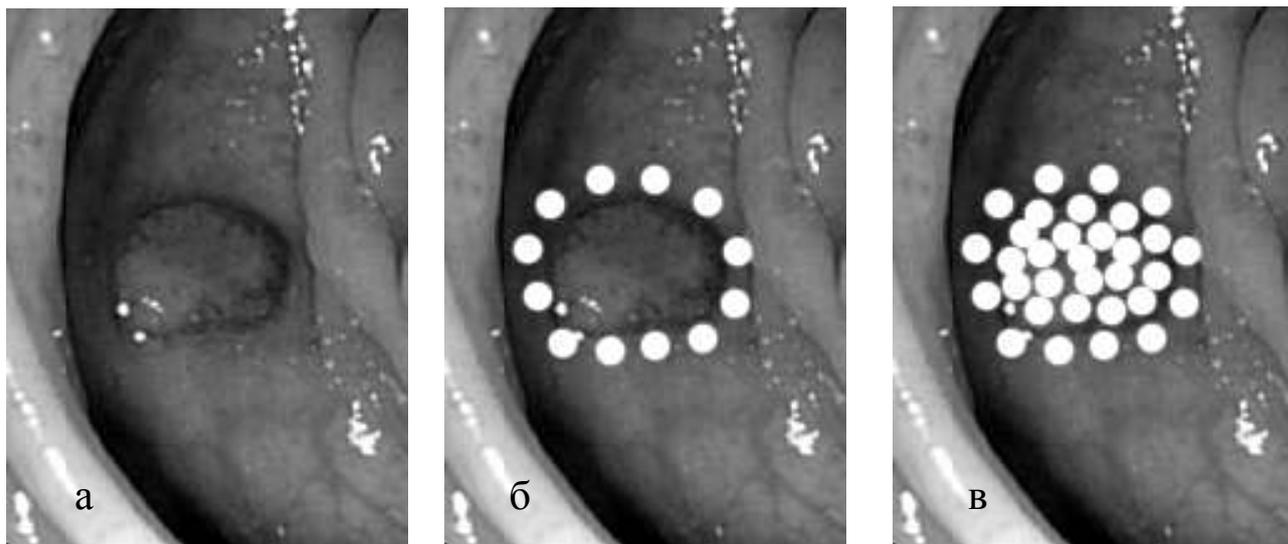


Рисунок. 2.10. Схематическое изображение контактной лазерной фотоабляции полипа: а – полип плоского типа; б – коагуляционные метки по контуру полипа; в – фотокоагуляция всей площади поверхности полипа по типу «решета».

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Селективная чувствительность иммунохимического экспресс-теста на скрытую фекальную кровь в скрининге колоректальных новообразований

Из 566 (100%) пациентов, прошедших скрининговое обследование, у 48 (8,4%) тест на скрытую фекальную кровь показал положительный результат. Из этих пациентов была сформирована основная группа повышенного риска по колоректальным новообразованиям. Структура пациентов с положительным тестом на СФК, которые вошли в состав основной группы, представлена в табл. 3.1 и на диагр. 3.1.

Таблица 3.1

Структура пациентов с положительным тестом на СФК

Возраст	Мужчины	Женщины	Обоего пола
40-50 лет	7	12	19
50-60 лет	11	18	29
Всего	18	30	48

Диаграмма 3.1

Структура пациентов с положительным тестом на СФК по полу и возрасту



Всем пациентам с положительным результатом анализа на скрытую фекальную кровь проведена профилактическая колоноскопия, которая была то-

тальной у 45 (93,8%). В трёх случаях осмотр всей толстой кишки выполнить не удалось по причинам, указанным в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Причины невыполнения тотальной колоноскопии

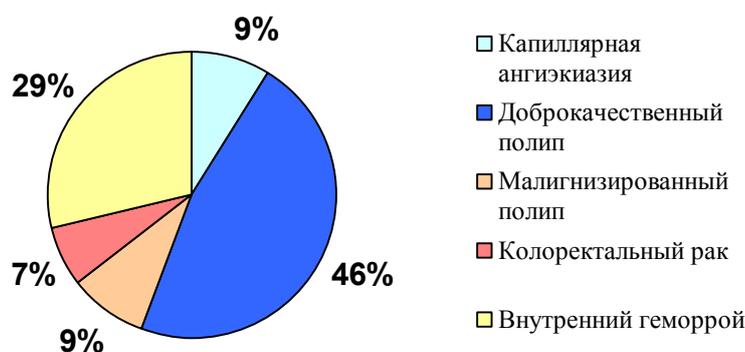
Причины невыполнения	Мужчины	Женщины	Всего
Стенозирующая опухоль нисходящей кишки	-	1	1
Выраженная долихосигма	1	-	1
Спаечная болезнь на фоне хронического аднексита	-	1	1

Трое пациентов исключены из дальнейшего исследования. Двое – по причине того, что в результате неполного осмотра толстой кишки не удалось обнаружить или исключить источник скрытого кровотечения. Одна пациентка исключена вследствие ошибочного проведения тестирования в день окончания menses. При тотальной колоноскопии у последней пациентки органической патологии толстой кишки выявлено не было.

Структура выявленной при профилактической колоноскопии патологии, послужившей источником скрытого кровотечения, представлена на диагр. 3.2 и в табл. 3.3.

Диаграмма 3.2

Структура выявленных причин скрытого толстокишечного кровотечения



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

Ни в одном случае не было обнаружено сочетания причин скрытого толстокишечного кровотечения, что, очевидно, объясняется недостаточным количеством наблюдений, поскольку у одного и того же пациента возможно наличие синхронного поражения сосудистого и неопластического характера.

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. Все пациенты с выявленным колоректальным раком направлены на лечение в специализированные стационары, где им выполнены радикальные оперативные вмешательства.

Примечательным было то, что карцинома, обнаруженная у женщины 58 лет, локализовалась в средней трети нисходящей кишки, была циркулярной и стенозирующей (диаметр просвета кишки в зоне опухолевого сужения был не более 1,0 см), но не давала клинической симптоматики. По гистологическому строению новообразование представляло собой низкодифференцированную аденокарциному.

У мужчины 47 лет эндофитная раковая опухоль локализовалась в проксимальной трети поперечной кишки и занимала не более 1/4 окружности просвета на протяжении около 2,0 см. По гистологическому строению данная опухоль также представляла собой низкодифференцированную аденокарциному.

У мужчины 54 лет карцинома локализовалась в селезёночном изгибе ободочной кишки и макроскопически определялась в виде бляшковидного поражения красноватой окраски, овальной формы, с незначительным втяжением в центральной части. Размеры новообразования были примерно $2,5 \times 2,0 \times 0,3$ см. При инструментальной пальпации имела место незначительная контактная кровоточивость. По данным гистологического исследования новообразование представляло собой умеренно-дифференцированную аденокарциному.

У 4 пациентов обнаружено по одному малигнизированному полипу. Только в одном случае имелись визуальные признаки, подозрительные на малигнизацию: выраженная гиперемия, контактная кровоточивость и фибриновые наложения на поверхности полипа. Тем не менее, в данном случае не удалось верифицировать злокачественное перерождение полипа с помощью одной лишь щипцовой биопсии. У 1 пациента полип локализовался в прямой кишке, у 2 – в сигме и у 1 – в нисходящей кишке. Малигнизированные полипы имели округлую или крупнодольчатую форму, широкое или суженное основание; размер их колебался от 1,2 до 2,5 см, а результаты гистологического исследования 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. Выполненная эндоскопическая полипэктомия была расценена как радикальный метод лечения данных малигнизированных полипов. Все больные были поставлены на диспансерный учёт у онколога. При контрольной колоноскопии, проведённой через 3, 6 и 12 месяцев с момента полипэктомии, рецидива полипозного поражения толстой кишки не выявлено.

Особое внимание уделялось качественной подготовке толстой кишки, от которой во многом зависит эффективность эндоскопической диагностики, особенно мелких полипов. Подготовка к колоноскопии проводилась преимущественно лаважным методом с использованием препарата Фортранс (Ипсен, Франция).

Всего у 21 пациента обнаружено 35 доброкачественных полипов. Последние были одиночными (71%) или единичными (29%), локализовались преимущественно в левой половине толстой кишки (72%) и по данным гистологического исследования биоптатов представляли собой, как правило, разновидности аденомы с дисплазией эпителия I-II ст. Гиперпластические полипы и дисплазия эпителия III ст. встречались сравнительно редко.

Размер доброкачественных аденоматозных полипов варьировал от 0,5 см до 3,0 см. Макроскопически полипы чаще всего были представлены округлыми или полусферическими образованиями с гладкой или дольчатой поверхностью. Наличие у полипов ножки или суженного основания наблюдалось примерно в 25% случаев. Аденоматозные полипы на широком основании имели в основном полусферическую форму или крупнодольчатое строение, но встречались также полипы плоского типа, имеющие вид бляшки округлой или овально-продолговатой формы. Окраска полипов за небольшим исключением не отличалась от окружающей слизистой оболочки. Редко наблюдалась незначительная гиперемия поверхности образования. Контактная кровоточивость при инструментальной пальпации полипов и другие визуальные признаки малигнизации отсутствовали.

При инструментальной пальпации важным признаком отсутствия инвазивного роста являлось свободное смещение основания или ножки полипа вместе с окружающей слизистой оболочкой благодаря рыхлости интактной соединительной ткани подслизистого слоя.

Основные сведения о выявленных доброкачественных полипах представлены в табл. 3.4 и на диаграммах 3.3-3.4.

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

Диаграмма 3.3

Гистологическая структура выявленных доброкачественных полипов

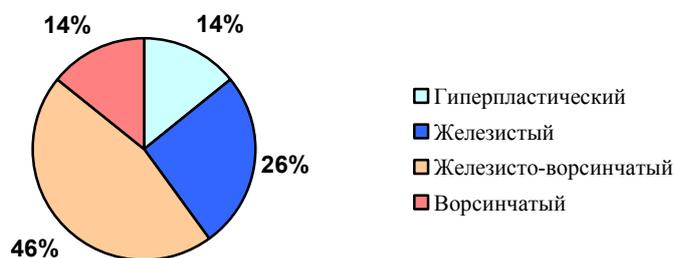
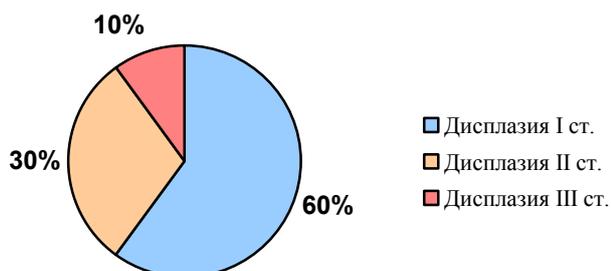


Диаграмма 3.4

Выраженность дисплазии эпителия в аденоматозных полипах



После предварительной щипцовой биопсии выполнена тотальная петлевая биопсия всех полипов, на которые возможно было без технических сложностей наложить диатермическую петлю. Абляция гиперпластических полипов и мелких аденом проводилась с помощью лазерной фотокоагуляции, а также электрокоагуляции диатермическими щипцами. Все диагностические и лечебные пособия выполнены без седации. Осложнений в процессе первичной полипэктомии, а также во время динамического наблюдения пациентов не было.

Данные табл. 3.3 показывают, что в 17 (38%) из 45 случаев причиной скрытого толстокишечного кровотечения были не латентные колоректальные новообразования, а клинически непроявленная сосудистая патология (внутренний геморрой – 13, капиллярная ангиэктазия – 4). 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 иной патологией, не исключающей возникновение скрытого кровотечения.

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 в скрининге колоректальных новообразований.

У 7 (15,5%) из 45 пациентов основной группы диагностированы злокачественные поражения 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 (см. диаграммы 3.5-3.6).

Диаграмма 3.5

Возрастная структура пациентов с выявленными колоректальными новообразованиями

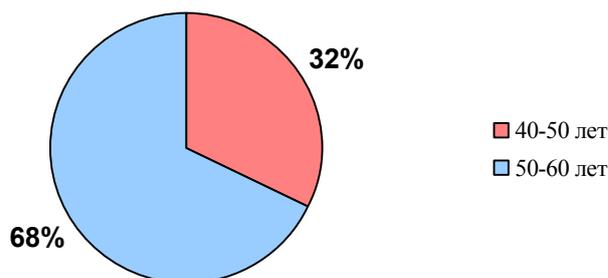
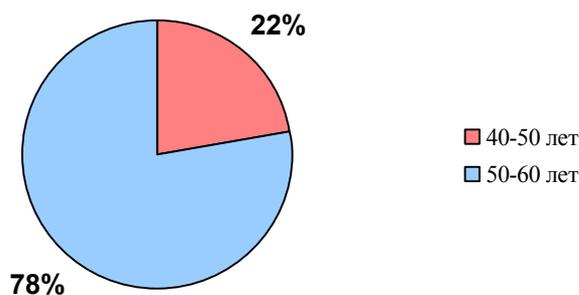


Диаграмма 3.6

Возрастная структура пациентов с колоректальным раком, включая малигнизированные полипы



В своевременном обнаружении малигнизации полипов ключевую роль сыграла тотальная петлевая биопсия полипов (первичная полипэктомия) с последующим гистологическим исследованием полипэктомических препаратов. При этом данные щипцовой биопсии, выполненной непосредственно перед полипэктомией, свидетельствовали о доброкачественном характере полипов.

Результаты эндоскопического обследования пациентов группы сравнения представлены в табл. 3.5.

Как показывают данные табл. 3.5, полипы выявлены у 18 (29%) пациентов. В то же время у 23 (37%) не было выявлено грубой органической патологии ободочной кишки, а 12 (19,4%) – всей толстой кишки. Сочетанная органическая патология выявлена у 27 (43,5%) пациентов. Чаще всего имело место сочетание геморроя или полипов с поверхностным проктосигмоидитом.

Таблица 3.5

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%)

По гистологическому строению выявленные полипы в 72% случаев представляли собой различные варианты аденомы, а в 28% случаев – гиперпластические полипы. Визуальные и гистологические (на основании данных щипцо-

вой 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.

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.

3.2. Результаты исследований по биофотонике

3.2.1. Оптические параметры слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки человека.

На рисунках 3.1-3.4 показаны спектры поглощения и рассеяния света тканей толстой кишки, рассчитанные с помощью метода ИМК на основе экспериментальных значений коэффициентов диффузного отражения и полного и

коллимированного пропускания. На рис. 3.1 показаны спектры поглощения слизистой и подслизистой оболочек в спектральном диапазоне от 350 до 2500 нм. Вертикальные линии соответствуют среднеквадратичному отклонению (SD), рассчитанному по формуле:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\bar{\mu}_a - \mu_{ai})^2}{N(N-1)}}, \text{ где} \quad (3.1)$$

$N = 10$ – число измеренных образцов слизистой или подслизистой оболочки, μ_{ai} – коэффициент поглощения i -го образца биологической ткани и $\bar{\mu}_a$ – среднее значение коэффициента поглощения в каждой спектральной точке, найденное по формуле:

$$\sum_{i=1}^N \mu_{ai} / N \quad (3.2).$$

В спектре хорошо видны полосы поглощения воды с максимумами на 1185, 1450 и 1945 нм [111, 142] и гемоглобина с максимумами на 410, 545 и 575 нм [145]. Значительно менее выражены полосы поглощения воды с максимумами на 975 и 1785 нм. Наблюдаемый рост поглощения в области свыше 2200 нм является коротковолновым плечом полосы поглощения воды с максимумом на 2950 нм [111, 142]. Увеличение среднеквадратичного отклонения коэффициента поглощения, наблюдаемое в области полос поглощения, свидетельствует о различии в содержании воды и гемоглобина для разных образцов биологической ткани.

Символами на рис. 3.1 показаны экспериментальные данные, представленные в литературе [69, 76, 87, 127, 182]. Сравнение полученных нами и представленных другими авторами данных показывает достаточно хорошее согласование между ними, за исключением данных работ [87, 127] в сине-зеленой области спектра. Эти различия связаны с несхожестью методов обработки экспериментальных данных. Так восстановление оптических характеристик, представленных в работе [127], было выполнено с использованием метода Кубелки-Мунка [93, 102], а данные, представленные в работе [87], были восстановлены с

использованием одномерного решения уравнения переноса излучения в диффузионном приближении [95]. Поскольку эти методы [93, 95, 102] являются приближенными методами решения уравнения переноса, то их использование для обработки экспериментальных данных, по-видимому, и приводит к наблюдаемому различию в значениях коэффициентов поглощения, представленных в настоящей работе и в работах [87, 127].

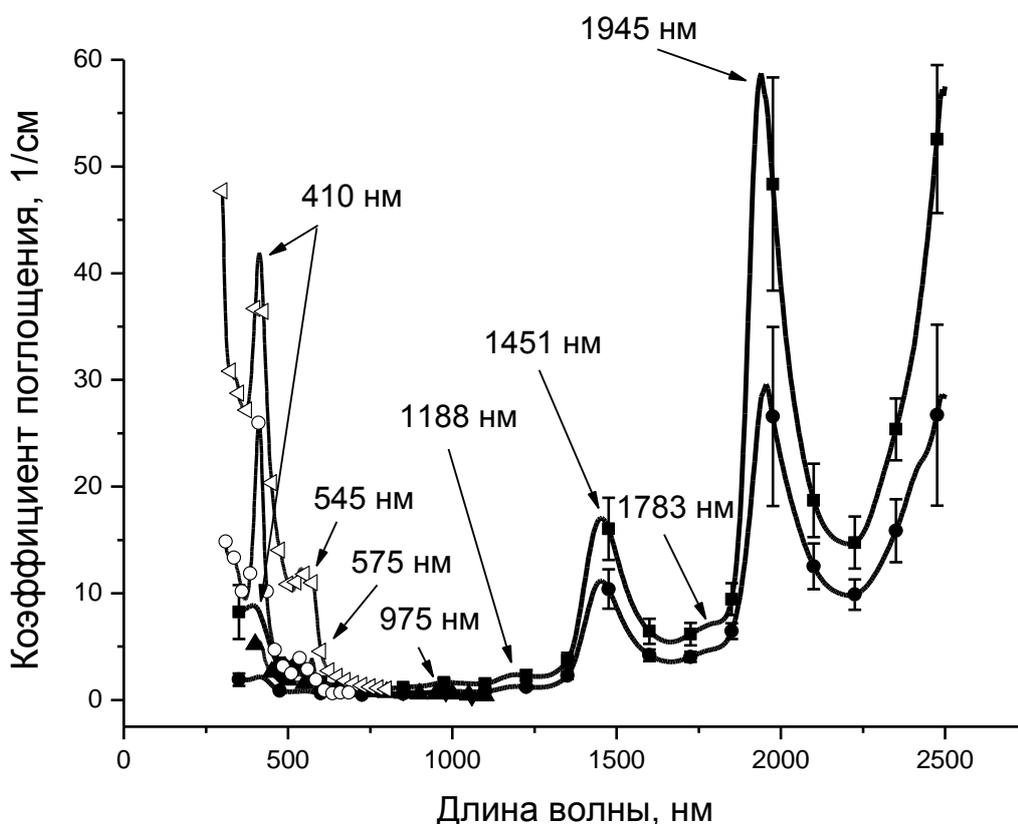


Рисунок. 3.1. Коэффициент поглощения тканей толстой кишки человека. Вертикальные линии показывают среднее квадратичное отклонение. Символы ■ соответствуют коэффициентам поглощения слизистой оболочки толстой кишки человека, измеренным в настоящей работе. Символы ● соответствуют коэффициентам поглощения подслизистой оболочки толстой кишки человека, измеренным в настоящей работе. Символы ▲ соответствуют данным работы [182], ◯ соответствуют данным работы [127], ◁ соответствуют данным работы [87], ▼ соответствуют данным работы [69], ◆ соответствуют данным работы [76].

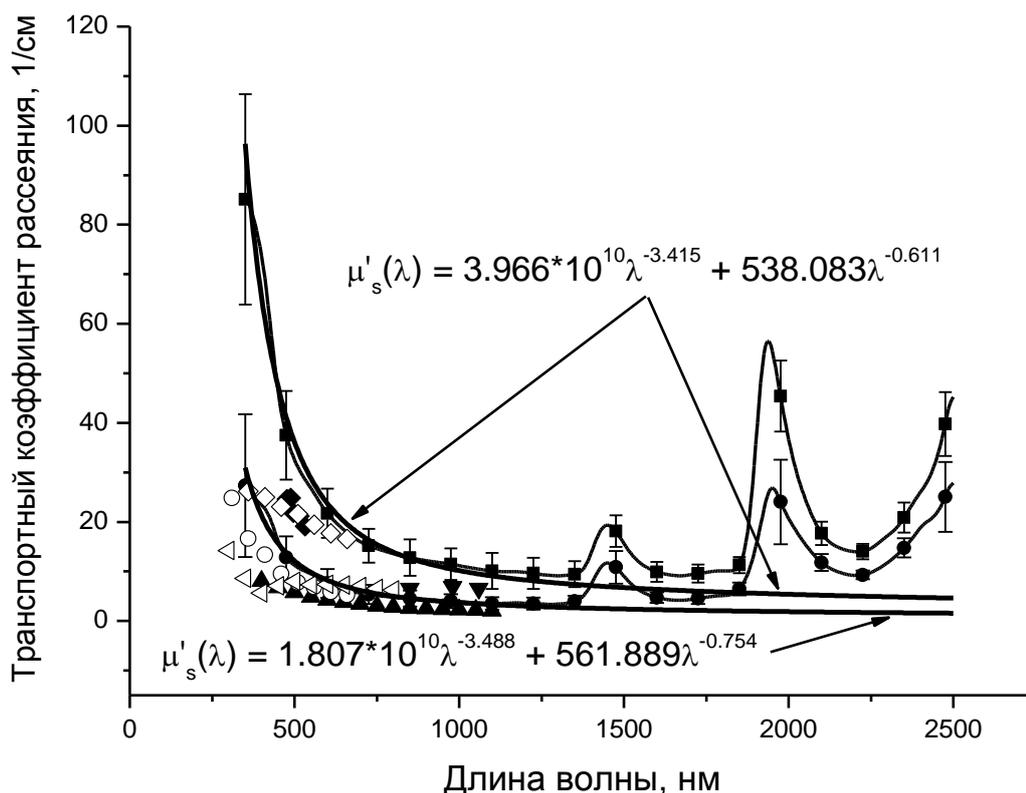


Рисунок. 3.2. Транспортный коэффициент рассеяния тканей толстой кишки человека. Вертикальные линии показывают среднее квадратичное отклонение. Символы ■ соответствуют значениям транспортного коэффициента рассеяния слизистой оболочки толстой кишки человека, измеренным в настоящей работе. Символы ● соответствуют значениям транспортного коэффициента рассеяния подслизистой оболочки толстой кишки человека, измеренным в настоящей работе. Символы ◇ соответствуют данным работы [77], ▲ соответствуют данным работы [182], ○ соответствуют данным работы [127], ◁ соответствуют данным работы [87], ▼ соответствуют данным работы [69], ◆ соответствуют данным работы [76].

Сравнение спектров поглощения слизистой оболочки и подслизистого слоя показывает, что поглощение в слизистой оболочке выше, что особенно заметно в спектральной области от 1000 до 2500 нм. Судя по всему, данное различие, главным образом, связано с большим содержанием воды (основного хромофора исследуемых тканей в данной спектральной области) в слизистой оболочке по сравнению с подслизистым слоем. Помимо этого, имеет место оптический механизм усиления поглощения, связанный с многократным рассеиванием. В отличие от воды, биологическая ткань является многократно рассеива-

ющей средой. Для расчёта оптических свойств таких сред, как правило, используется статистическое моделирование на основе дискретного представления о фотонах и описания процессов многократного рассеяния и поглощения методом Монте-Карло. В рамках этого подхода принципиальное различие между слабо и сильно рассеивающей средой состоит в том, что во втором случае средняя длина пробега фотонов между актами взаимодействия со структурными элементами биологической ткани, ответственными за поглощение фотонов, существенно меньше, чем в первом. Поэтому при прочих равных условиях в сильно рассеивающей среде доля поглощенных фотонов за счёт переоблучения поглощающих центров многократно рассеянными фотонами может быть больше, чем в слабо рассеивающей среде с тем же самым количеством поглощающих частиц за счёт увеличения числа актов взаимодействия. Описанный выше механизм усиления поглощения за счёт многократного рассеяния обсуждался применительно к проблемам фототермотерапии [38], и компьютерное моделирование, выполненное в данной работе, качественно подтвердило вклад эффекта многократного рассеяния в увеличение поглощения. Как видно из рисунков 3.2 и 3.3, рассеяние в слизистой оболочке превалирует над рассеянием в подслизистом слое, что и порождает, в совокупности с большим содержанием воды, более сильное поглощение в слизистой оболочке (см. рис. 3.1).

На рис. 3.2 представлены спектры транспортного коэффициента рассеяния слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки человека, полученные усреднением соответствующих спектров, измеренных для каждого из 20 образцов биологической ткани. Вертикальные линии соответствуют среднеквадратичному отклонению рассеивающих характеристик слизистой и подслизистой оболочек, полученных в процессе измерений. Хорошо видно, что в области 350-1300 нм транспортный коэффициент рассеяния плавно спадает в сторону больших длин волн, что в целом соответствует общему характеру спектрального поведения рассеивающих характеристик биологических тканей. Однако, начиная с 1300 нм, с ростом длины волны, спектральное поведение транспортного коэффициента рассеяния становится диаметрально противополо-

ложным и наблюдается отклонение от монотонной зависимости в области полос поглощения.

Эффект отклонения спектральной зависимости рассеивающих характеристик от монотонной зависимости объясняется увеличением влияния мнимой части комплексного показателя преломления рассеивающих центров, в качестве которых в данном случае выступают коллагеновые волокна, в области полос поглощения. Согласно теории Ми, интенсивность рассеянного излучения в основном определяется комплексным показателем преломления рассеивателей биологической ткани [3], и рост мнимой части комплексного показателя преломления в области полос поглощения приводит к изменению как сечения рассеяния, так и транспортного коэффициента рассеяния в данной спектральной области. Помимо этого, увеличение мнимой части комплексного показателя преломления рассеивателей вызывает значительное уменьшение фактора анизотропии рассеяния g , который наравне с коэффициентом рассеяния биологической ткани μ_s формирует спектр транспортного коэффициента рассеяния $\mu'_s = \mu_s(1 - g)$. Ранее было экспериментально показано [138, 139], что в области полос поглощения воды с максимумами на 1450 и 1945 нм наблюдается снижение g , что неизбежно приводит к росту транспортного коэффициента рассеяния и появлению полос в его спектре. При этом величина уменьшения фактора анизотропии рассеяния в области полос поглощения пропорциональна интенсивности полос поглощения. Эти измерения согласуются с данными работ [91, 178], авторами которых была разработана теория и построена компьютерная модель, объясняющие наблюдаемое поведение спектра коэффициента рассеяния. Представленные на рисунке 14 данные хорошо согласуются с вышеизложенным. В области 350-1300 нм поглощение воды либо незначительное, либо полосы поглощения сравнительно малоинтенсивные (см. рис. 3.3 и данные работ [111, 142]). Соответственно формирование спектра транспортного коэффициента рассеяния в данной спектральной области определяется в основном действительной частью комплексного показателя преломления, и спектр транспортного коэффициента рассеяния достаточно монотонно спадает в сторону

больших длин волн. В области 1300-2500 нм в спектре поглощения наблюдаются достаточно интенсивные полосы поглощения воды. Наличие сильных полос поглощения приводит к тому, что формирование спектра происходит не только под влиянием действительной, но и мнимой части комплексного показателя преломления рассеивающих центров биологической ткани, что и проявляется в виде увеличения светорассеяния в данной спектральной области с достаточно сильными пиками в области полос поглощения.

Символами на рис. 3.2 показаны экспериментальные данные, представленные в литературе [69, 76, 77, 87, 127, 182]. Сравнение полученных нами и представленных другими авторами данных показывает достаточно хорошее согласие между ними. В тоже время хорошо видно, что данные работ [76, 77] лежат в интервале между значениями транспортного коэффициента рассеяния слизистой и подслизистой оболочек, а данные работ [69, 87, 127, 182] лежат ниже, чем значения транспортного коэффициента рассеяния подслизистого слоя. Эти различия связаны с несхожестью методов хранения и подготовки образцов для проведения спектральных измерений. Во-первых, во всех, без исключения, предыдущих исследованиях [69, 76, 77, 87, 127, 182] измерения выполнялись без аппаратного разделения тканей толстой кишки на слизистую оболочку и подслизистый слой. Помимо этого, образцы в работах [69, 127, 182] подвергались предварительной глубокой заморозке при температурах от $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ [182] до $77\text{ }^{\circ}\text{K}$ [69], причем в последнем случае образцы гомогенизировались. Совершенно очевидно, что при глубокой заморозке и гомогенизации образцов биологических тканей происходило изменение их рассеивающих характеристик, что, по-видимому, и является главной причиной наблюдаемых различий между полученными нами данными и данными, представленными в работах [69, 127, 182]. Наблюдаемые в синей области спектра различия между нашими данными, представленными на рис. 3.2, и данными работы [87] связаны с несхожестью методик обработки экспериментальных данных, а именно в использовании авторами работы [87] для обработки одномерного решения уравнения переноса излучения в диффузионном приближении [95], что и при-

вело к существенному завышению значений коэффициента поглощения и занижению значений транспортного коэффициента рассеяния. Сравнение полученных нами значений (см. рис. 3.2) и данных, представленных в работах [76, 77], показывает хорошее согласование между ними. Поскольку авторы работ [76, 77] не проводили аппаратного разделения слизистой оболочки и подслизистого слоя, то, как видно из рис. 3.2, усреднение значений транспортного коэффициента рассеяния для слизистой оболочки и подслизистого слоя, полученных в настоящей работе, даст хорошее согласование с данными работ [76, 77].

Как было показано в работах [37, 57, 58, 103, 135, 146, 162, 173, 184, 187], в видимой и ближней ИК области спектра, спектральная зависимость как коэффициента рассеяния, так и транспортного коэффициента рассеяния с хорошей точностью аппроксимируется степенной функцией вида: $\mu'_s(\lambda) = a\lambda^{-w}$, где параметр a определяется концентрацией рассеивающих центров биологической ткани и отношением показателей преломления рассеивателей и окружающей их среды, а параметр w (волновой экспонент) характеризует средний размер рассеивателей и определяет спектральное поведение спектра рассеяния. На рис. 3.2 показана аппроксимация спектра транспортного коэффициента рассеяния слизистой оболочки функцией $\mu'_s(\lambda) = 3.966 \times 10^{10} \lambda^{-3.415} + 538.083 \lambda^{-0.611}$, и транспортного коэффициента рассеяния подслизистого слоя функцией $\mu'_s(\lambda) = 1.807 \times 10^{10} \lambda^{-3.488} + 561.889 \lambda^{-0.754}$, где λ – длина волны, нм. Из данного рисунка видно, что эти функции хорошо аппроксимируют экспериментальные данные в спектральном диапазоне 350-1300 нм, в отличие от спектральной области 1300-2500 нм, в которых наблюдается расхождение между экспериментальными данными и аппроксимирующей зависимостью. То, что аппроксимирующие функции являются комбинацией двух степенных функций, свидетельствует о формировании спектра транспортного коэффициента рассеяния как минимум двумя типами рассеивателей. Первое слагаемое аппроксимирующей функции отвечает за светорассеяние, вызванное достаточно малыми (хотя и не так называемыми рэлеевскими рассеивателями, для которых волновой экспо-

нент равен 4) рассеивателями биологической ткани, в качестве которых могут выступать митохондрии клеток, отдельные коллагеновые волокна и т.д. Второе слагаемое соответствует достаточно крупным рассеивателям, т.н. рассеивателям Ми, в качестве которых могут выступать жгуты волокон или их сплетения, а также клеточные мембраны или другие достаточно крупные компоненты клеток эпителия.

Сравнение между собой функций, аппроксимирующих спектры транспортного коэффициента рассеяния слизистой оболочки и подслизистого слоя, свидетельствует о том, что эффективные размеры рассеивателей этих типов биологических тканей практически совпадают между собой. В тоже время видно, что слизистая оболочка содержит большее количество мелких рассеивателей по сравнению с подслизистым слоем, что полностью совпадает со структурными особенностями этих биологических тканей.

На рис. 3.3 представлены спектры коэффициента рассеяния слизистой оболочки и подслизистого слоя стенки толстой кишки человека, полученные усреднением соответствующих спектров, измеренных для каждого из 20 образцов биологических тканей. Вертикальные линии соответствуют среднеквадратичному отклонению рассеивающих характеристик слизистой оболочки и подслизистого слоя, полученных в процессе измерений. Хорошо видно, что в области 350-1800 нм коэффициент рассеяния плавно спадает в сторону больших длин волн, что в целом соответствует общему характеру спектрального поведения рассеивающих характеристик биологических тканей. Однако, начиная с 1800 нм, с ростом длины волны наблюдается рост коэффициента рассеяния и появление пиков в области полос поглощения, что объясняется увеличением влияния мнимой части комплексного показателя преломления рассеивающих центров в области полос поглощения.

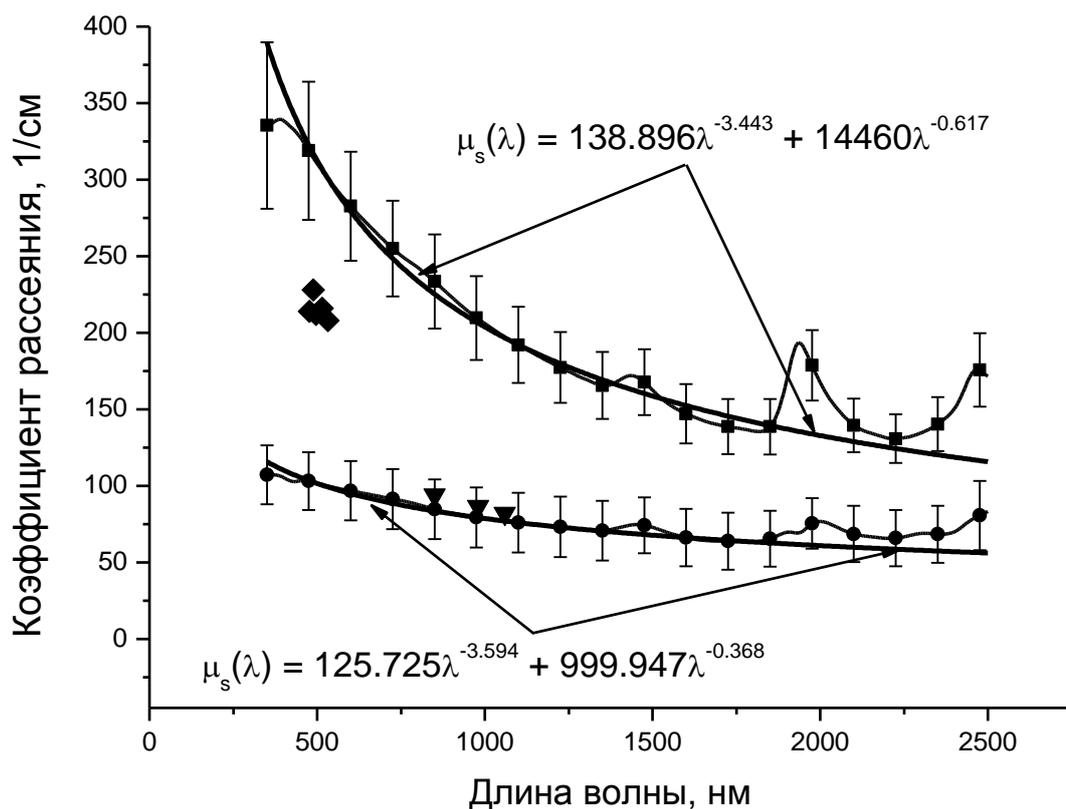


Рисунок 3.3. Коэффициент рассеяния тканей толстой кишки человека. Вертикальные линии показывают среднеквадратичное отклонение. Символы ■ соответствуют коэффициентам рассеяния слизистой оболочки толстой кишки человека, измеренным в настоящей работе. Символы ● соответствуют коэффициентам рассеяния подслизистой оболочки толстой кишки человека, измеренным в настоящей работе. Символы ▼ соответствуют данным работы [69], ◆ соответствуют данным работы [76].

Символами на рис. 3.3 показаны экспериментальные данные, представленные в литературе [69, 76]. Хорошо видно, что значения коэффициента рассеяния, представленные в работе [76], лежат в интервале между значениями коэффициента рассеяния слизистой и подслизистой оболочек. Поскольку авторы работы [76] не разделяли рассеивающих характеристик слизистой и подслизистой оболочек, то, как видно из рис. 3.3, усреднение значений коэффициента рассеяния для слизистой и подслизистой оболочек, измеренных в данной работе, даст хорошее согласование с данными работы [76]. Данные, представленные в работе [69], практически совпадают с полученными нами значениями коэф-

коэффициента рассеяния для подслизистой оболочки, что, по-видимому, связано с глубокой заморозкой и гомогенизацией образцов биологических тканей, выполненной в работе [69].

На рис. 3.3 показана аппроксимация спектральной зависимости коэффициента рассеяния слизистой оболочки функцией $\mu_s(\lambda) = 138.896\lambda^{-3.443} + 14460\lambda^{-0.617}$ и коэффициента рассеяния подслизистого слоя функцией $\mu_s(\lambda) = 125.725\lambda^{-3.594} + 999.947\lambda^{-0.368}$, где λ – длина волны, нм. Из рисунка видно, что данные функции хорошо аппроксимируют экспериментальные данные в спектральном диапазоне 350-1800 нм, в отличие от спектральной области 1800-2500 нм, в которых наблюдается расхождение между экспериментальными данными и аппроксимирующей зависимостью. Как и для транспортного коэффициента рассеяния, аппроксимирующие функции являются комбинацией двух степенных функций, что свидетельствует о формировании спектра коэффициента рассеяния как минимум двумя типами рассеивателей.

На рис. 3.4 представлены спектральные зависимости фактора анизотропии рассеяния слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой кишки и их аппроксимация функциями $g(\lambda) = 0.769 + 0.178 \left(1 - \exp \left(-\frac{\lambda - 378.69}{111.061} \right) \right)$ для слизистой оболочки и $g(\lambda) = 0.767 + 0.186 \left(1 - \exp \left(-\frac{\lambda - 380.381}{128.071} \right) \right)$ для подслизистого слоя, где λ – длина волны, нм. Из данного рисунка видно, что в области 350-1300 нм экспериментальные данные хорошо аппроксимируются данными функций, причем в видимой области спектра формирование спектра анизотропии рассеяния происходит под влиянием как мелких, так и крупных частиц, в то время как в ИК области спектра основной вклад вносят только достаточно крупные рассеиватели, о чем свидетельствует рост фактора анизотропии рассеяния с увеличением длины волны. В спектральной области 1300-2500 нм наблюдается значительный спад фактора анизотропии с резкими провалами в области полос поглощения воды, что объясняется влиянием мнимой части комплексного показателя преломления как самих рассеивателей, так и окружающей их среды.

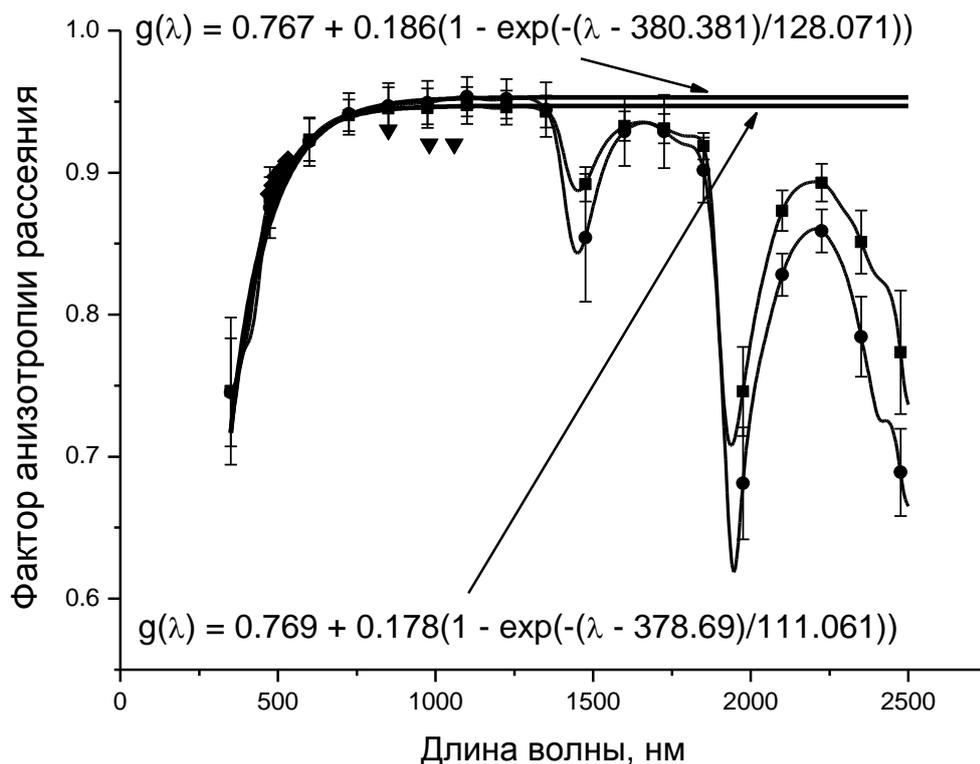


Рисунок 3.4. Фактор анизотропии рассеяния тканей толстой кишки человека. Вертикальные линии показывают среднее квадратичное отклонение. Символы ■ соответствуют фактору анизотропии рассеяния слизистой оболочки толстой кишки человека, измеренному в настоящей работе. Символы ● соответствуют фактору анизотропии рассеяния подслизистой оболочки толстой кишки человека, измеренному в настоящей работе. Символы ▼ соответствуют данным работы [69], ◆ соответствуют данным работы [76].

Глубина проникновения света является одной из важнейших характеристик для корректного дозирования лазерного облучения при фототермическом воздействии, в частности в эндоскопической хирургии толстой кишки. Оценка глубины проникновения излучения в биологическую ткань (δ) была выполнена с использованием соотношения $\delta = 1/\sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu'_s)}$ [37] и результат показан на рис. 3.5. Глубина проникновения излучения в ткани толстой кишки рассчитывалась с использованием значений коэффициента поглощения и транспортного коэффициента рассеяния, представленных на рисунках 3.1 и 3.2. При проведении вычислений выполнялось усреднение значений обоих коэффициентов по всем 20 измеренным образцам биологических тканей.

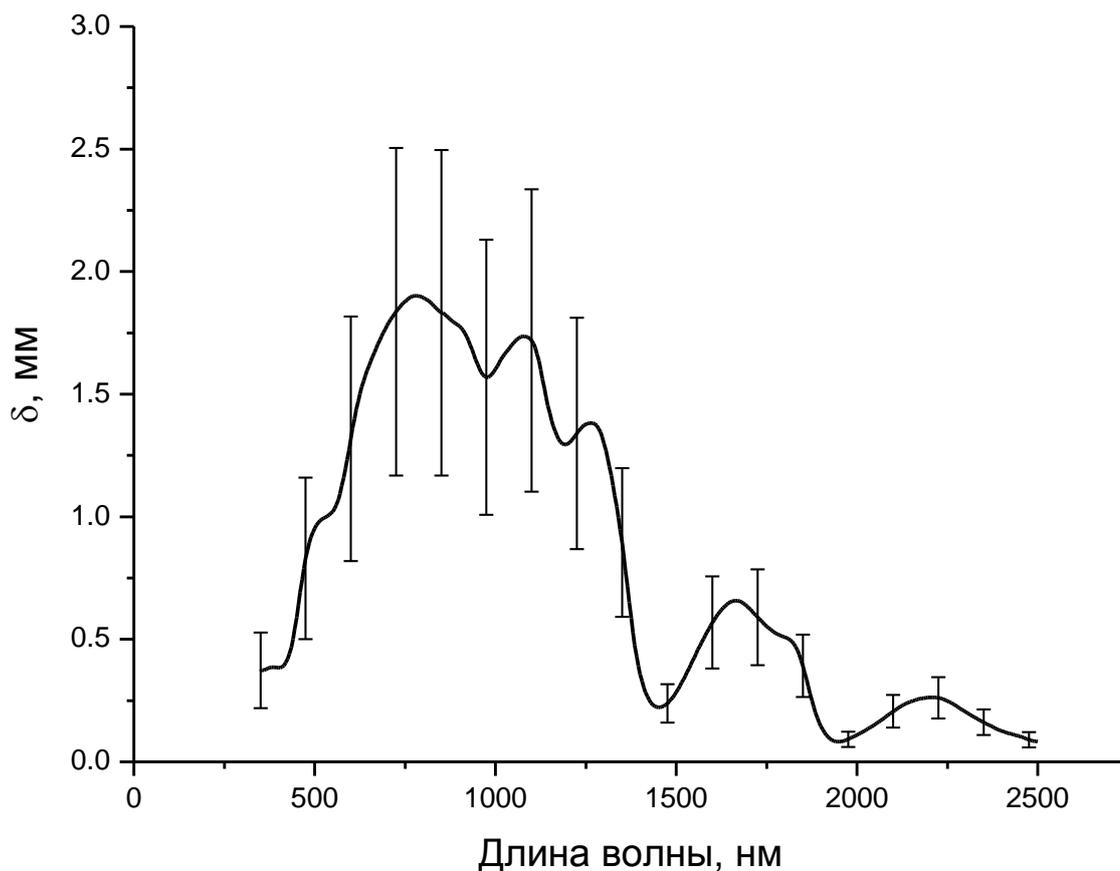


Рисунок 3.5. Зависимость глубины проникновения излучения (δ) в ткани толстой кишки от длины волны, рассчитанная по экспериментальным данным, представленным на рисунках 3.3 и 3.4.

На рис. 3.5 хорошо видно, что в зависимости от длины волны зондирующего излучения, глубина его проникновения значительно меняется. Максимальный эффект наблюдается 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 излучения аргонового лазера ($\lambda = 514$ нм) глубина проникновения составляет 0.98 ± 0.38 мм, в области диодных лазеров ($\lambda = 810$ нм, 970 нм 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, в области излучения

эрбиевого лазера ($\lambda = 1.56$ мкм) глубина проникновения составляет 0.46 ± 0.15 мм, и в области излучения волоконного лазера на тулий-активированном волокне ($\lambda = 1.9$ мкм) глубина проникновения составляет 0.14 ± 0.05 мм.

3.2.2. Определение оптимальной длины волны лазерного излучения для фототермического воздействия на колоректальные полипы и нормальные ткани толстой кишки человека.

Доля поглощенного в биологической ткани падающего излучения является одним из важнейших параметров, используемых для дозиметрии излучения при фототермических процедурах, а также для выбора оптимальной длины волны лазерного излучения. Вычисление данного показателя выполнялся методом Монте-Карло [186] с использованием оптических (μ_a , μ_s и g) и структурно-морфологических параметров (см. табл. 2.4), найденных как при решении обратной задачи, так и из анализа литературных данных. Доля поглощенного излучения вычислялась как внутри колоректального полипа, так и в различных слоях (слизистая оболочка, подслизистая оболочка, мышечный слой) стенки толстой кишки человека.

3.2.2.1. Влияние угла ввода падающего излучения

При моделировании использовались следующие параметры. Толщина слоев: полип – 2 мм, слизистая оболочка – 500 мкм, подслизистая оболочка – 630 мкм, мышечный слой – 805 мкм. Объемная доля рассеивателей: полип – 0.12, слизистая оболочка – 0.12, подслизистая оболочка – 0.375, мышечный слой – 0.24. Степень оксигенации крови – 70%. Объемная доля крови: полип – 0.038, слизистая оболочка – 0.055, подслизистая оболочка – 0.125, мышечный слой – 0.047. Диаметр кровеносных сосудов: полип – 10.7 мкм, слизистая оболочка – 6.4 мкм, подслизистая оболочка – 25 мкм, мышечный слой – 7.2 мкм. Угол ввода падающего излучения варьировался от 0 до 80 градусов к нормали к поверхности с шагом 10 градусов.

Рассчитанная методом Монте-Карло зависимость доли поглощенной

энергии от длины волны, усредненная по углам ввода падающего излучения, представлена на рис. 3.6.

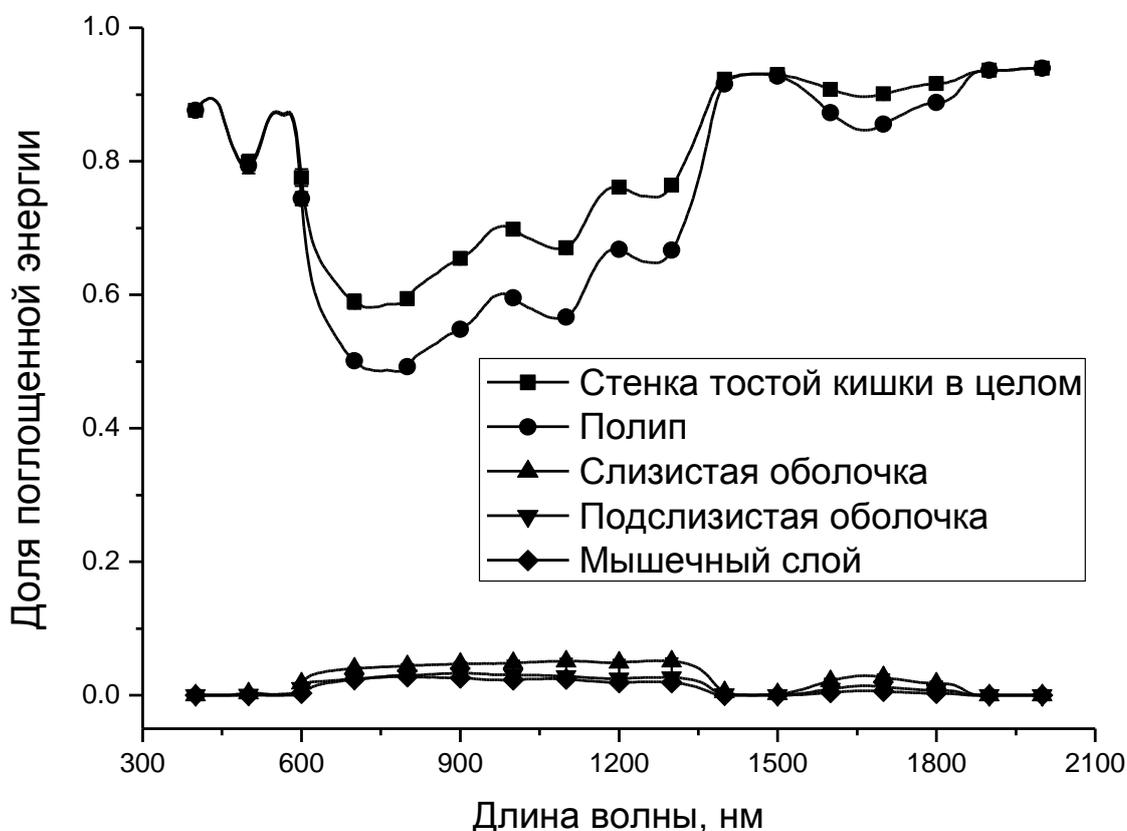


Рисунок 3.6. Зависимость доли поглощенной энергии от длины волны, усредненная по углам ввода падающего излучения. Вертикальные линии показывают среднеквадратичное отклонение.

Из рис. 3.6 видно, что падающее излучение в основном поглощается полипом толстой кишки, в то время как поглощение в остальных слоях толстой кишки наблюдается только в области 600-1400 нм. В этой области, доля поглощенного излучения составляет: в полипе $60 \pm 10\%$, в слизистой оболочке $4.4 \pm 0.8\%$, в подслизистой оболочке $2.6 \pm 0.6\%$, и в мышечном слое $2.1 \pm 0.6\%$ от мощности падающего излучения. При этом максимальное поглощение наблюдается либо в видимом спектральном диапазоне, где оно обусловлено поглощением гемоглобина крови, либо в ИК области, где оно связано с поглощением воды. Для избранных длин волн лазерного излучения, которые либо использу-

ются, либо могут быть использованы для удаления колоректальных полипов, доля поглощенной энергии, рассчитанная методом Монте-Карло, при усреднении по углам ввода падающего излучения, представлена в табл. 3.6.

Из рис. 3.6 и табл. 3.6 видно, что доля поглощенной энергии практически не зависит от угла ввода падающего излучения. Как и ожидалось, максимальное количество энергии поглощается в полипе при нормальном падении к поверхности, а минимальное при падении под углом 80 градусов. Однако среднее значение среднеквадратичного отклонения при этом для полипа составляет 0.4% (при усреднении по всему спектру), не превышая 1.2% в области 480 нм. Для стенки толстой кишки в целом среднее значение среднеквадратичного отклонения составляет 0.8% (при усреднении по всему спектру), не превышая 1.3% в области 610 нм. Поскольку при усреднении по всему спектру доля поглощенной энергии составляет 79.8% для стенки толстой кишки в целом и 74.5% для полипа, то, для оптимизации длины волны лазерного излучения для фототермического воздействия на ткани колоректальных полипов и ткани толстой кишки человека, отклонениями в 1.2-1.3%, связанными с вариабельностью угла ввода падающего излучения, можно пренебречь.

Таблица 3.6

Доля поглощенной энергии лазерного излучения, рассчитанная методом Монте-Карло для избранных длин волн, при усреднении по углам ввода падающего излучения (\pm – среднеквадратичное отклонение)

Длина волны, нм	Доля поглощенной энергии, %				
	Стенка толстой кишки в целом	Полип	Слизистая оболочка	Подслизистая оболочка	Мышечный слой
514	81.2 \pm 1.2	80.7 \pm 1.1	3 \pm 0.03	0.098 \pm 0.008	0.014 \pm 0.001
810	60.4 \pm 0.9	50.2 \pm 0.4	4.4 \pm 0.3	3 \pm 0.16	2.7 \pm 0.15
970	70.1 \pm 0.9	60 \pm 0.2	4.8 \pm 0.3	3.1 \pm 0.2	2.3 \pm 0.2
1064	67.2 \pm 0.7	56.7 \pm 0.1	5.1 \pm 0.4	3 \pm 0.2	2.5 \pm 0.18
1320	79.2 \pm 0.7	70 \pm 0.2	4.9 \pm 0.5	2.5 \pm 0.3	1.7 \pm 0.17
1450	93.1 \pm 0.6	93 \pm 0.6	0.04 \pm 0.008	0.006 \pm 0.001	0.001 \pm 0.0001
1560	91.9 \pm 0.7	90 \pm 0.4	1.2 \pm 0.2	0.45 \pm 0.08	0.17 \pm 0.0003
1900	93.6 \pm 0.6	93.6 \pm 0.6	2.4 $\times 10^{-5}$ \pm 8.4 $\times 10^{-6}$	0	0

3.2.2.2. Влияние степени оксигенации крови.

Степень оксигенации крови является важным физиологическим параметром, отражающим многие процессы в организме человека, в том числе воспалительные. При Монте-Карло моделировании использовались следующие параметры. Толщина слоев: полип – 2 мм, слизистая оболочка – 500 мкм, подслизистая оболочка – 630 мкм, мышечный слой – 805 мкм. Объемная доля рассеивателей: полип – 0.12, слизистая оболочка – 0.12, подслизистая оболочка – 0.375, мышечный слой – 0.24. Объемная доля крови: полип – 0.038, слизистая оболочка – 0.055, подслизистая оболочка – 0.125, мышечный слой – 0.047. Диаметр кровеносных сосудов: полип – 10.7 мкм, слизистая оболочка – 6.4 мкм, подслизистая оболочка – 25 мкм, мышечный слой – 7.2 мкм. Угол ввода падающего излучения 70 градусов к нормали к поверхности. Степень оксигенации крови варьировалась от 50 до 75% с шагом 5%.

Результаты моделирования показывают, что доля поглощенной энергии практически не зависит от степени оксигенации крови (см. табл. 3.7).

Таблица 3.7

Доля поглощенной энергии лазерного излучения, вычисленная методом Монте-Карло для избранных длин волн, при усреднении по степени оксигенации крови (\pm – среднеквадратичное отклонение)

Длина волны, нм	Доля поглощенной энергии, %				
	Стенка толстой кишки в целом	Полип	Слизистая оболочка	Подслизистая оболочка	Мышечный слой
514	80.2 \pm 0.1	79.6 \pm 0.1	0.3 \pm 0.004	0.08 \pm 0.001	0.012 \pm 0.001
810	59.3 \pm 0.2	49.8 \pm 0.1	4.2 \pm 0.03	2.8 \pm 0.04	2.6 \pm 0.03
970	68.9 \pm 0.1	59.7 \pm 0.1	4.4 \pm 0.03	2.8 \pm 0.03	2.1 \pm 0.008
1064	66.3 \pm 0.2	56.7 \pm 0.1	4.6 \pm 0.04	2.7 \pm 0.04	2.3 \pm 0.14
1320	78.4 \pm 0.1	70.3 \pm 0.1	4.3 \pm 0.03	2.3 \pm 0.02	1.5 \pm 0.14
1450	92.3 \pm 0.1	92.3 \pm 0.1	0.03 \pm 0.001	0.004 \pm 0.0002	0.001 \pm 0.0001
1560	90.9 \pm 0.1	89.5 \pm 0.1	0.98 \pm 0.02	0.36 \pm 0.006	0.14 \pm 0.0004
1900	92.9 \pm 0.1	92.9 \pm 0.1	1.6 $\times 10^{-5}$ \pm 7.1 $\times 10^{-6}$	0	0

В табл. 3.7 показана доля поглощенной энергии, рассчитанная методом Монте-Карло, при усреднении по степени оксигенации. Как и ранее, падающее излучение в основном поглощается полипом толстой кишки, в то время как по-

глощение в слоях стенки толстой кишки наблюдается только в области 600-1400 нм. Максимальные различия наблюдаются в полипе в области 730 нм, причем доля поглощенной энергии уменьшается с ростом степени оксигенации крови. Однако изменения в рассчитываемой величине не превышают 1%. Поскольку при усреднении по всему спектру доля поглощенной энергии составляет 78.9% для стенки толстой кишки в целом и 74.1% для полипа, то, для оптимизации длины волны лазерного излучения отклонениями примерно в 1%, связанными с вариабельностью степени оксигенации крови, можно пренебречь.

3.2.2.3. Влияние объемной доли крови и диаметра кровеносных сосудов.

При моделировании использовались следующие параметры. Степень оксигенации крови – 75%. Объемная доля рассеивателей: полип – 0.12, слизистая оболочка – 0.12, подслизистая оболочка – 0.375, мышечный слой – 0.24. Угол ввода падающего излучения 70 градусов к нормали к поверхности. Толщина слоев: полип – 2 мм, слизистая оболочка – 500 мкм, подслизистая оболочка – 630 мкм, мышечный слой – 805 мкм. При проведении данного анализа предполагалось, что объемная доля крови и диаметр кровеносных сосудов коррелируют между собой. В свете этого было выполнено три серии вычислений. I серия (минимальная кровенасыщенность): объемная доля крови: полип – 0.03, слизистая оболочка – 0.01, подслизистая оболочка – 0.05, мышечный слой – 0.009; диаметр кровеносных сосудов: полип – 8.4 мкм, слизистая оболочка – 5.6 мкм, подслизистая оболочка – 20 мкм, мышечный слой – 4.3 мкм. II серия (средняя кровенасыщенность): объемная доля крови: полип – 0.038, слизистая оболочка – 0.055, подслизистая оболочка – 0.125, мышечный слой – 0.047; диаметр кровеносных сосудов: полип – 10.7 мкм, слизистая оболочка – 6.4 мкм, подслизистая оболочка – 25 мкм, мышечный слой – 7.2 мкм. III серия (максимальная кровенасыщенность): объемная доля крови: полип – 0.046, слизистая оболочка – 0.1, подслизистая оболочка – 0.2, мышечный слой – 0.085; диаметр кровеносных сосудов: полип – 13 мкм, слизистая оболочка – 7.2 мкм, подслизистая оболочка – 30 мкм, мышечный слой – 10.1 мкм.

На рис. 3.7(а) представлена спектральная зависимость доли поглощенной энергии в полипе и мышечном слое, а на рис. 3.7(б) – спектральная зависимость доли поглощенной энергии в слизистой и подслизистой оболочках толстой кишки. Из представленных рисунков видно, что для полипа изменения в поглощении, в зависимости от кровенасыщенности, проявляются только в области 400-580 нм, но даже в данной спектральной области разброс доли поглощенной энергии не превышает 2% от энергии падающего излучения. Для мышечного слоя изменение в кровенасыщенности не приводит к сколько-нибудь заметным изменениям в доле поглощенной энергии. Для слизистой и подслизистой оболочек изменения в поглощении, в зависимости от кровенасыщенности, проявляются в области 620-1400 нм, при этом разброс доли поглощенной энергии в слизистой оболочке не превышает 1%, а в подслизистой 2% от энергии падающего излучения.

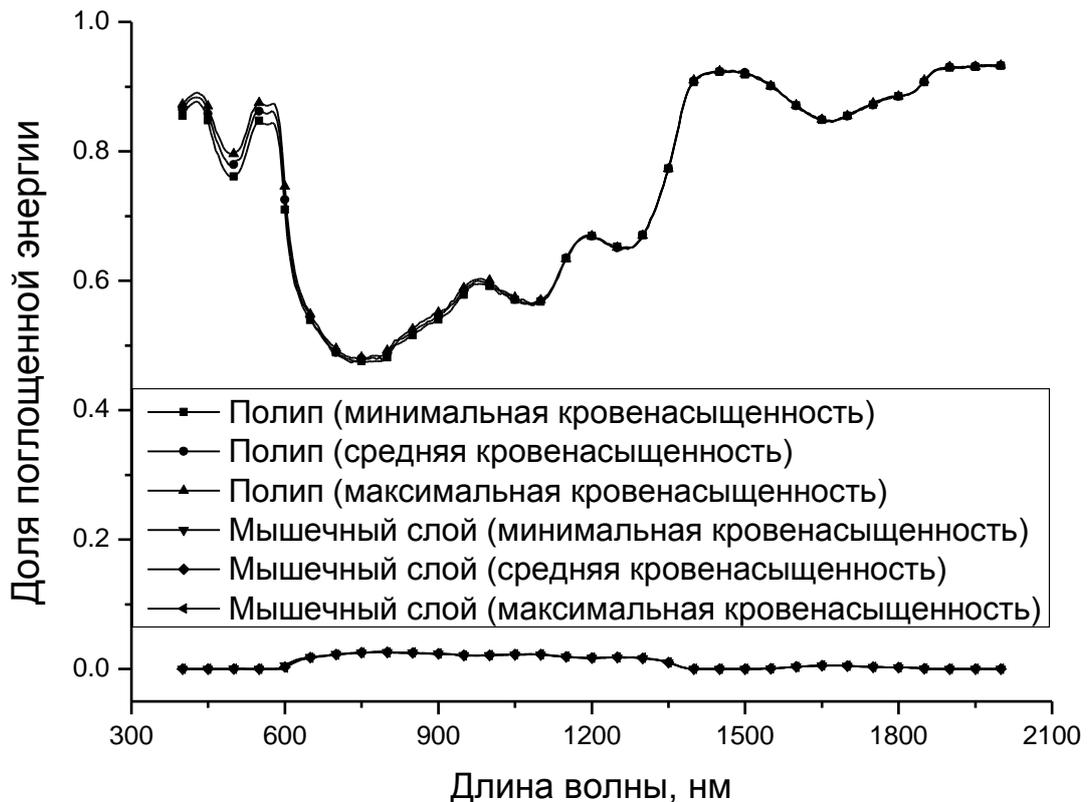


Рисунок 3.7(а). Спектральная зависимость доли поглощенной энергии в полипе и мышечном слое толстой кишки при различной степени кровенасыщенности.

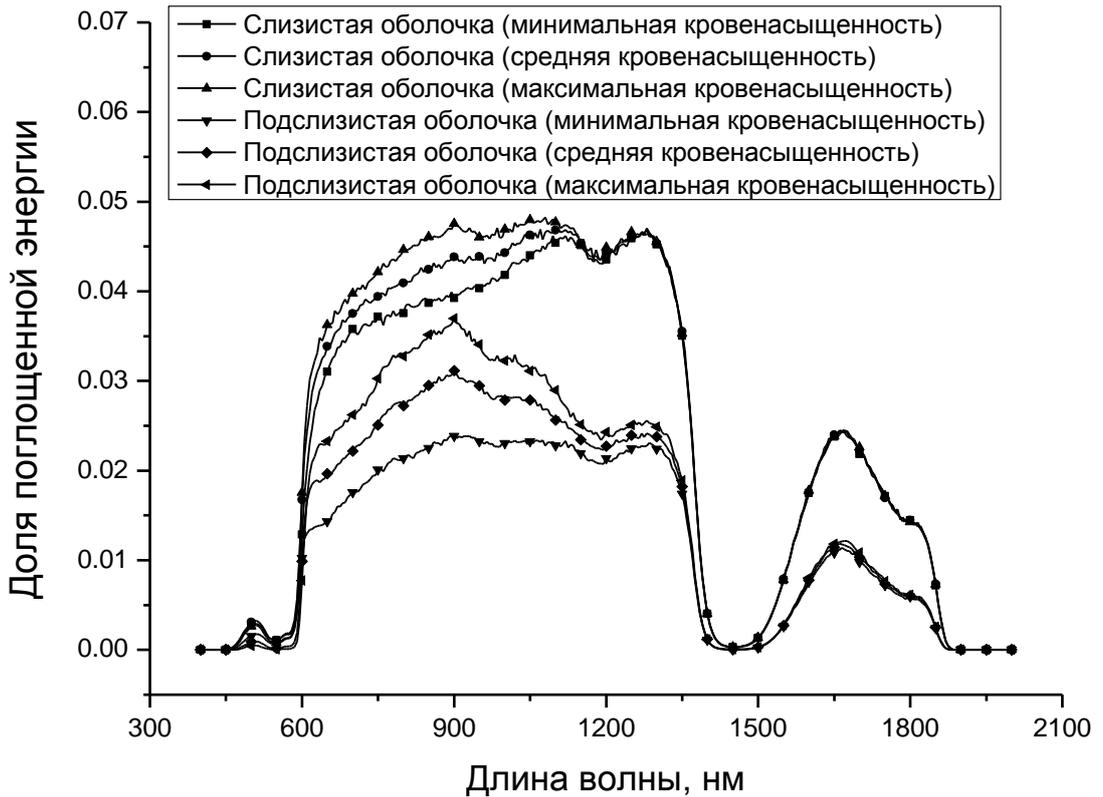


Рисунок 3.7(б). Спектральная зависимость доли поглощенной энергии в слизистой и подслизистой оболочках толстой кишки при различной степени кровенасыщенности.

3.2.2.4. Влияние толщины отдельных слоев ткани стенки толстой кишки.

Для оценки влияния толщины отдельных слоев на долю энергии, поглощенной в этих слоях были выполнены три серии вычислений. При моделировании использовались следующие параметры. Объемная доля рассеивателей: полип – 0.12, слизистая оболочка – 0.12, подслизистая оболочка – 0.375, мышечный слой – 0.24. Степень оксигенации крови - 75%. Объемная доля крови: полип – 0.038, слизистая оболочка – 0.055, подслизистая оболочка – 0.125, мышечный слой – 0.047. Диаметр кровеносных сосудов: полип – 10.7 мкм, слизистая оболочка – 6.4 мкм, подслизистая оболочка – 25 мкм, мышечный слой – 7.2 мкм. Угол ввода падающего излучения 70 градусов к нормали к поверхности. Толщина слоев варьировалась в следующих пределах: I серия (минимальная толщина слоев стенки толстой кишки): слизистая оболочка – 400 мкм, подсли-

зистая оболочка – 450 мкм, мышечный слой – 600 мкм. II серия (средняя толщина слоев стенки толстой кишки): слизистая оболочка – 500 мкм, подслизистая оболочка – 650 мкм, мышечный слой – 800 мкм. III серия (максимальная толщина слоев стенки толстой кишки): слизистая оболочка – 600 мкм, подслизистая оболочка – 850 мкм, мышечный слой – 1 мм. Во всех трех сериях вычислений высота полипа варьировалась в пределах от 1 до 3 мм с шагом 500 мкм.

Результаты моделирования показывают, что доля энергии, поглощенная во всех слоях стенки толстой кишки (полип, слизистая и подслизистая оболочки, мышечный слой), практически не зависит от вариабельности толщины внутренних слоев (слизистая и подслизистая оболочки, мышечный слой) толстой кишки при фиксированной высоте полипа, что наглядно иллюстрируется данными, представленными в табл. 3.8, где показана доля поглощенной энергии лазерного излучения, рассчитанная методом Монте-Карло для избранных длин волн при усреднении по толщине внутренних слоев (слизистая и подслизистая оболочки, мышечный слой) толстой кишки. Усреднение выполнялось по максимальной, средней и минимальной толщине каждого слоя, т.е. по всем трем сериям вычислений. Высота полипа – 2 мм. В табл. 3.8 хорошо видно, что разброс значений доли поглощенного излучения в различных слоях не превышает 1% от энергии падающего излучения, достигая максимума в слизистой оболочке в области 800-1300 нм. Аналогичные результаты наблюдаются и для высоты полипа в 1 и 3 мм. Таким образом, можно заключить, что вариабельность толщины отдельных внутренних слоев толстой кишки не играет принципиального значения для дозиметрии лазерного излучения при планировании эндоскопических операций по абляции колоректальных полипов.

Поскольку толщина внутренних слоев толстой кишки не имеет принципиального значения, нами была исследована зависимость доли поглощенного излучения от высоты полипа при фиксированной средней толщине внутренних слоев стенки толстой кишки (см. набор параметров серии II). Результаты моделирования представлены на рис. 3.8 (а-г) и в табл. 3.9.

Доля поглощенной энергии лазерного излучения, рассчитанная методом Монте-Карло для избранных длин волн, при усреднении по толщине внутренних слоев толстой кишки при высоте полипа – 2 мм

(\pm – среднеквадратичное отклонение)

Длина волны, нм	Доля поглощенной энергии, %				
	Стенка толстой кишки в целом	Полип	Слизистая оболочка	Подслизистая оболочка	Мышечный слой
514	79.8 \pm 0.17	79.4 \pm 0.18	0.31 \pm 0.03	0.09 \pm 0.02	0.02 \pm 0.01
810	59.1 \pm 1.9	49.6 \pm 0.17	4.13 \pm 0.81	2.79 \pm 0.67	2.47 \pm 0.21
970	68.9 \pm 0.17	59.7 \pm 0.2	4.33 \pm 0.81	2.82 \pm 0.59	2.01 \pm 0.09
1064	66.3 \pm 1.92	56.8 \pm 0.28	4.62 \pm 0.87	2.74 \pm 0.6	2.16 \pm 0.17
1320	78.4 \pm 1.31	70.3 \pm 0.11	4.33 \pm 0.73	2.26 \pm 0.43	1.46 \pm 0.06
1450	92.3 \pm 0.05	92.28 \pm 0.05	0.03 \pm 0.003	$(4\pm 1)\times 10^{-4}$	$(8\pm 7)\times 10^{-4}$
1560	90.98 \pm 0.12	89.5 \pm 0.08	0.98 \pm 0.13	0.35 \pm 0.006	0.04 \pm 0.04
1900	92.99 \pm 0.08	92.98 \pm 0.08	$2.1\times 10^{-5}\pm 5.9\times 10^{-6}$	0	0

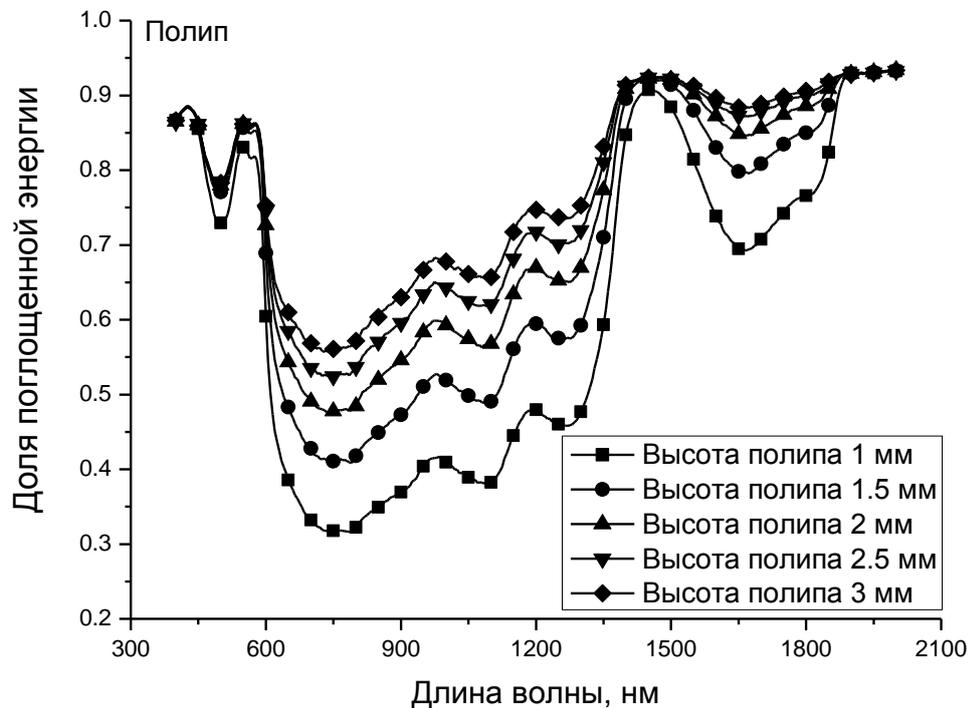


Рисунок 3.8(а). Зависимость доли поглощенной энергии в полипе толстой кишки от длины волны, при различной толщине полипа.

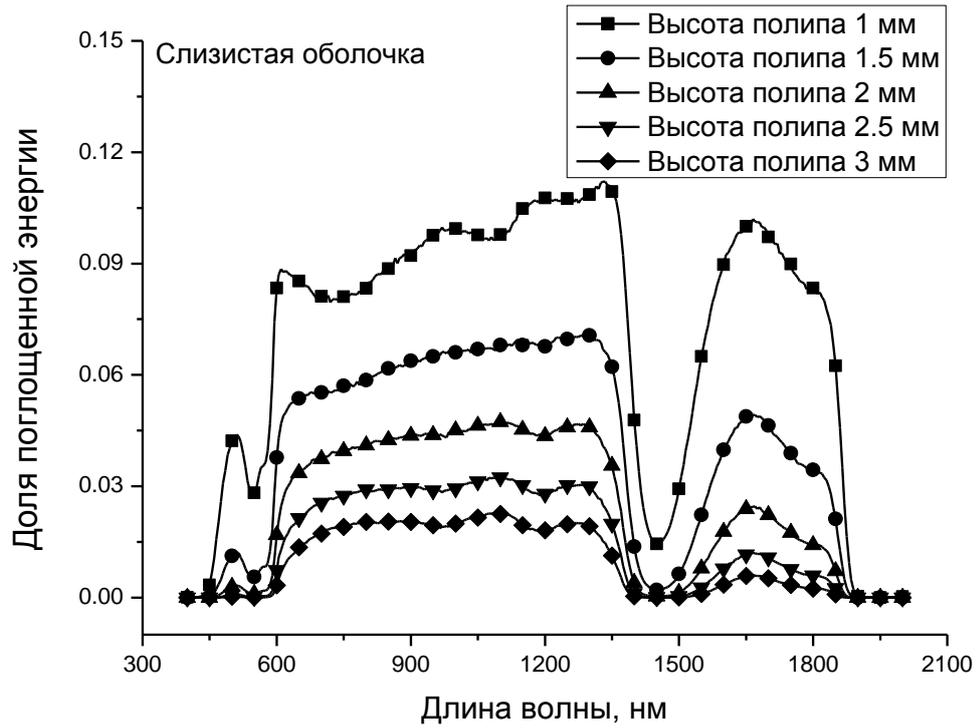


Рисунок 3.8(б). Зависимость доли поглощенной энергии в слизистой оболочке стенки толстой кишки от длины волны, при различной толщине полипа.

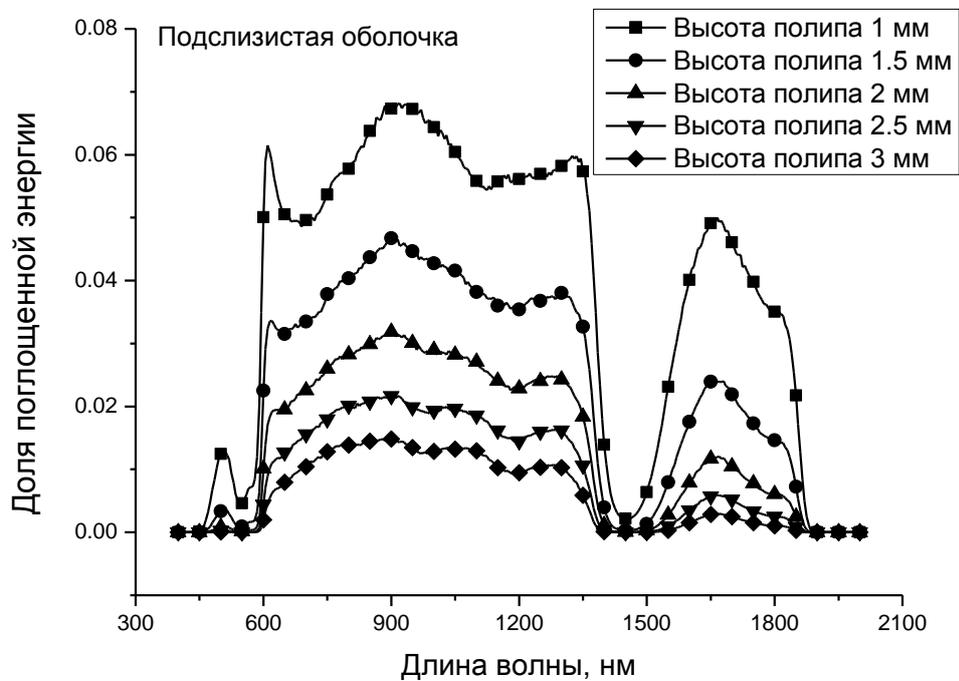


Рисунок 3.8(в). Зависимость доли поглощенной энергии в подслизистой оболочке стенки толстой кишки от длины волны, при различной толщине полипа.

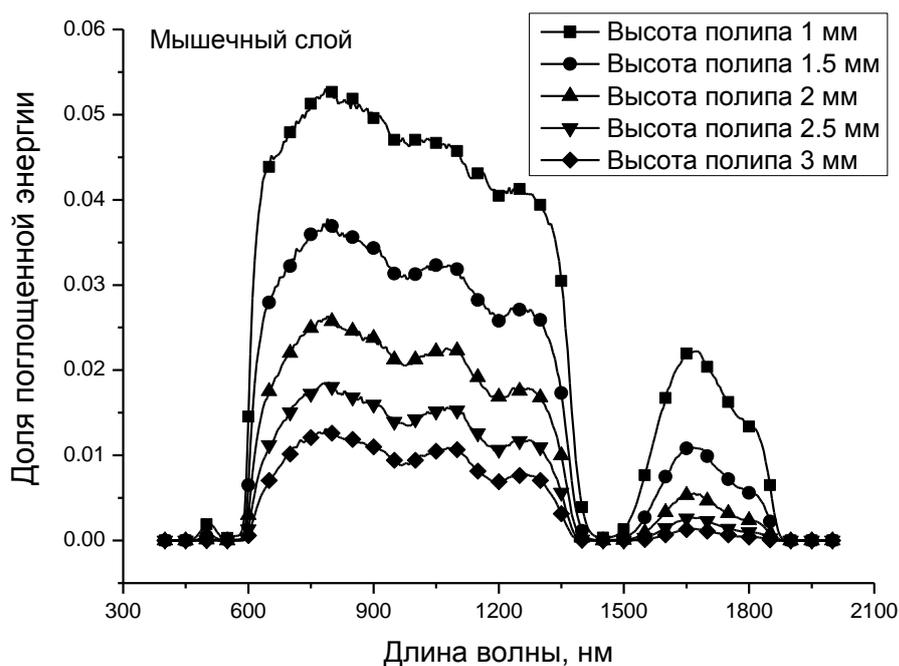


Рисунок 3.8(г). Зависимость доли поглощенной энергии в мышечном слое стенки толстой кишки от длины волны, при различной толщине полипа.

На рис. 3.8(а) представлена спектральная зависимость доли падающего излучения, поглощенного в полипе, и на рисунках 3.8(б-г) представлена спектральная зависимость доли падающего излучения, поглощенного во внутренних слоях толстой кишки, в зависимости от высоты полипа.

Таблица 3.9

Зависимость доли поглощенной энергии лазерного излучения от высоты полипа при фиксированной средней толщине внутренних слоев стенки толстой кишки, рассчитанная методом Монте-Карло для избранных длин волн

Длина волны, нм	Доля поглощенной энергии, % при высоте полипа 1 мм ÷ при высоте полипа 3 мм			
	Полип	Слизистая оболочка	Подслизистая оболочка	Мышечный слой
514	74 ÷ 80	4 ÷ 0.02	1 ÷ 0.007	$0.2 \div 9 \times 10^{-4}$
810	33 ÷ 58	8 ÷ 2	6 ÷ 1	5 ÷ 1
970	41 ÷ 68	10 ÷ 2	7 ÷ 1	5 ÷ 0.9
1064	39 ÷ 68	10 ÷ 2	6 ÷ 1	5 ÷ 1
1320	51 ÷ 78	11 ÷ 2	6 ÷ 0.9	4 ÷ 0.6
1450	91 ÷ 92	$1 \div 6 \times 10^{-4}$	$0.2 \div 10^{-4}$	$0.03 \div 10^{-5}$
1560	80 ÷ 91	7 ÷ 0.1	3 ÷ 0.05	0.9 ÷ 0.02
1900	93 ÷ 93	0.04 ÷ 0	$8 \times 10^{-4} \div 0$	$5 \times 10^{-5} \div 0$

Из приведенных рисунков и табл. 3.9 видно, что основные изменения локализованы в области от 600 до 1320 нм и от 1500 до 1850 нм. В частности, в области 514 нм при изменении высоты полипа от 1 до 3 мм, доля поглощенной энергии в полипе увеличивается примерно на 8%, в области 1450 и 1560 нм доля поглощенной энергии соответственно увеличивается примерно на 1 и 14%, а в области 1900 нм изменения доли поглощенной энергии не наблюдается. В области 810 нм доля поглощенной энергии увеличивается примерно на 76%, в области 970 нм примерно на 66%, в области 1064 нм примерно на 74% и в области 1320 нм примерно на 53%. В тоже время, в слизистой оболочке в области 810-1320 нм доля поглощенной энергии уменьшается примерно в 4-6 раз. В области 514 нм доля поглощенной энергии уменьшается примерно в 200 раз, а в области 1560 нм примерно в 70 раз. В области 1450 и 1900 нм уменьшением доли поглощенной энергии, в силу относительной малости данной величины, можно пренебречь. В подслизистой оболочке в области 810-1320 нм доля поглощенной энергии уменьшается примерно в 6-7 раз. В области 514 нм доля поглощенной энергии уменьшается примерно в 140 раз, а в области 1560 нм – примерно в 60 раз. В области 1450 и 1900 нм уменьшением доли поглощенной энергии, в силу относительной малости данной величины, можно пренебречь. В мышечном слое в области 810-1320 нм доля поглощенной энергии уменьшается примерно в 5-7 раз. В области 514 нм доля поглощенной энергии уменьшается примерно в 220 раз, а в области 1560 нм – примерно в 45 раз. В области 1450 и 1900 нм уменьшением доли поглощенной энергии, в силу относительной малости данной величины, можно пренебречь.

3.2.2.5. Влияние вариабельности оптических параметров отдельных слоев стенки толстой кишки и полипа.

Для оценки влияния вариабельности оптических параметров отдельных слоев стенки толстой кишки и полипа на долю энергии, поглощенной в этих слоях, были выполнены три серии вычислений. При моделировании использовались следующие параметры. Объемная доля рассеивателей: полип – 0.12,

слизистая оболочка – 0.12, подслизистая оболочка – 0.375, мышечный слой – 0.24. Степень оксигенации крови – 75%. Объемная доля крови: полип – 0.038, слизистая оболочка – 0.055, подслизистая оболочка – 0.125, мышечный слой – 0.047. Диаметр кровеносных сосудов: полип – 10.7 мкм, слизистая оболочка – 6.4 мкм, подслизистая оболочка – 25 мкм, мышечный слой – 7.2 мкм. Угол ввода падающего излучения 70 градусов к нормали к поверхности. Толщина слоев: полип – 2 мм, слизистая оболочка – 500 мкм, подслизистая оболочка – 650 мкм, мышечный слой – 800 мкм. Оптические параметры варьировались в следующих пределах: I серия - минимальные значения (средние значения минус среднеквадратичное отклонение) оптических параметров слоев стенки толстой кишки и полипа. II серия - средние значения оптических параметров. III серия – максимальные значения (средние значения плюс среднеквадратичное отклонение) оптических параметров. Оптические параметры слизистой и подслизистой оболочек были получены в настоящей работе (см. раздел 3.2.1.). Оптические параметры полипа предполагались равными оптическим параметрам слизистой оболочки. Оптические параметры мышечного слоя предполагались не изменяемыми, и при моделировании использовались данные, представленные в работе [137]. Результаты моделирования представлены в табл. 3.10.

Таблица 3.10

Доля поглощенной энергии лазерного излучения, рассчитанная методом Монте-Карло для избранных длин волн, при усреднении по оптическим характеристикам отдельных слоев ткани стенки толстой кишки и полипа

(\pm – среднеквадратичное отклонение)

Длина волны, нм	Доля поглощенной энергии, %			
	Полип	Слизистая оболочка	Подслизистая оболочка	Мышечный слой
514	79.4 \pm 1.96	0.33 \pm 0.05	0.09 \pm 0.02	0.01 \pm 0.003
810	49.6 \pm 4.18	4.23 \pm 0.44	2.91 \pm 0.19	2.63 \pm 0.096
970	59.5 \pm 4.97	4.39 \pm 0.21	2.94 \pm 0.11	2.15 \pm 0.23
1064	56.2 \pm 5.68	4.66 \pm 0.31	2.83 \pm 0.08	2.29 \pm 0.29
1320	69.8 \pm 5.28	4.36 \pm 0.16	2.39 \pm 0.31	1.57 \pm 0.38
1450	92.2 \pm 0.96	0.04 \pm 0.03	(6.5 \pm 6.4) $\times 10^{-3}$	(1.2 \pm 1.3) $\times 10^{-3}$
1560	89.4 \pm 1.85	1.03 \pm 0.35	0.41 \pm 0.19	0.15 \pm 0.08
1900	92.9 \pm 1.04	(3.5 \pm 3.7) $\times 10^{-5}$	(2.03 \pm 3.51) $\times 10^{-7}$	0

Из табл. 3.10 видно, что основные изменения в доле поглощенной энергии, связанные с вариабельностью оптических параметров тканей толстой кишки и полипов, наблюдаются в области 800-1300 нм, причем особенно сильно эти изменения проявляются в ткани полипа, где они составляют в данной спектральной области в среднем около 5% от энергии падающего излучения. В видимом диапазоне длин волн, а также в области сильных полос поглощения воды изменения в доле поглощенной энергии выражены существенно меньше и составляют порядка 1-2% от энергии падающего излучения. Вследствие того, что основная доля падающего излучения поглощается в полипе толстой кишки, изменениями в доле энергии, поглощенной во внутренних слоях (слизистая и подслизистая оболочки, мышечный слой) толстой кишки, можно пренебречь.

3.2.2.6. Влияние вариабельности оптических параметров отдельных слоев стенки толстой кишки в области, окружающей полип.

При проведении контактной лазерной фотодеструкции колоректальных полипов вначале выполняется контурная фотокоагуляция полипа, при которой воздействию подвергается визуально нормальная прилегающая слизистая оболочка. Затем проводится контактное воздействие по типу «решета» до достижения видимого коагуляционного некроза на всей площади поверхности полипа. Схематично методика контактной лазерной фотодеструкции полипа изображена на рис. 2.10.

В связи с этим нами было выполнено исследование влияния вариабельности оптических параметров отдельных слоев ткани стенки толстой кишки в области, окружающей полип. При моделировании использовались следующие параметры. Объемная доля рассеивателей: слизистая оболочка – 0.12, подслизистая оболочка – 0.375, мышечный слой – 0.24. Степень оксигенации крови – 75%. Объемная доля крови: слизистая оболочка – 0.055, подслизистая оболочка – 0.125, мышечный слой – 0.047. Диаметр кровеносных сосудов: слизистая оболочка – 6.4 мкм, подслизистая оболочка – 25 мкм, мышечный слой – 7.2 мкм. Угол ввода падающего излучения 70 градусов к нормали к поверхности. Тол-

щина слоев: слизистая оболочка – 500 мкм, подслизистая оболочка – 650 мкм, мышечный слой – 800 мкм. Оптические параметры варьировались в следующих пределах: I серия - минимальные значения (средние значения минус среднеквадратичное отклонение) оптических параметров слоев стенки толстой кишки. II серия - средние значения оптических параметров. III серия - максимальные значения (средние значения плюс среднеквадратичное отклонение) оптических параметров. Оптические параметры слизистой и подслизистой оболочек были получены в настоящей работе (см. раздел 3.2.1.). Оптические параметры мышечного слоя предполагались не изменяемыми, и при моделировании использовались данные, представленные в работе [137].

Результаты моделирования представлены на рис. 3.9.

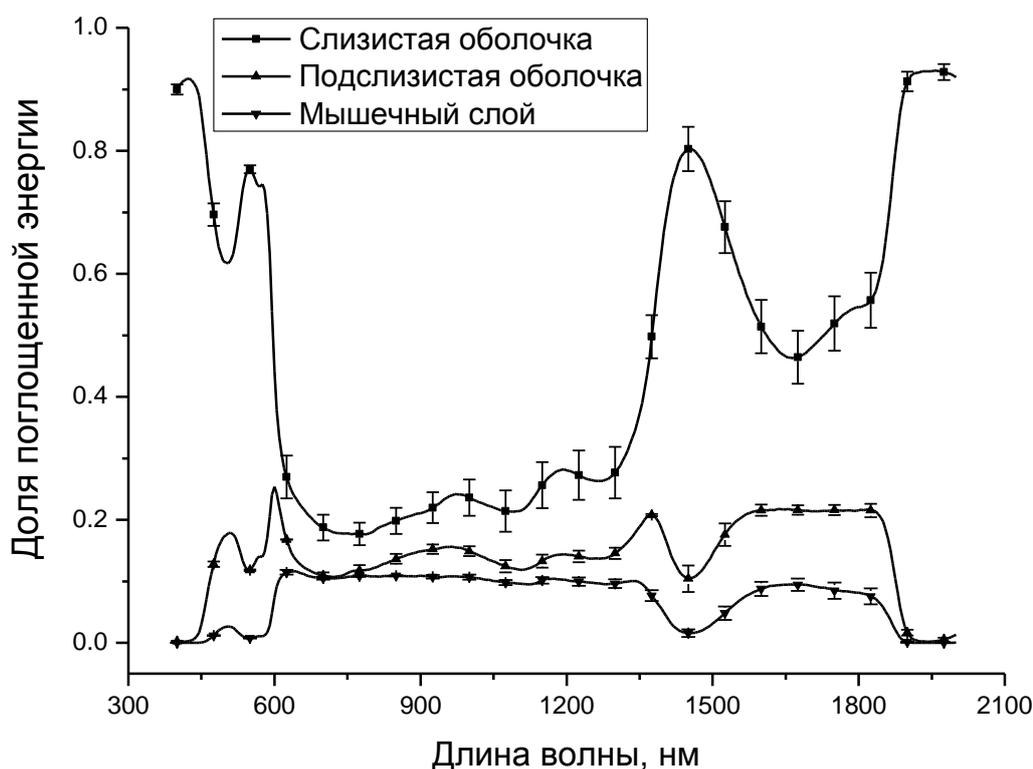


Рисунок 3.9. Спектральная зависимость доли поглощенной энергии, усредненная по оптическим параметрам внутренних слоев стенки толстой кишки. Вертикальные линии показывают среднеквадратичное отклонение.

Из рис. 3.9 видно, что максимальное поглощение наблюдается в слизистой оболочке толстой кишки в спектральной области 400-600 нм и 1450-

2000 нм, что обусловлено поглощением падающего излучения гемоглобином крови и водой. Основные изменения в доле поглощенной энергии, связанные с вариабельностью оптических параметров тканей толстой кишки, проявляются в слизистой оболочке, где они составляют в среднем порядка 3-4% от энергии падающего излучения. В подслизистой оболочке и мышечном слое толстой кишки изменения в доле поглощенной энергии выражены существенно меньше и составляют порядка 0.5-1% от энергии падающего излучения. Сравнение рис. 17(а), 18(а) и 19 показывает, что в области полос поглощения крови, доли энергии, поглощенной в тканях полипа и слизистой оболочки, сопоставимы между собой, что свидетельствует о примерно одинаковой глубине проникновения излучения в данной спектральной области. В тоже время в области 600-1300 нм и 1600-1900 нм доля энергии, поглощенной в тканях полипа существенно больше, чем в слизистой оболочке толстой кишки, что свидетельствует о том, что падающее излучение проникает в данной спектральной области на существенно большую глубину и поглощение происходит по всей толщине ткани полипа.

3.2.2.7. Влияние толщины слоев ткани стенки толстой кишки в области, окружающей полип.

Для оценки влияния толщины внутренних (слизистая и подслизистая оболочки, мышечный слой) слоев на долю энергии, поглощенной в этих слоях, были выполнены три серии вычислений. При моделировании использовались следующие параметры. Объемная доля рассеивателей: слизистая оболочка – 0.12, подслизистая оболочка – 0.375, мышечный слой – 0.24. Степень оксигенации крови – 75%. Объемная доля крови: слизистая оболочка – 0.055, подслизистая оболочка – 0.125, мышечный слой – 0.047. Диаметр кровеносных сосудов: слизистая оболочка – 6.4 мкм, подслизистая оболочка – 25 мкм, мышечный слой – 7.2 мкм. Угол ввода падающего излучения 70 градусов к нормали к поверхности. Толщина слоев варьировалась в следующих пределах: I серия (минимальная толщина слоев стенки толстой кишки): слизистая оболочка – 400 мкм, подслизистая оболочка – 450 мкм, мышечный слой – 600 мкм. II серия

(средняя толщина слоев стенки толстой кишки): слизистая оболочка – 500 мкм, подслизистая оболочка – 650 мкм, мышечный слой – 800 мкм. III серия (максимальная толщина слоев стенки толстой кишки): слизистая оболочка – 600 мкм, подслизистая оболочка – 850 мкм, мышечный слой – 1 мм.

Результаты моделирования показывают, что доля энергии, поглощенная в слоях стенки толстой кишки (слизистая и подслизистая оболочки, мышечный слой), в области окружающей полип, достаточно существенно зависит от вариативности толщины слоев, что наглядно иллюстрируется данными, представленными в табл. 3.11, в которой показана доля поглощенной энергии лазерного излучения, рассчитанная методом Монте-Карло для избранных длин волн, при усреднении по толщине слоев (слизистая и подслизистая оболочки, мышечный слой) стенки толстой кишки.

Таблица 3.11

Доля поглощенной энергии лазерного излучения, рассчитанная методом Монте-Карло для избранных длин волн, при усреднении по толщине слоев толстой кишки в области, окружающей полип
(\pm – среднеквадратичное отклонение)

Длина волны, нм	Доля поглощенной энергии, %		
	Слизистая оболочка	Подслизистая оболочка	Мышечный слой
514	62.73 \pm 6.01	17.27 \pm 3.48	2.88 \pm 2.07
810	18.59 \pm 3.59	12.03 \pm 2.66	10.48 \pm 0.77
970	24.19 \pm 4.33	15.16 \pm 2.94	10.51 \pm 0.43
1064	27.19 \pm 4.92	12.45 \pm 2.63	9.63 \pm 0.69
1320	30.52 \pm 5.23	15.51 \pm 2.65	9.62 \pm 0.19
1450	79.99 \pm 4.93	10.37 \pm 3.02	1.81 \pm 1.43
1560	58.88 \pm 6.62	19.74 \pm 0.79	7.03 \pm 2.15
1900	91.04 \pm 1.48	1.85 \pm 1.25	0.19 \pm 0.23

Усреднение выполнялось по максимальной, средней и минимальной толщине каждого слоя, т.е. по всем трем сериям вычислений. Хорошо видно, что разброс значений доли поглощенного излучения в слизистой оболочке в области 500-1500 нм не менее 3.5% от энергии падающего излучения. Для подслизистой оболочки разброс этого параметра не менее 2.5% от энергии падаю-

щего излучения. Для мышечного слоя в этой спектральной области разброс доли поглощенного излучения относительно небольшой, от 0.2 до 2% от энергии падающего излучения. Таким образом, можно заключить, что вариабельность толщины отдельных слоев толстой кишки, в области окружающей полип, может играть достаточно важную роль для дозиметрии лазерного излучения при планировании операций по удалению колоректальных полипов, в отличие от ситуации, когда происходит облучение полипа (см. раздел 3.2.2.4.).

3.2.2.8. Влияние объемной доли крови и диаметра кровеносных сосудов в области, окружающей полип.

При моделировании использовались следующие параметры. Степень оксигенации крови – 75%. Объемная доля рассеивателей: слизистая оболочка – 0.12, подслизистая оболочка – 0.375, мышечный слой – 0.24. Угол ввода падающего излучения 70 градусов к нормали к поверхности. Толщина слоев: слизистая оболочка – 500 мкм, подслизистая оболочка – 650 мкм, мышечный слой – 800 мкм. При проведении данного анализа предполагалось, что объемная доля крови и диаметры кровеносных сосудов коррелируют между собой. Было выполнено три серии вычислений. I серия (минимальная кровенасыщенность) – объемная доля крови: слизистая оболочка – 0.01, подслизистая оболочка – 0.05, мышечный слой – 0.009; диаметр кровеносных сосудов: слизистая оболочка – 5.6 мкм, подслизистая оболочка – 20 мкм, мышечный слой – 4.3 мкм. II серия (средняя кровенасыщенность) – объемная доля крови: слизистая оболочка – 0.055, подслизистая оболочка – 0.125, мышечный слой – 0.047; диаметр кровеносных сосудов: слизистая оболочка – 6.4 мкм, подслизистая оболочка – 25 мкм, мышечный слой – 7.2 мкм. III серия (максимальная кровенасыщенность) – объемная доля крови: слизистая оболочка – 0.1, подслизистая оболочка – 0.2, мышечный слой – 0.085; диаметр кровеносных сосудов: слизистая оболочка – 7.2 мкм, подслизистая оболочка – 30 мкм, мышечный слой – 10.1 мкм.

Результаты моделирования представлены на рис. 3.10 и в табл. 3.12.

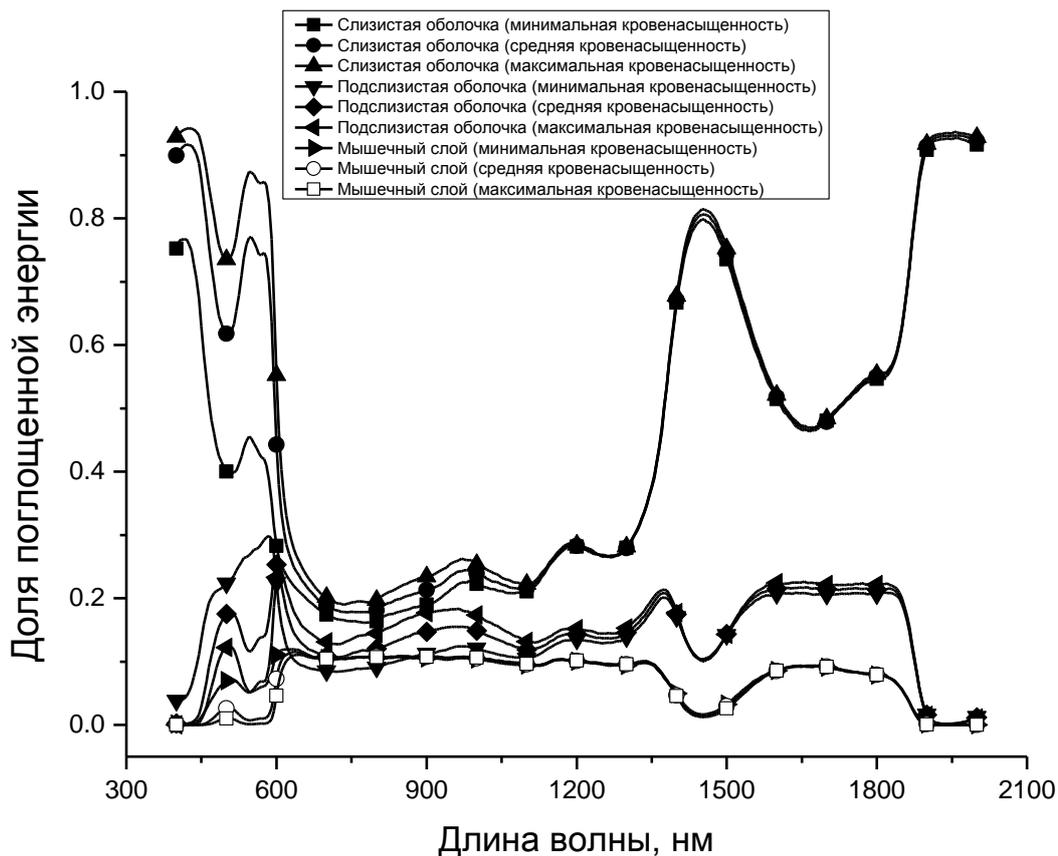


Рисунок 3.10. Спектральная зависимость доли поглощенной энергии в слизистой и подслизистой оболочках и мышечном слое толстой кишки в области окружающей полип при различной степени кровенасыщенности. Символы ■ соответствуют слизистой оболочке при минимальной кровенасыщенности; ● соответствуют слизистой оболочке при средней кровенасыщенности; ▲ соответствуют слизистой оболочке при максимальной кровенасыщенности; ▼ соответствуют подслизистой оболочке при минимальной кровенасыщенности; ◆ соответствуют подслизистой оболочке при средней кровенасыщенности; ◄ соответствуют подслизистой оболочке при максимальной кровенасыщенности; ► соответствуют мышечному слою при минимальной кровенасыщенности; ○ соответствуют мышечному слою при средней кровенасыщенности; □ соответствуют мышечному слою при максимальной кровенасыщенности.

На рис. 3.10 представлена спектральная зависимость доли поглощенной энергии в слизистой и подслизистой оболочках, а также в мышечном слое толстой кишки. Из рисунка видно, что основные изменения в поглощении, в зависимости от кровенасыщенности, локализованы в области 400-600 нм, в области полос поглощения гемоглобина крови. В области 600-2000 нм эти изменения

выражены куда менее сильно и не превышают 3% от энергии падающего излучения. Об этом же свидетельствуют и данные представленные в табл. 3.12.

Таблица 3.12

Доля поглощенной энергии лазерного излучения, рассчитанная методом Монте-Карло для избранных длин волн, при усреднении по различной степени кровенасыщенности в области, окружающей полип
(\pm – среднеквадратичное отклонение)

Длина волны, нм	Доля поглощенной энергии, %		
	Слизистая оболочка	Подслизистая оболочка	Мышечный слой
514	59.49 \pm 6.01	17.66 \pm 5.84	3.44 \pm 3.21
810	18.63 \pm 1.68	12.13 \pm 2.67	10.68 \pm 0.02
970	24.33 \pm 1.87	15.36 \pm 2.87	10.68 \pm 0.12
1064	21.82 \pm 1.02	12.71 \pm 1.91	9.81 \pm 0.16
1320	30.62 \pm 0.14	15.94 \pm 0.83	9.78 \pm 0.12
1450	80.59 \pm 0.81	10.26 \pm 0.15	1.45 \pm 0.21
1560	59.23 \pm 0.59	20.41 \pm 0.65	6.96 \pm 0.21
1900	91.29 \pm 0.45	1.61 \pm 0.09	0.11 \pm 0.03

Изменения в поглощении, в зависимости от кровенасыщенности, для длины волны 514 нм составляют примерно от 53 до 65.5% для слизистой оболочки, для подслизистой оболочки эти изменения составляют примерно от 12 до 23.5%, а для мышечного слоя изменения в доле поглощенной энергии составляют от 0.2 до 6.65% от энергии падающего излучения. Вместе с тем, уже для длины волны 810 нм изменения в поглощении составляют примерно от 17 до 20% от энергии падающего излучения для слизистой оболочки, от 9.5 до 15% – для подслизистой оболочки и от 10.6 до 10.7% – для мышечного слоя. Для длины волны 1900 нм изменения в поглощении составляют примерно от 90.8 до 91.7% для слизистой оболочки, для подслизистой оболочки эти изменения составляют примерно от 1.5 до 1.7% и для мышечного слоя изменения в доле поглощенной энергии составляют от 0.08 до 0.14% от энергии падающего излучения.

Таким образом, результаты моделирования показывают, что изменения в кровенасыщенности являются существенным параметром для дозиметрии ла-

зерного излучения лишь при использовании с целью абляции колоректальных полипов аргонового лазера с длиной волны 514 нм.

3.2.2.9. Критерии рационального выбора оптимальной длины волны лазерного излучения для фототермического воздействия на колоректальные полипы.

Для достижения радикальности вмешательства и минимизации риска осложнений при лазерной абляции колоректальных полипов необходимо соблюдать принцип ограниченной лазерной фотодеструкции, сформулированный в работе [4]. Рациональный выбор длины волны лазерного излучения, оптимально соответствующей как радикальности абляции, так и адекватному ограничению глубины коагуляционного некроза, является одним из ключевых условий соблюдения данного принципа. Поэтому главными критериями рационального выбора оптимальной длины волны являются *доля излучения, поглощённого биологической тканью, и глубина проникновения излучения в биологическую ткань.*

По данным проведённого нами исследования, 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 1900 нм может передаваться по гибкому кварцевому волокну, но его воздействие на биологические ткани очень близко таковому излучения 10,6 мкм (СО₂-лазер) [17], то есть характеризуется явным преобладанием режущего эффекта над коагулирующим, что не соответствует основному намерению эндоскопического вмешательства – фотокоагуляции на адекватную глубину, а не тотальному испарению патологической ткани.

Прикладное использование в медицине лазерного излучения 1450 нм пока ещё во многом остаётся на стадиях изучения и апробации [89]. Поэтому в настоящее время можно рекомендовать лишь пилотные научные исследования,

нацеленные на релевантность применения данного излучения в хирургической эндоскопии желудочно-кишечного тракта.

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 соответствию доли поглощённой энергии в полипеглубине 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 [17]. 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 фотодеструкции колоректальных полипов является лазерное излучение с $\lambda=970$ нм, воздействие которого является более эффективным и управляемым по сравнению с длинами волн 810 и 1064 нм.

3.3. Особенности воздействия высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм на стенку и плоские полипы толстой кишки

При абляции колоректальных полипов целесообразно придерживаться принципиальной установки на ограниченную лазерную фотодеструкцию [4]. Сущность данной методики заключается в том, что фотодеструкция ткани новообразования осуществляется локальным воздействием, но не до полного её испарения. Это существенно снижает травматичность вмешательства и риск послеоперационных осложнений, в первую очередь перфорации кишки. С этих позиций наиболее безопасным значением выходной мощности лазерного излучения для контактной абляции полипов плоского типа можно считать 6 Вт, так как при данном значении впервые достигается порог vaporизации при использовании световода диаметром 600 мкм ($p=2000$ Вт/см²).

При выходной мощности (P) 12 Вт, плотности мощности (p) 60 Вт/см² и времени экспозиции (T) 15, 10 и 5 с видимый эффект дистанционного воздей-

ствия наблюдался на поверхности слизистой оболочки ободочной кишки в виде очага побеления и выбухания (см. рис. 3.11). При $P=9$ Вт и значениях T равных 10 и 5 с выраженность указанных изменений была существенно меньше (см. рис. 3.12). При $P=6$ Вт и тех же значениях T макроскопическая визуализация изменений оказалась затруднительной.

По всей видимости, указанные изменения объясняются локальным нагреванием тканевой жидкости и увеличением ее объема, а также значительной подвижностью слизистой оболочки за счёт рыхлой соединительной ткани подслизистого слоя.



Рисунок 3.11. Дистанционное воздействие лазерного излучения на слизистую оболочку препарата ободочной кишки ($P=12$ Вт, $p=60$ Вт/см², $T=10$ с).



Рисунок 3.12. Дистанционное воздействие лазерного излучения на слизистую оболочку препарата ободочной кишки ($P=9$ Вт, $p=60$ Вт/см², $T=10$ с).

При микроскопическом исследовании препаратов, не подвергнутых дистанционному воздействию лазерного излучения, была выявлена следующая гистологическая картина: умеренное полнокровие, отек и умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя, местами с образованием лимфоидных фолликулов, что расценивалось нами как проявление основного заболевания, имеющегося у больной до операции, что подтверждалось также изучением зон сравнения (фрагментов толстой кишки без воздействия).

В участках толстой кишки, подвергнутых дистанционному воздействию лазерного излучения с длиной волны 970 нм, при $P=12$ Вт, $p=60$ Вт/см² и $T=15$ с, помимо указанных изменений наблюдался поверхностный некроз слизистой оболочки. В подслизистом слое располагался коагуляционный некроз в виде интенсивно окрашивающихся эозином гомогенных безъядерных волокон, который занимал всю толщу подслизистого слоя и частично распространялся по ходу соединительнотканых волокон на мышечную оболочку, располагаясь между волокнами мышечной ткани (см. рис. 3.13). Трансмуральный коагуляционный некроз отсутствовал.

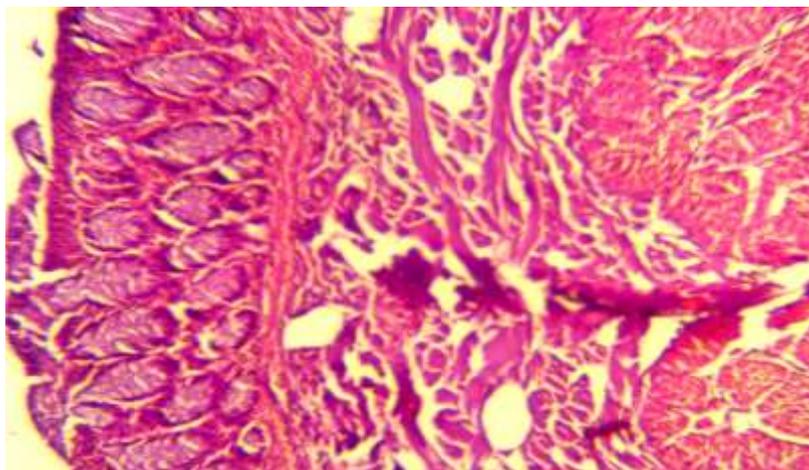


Рисунок 3.13. Коагуляционный некроз подслизистого слоя, проникающий в поверхностные слои мышечной оболочки ($P=12$ Вт, $p=60$ Вт/см² и $T=15$ с). Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200.

В участках толстой кишки, подвергнутых дистанционному воздействию лазерного излучения с $\lambda=970$ нм со значениями P равными 12, 9 и 6 Вт и

$T=10$ с, изменения были сходными: распространенный некроз подслизистого слоя (см. рис. 3.14). Следует отметить, что слизистая оболочка на большем протяжении оставалась почти интактной, за исключением некротических изменений поверхностного эпителия. Обращало на себя внимание также более компактное расположение клеточных элементов в поверхностных слоях слизистой, что возможно обусловлено испарением межтканевой жидкости под действием высоких температур.

В мышечном слое, прилежащем к подслизистой основе, наблюдалось разволокнение мышечных волокон, без их повреждения.

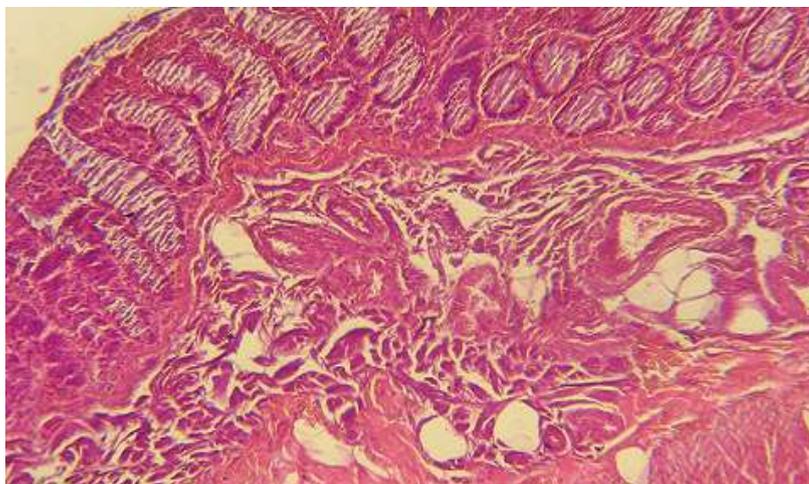


Рисунок 3.14. Коагуляционный некроз подслизистого слоя при дистанционном воздействии ($P=12$ Вт, $p=60$ Вт/см², $T=10$ с). Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Таким образом, при всех избранных значениях выходной мощности (P) и времени экспозиции (T) 10 с дистанционное воздействие лазерного излучения с $\lambda=970$ нм приводило к тотальному коагуляционному некрозу подслизистого слоя, который не распространялся на мышечный слой. При этом слизистая оболочка во всех случаях оставалась почти интактной. Разволокнение мышечных волокон наблюдалось при выходной мощности (P) 12 и 9 Вт и времени экспозиции (T) 10 с.

При всех избранных значениях выходной мощности лазерного излучения (P) и времени экспозиции (T) 5 с в микропрепаратах отмечались признаки

десквамации поверхностного эпителия и компактное расположение клеточных элементов в поверхностных слоях.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в слизистой оболочке изолированного препарата толстой кишки при дистанционном воздействии лазерного излучения с $\lambda=970$ нм практически не происходит поглощения, за исключением поверхностного эпителия. Слизистая оболочка относительно свободно пропускает высокоэнергетическое лазерное излучение и вследствие этого сохраняется почти интактной. В подслизистой основе, напротив, наблюдается тотальный коагуляционный некроз, что свидетельствует об интенсивном поглощении высокоэнергетического излучения и максимальном тепловом эффекте именно в этом слое кишечной стенки. Вполне допустимо, что эти весьма значительные различия объясняются характерной особенностью микроархитектоники слизистой оболочки: расположенные компактно по типу «пробирок в штативе» и заполненные сравнительно прозрачным секретом трубчатые железы могут играть роль своеобразных световодов, пропускающих излучение в подслизистый слой без существенных потерь.

Контактному воздействию лазерного излучения вначале были подвергнуты участки кишки, свободные от полипозного поражения (см. рис. 3.15).

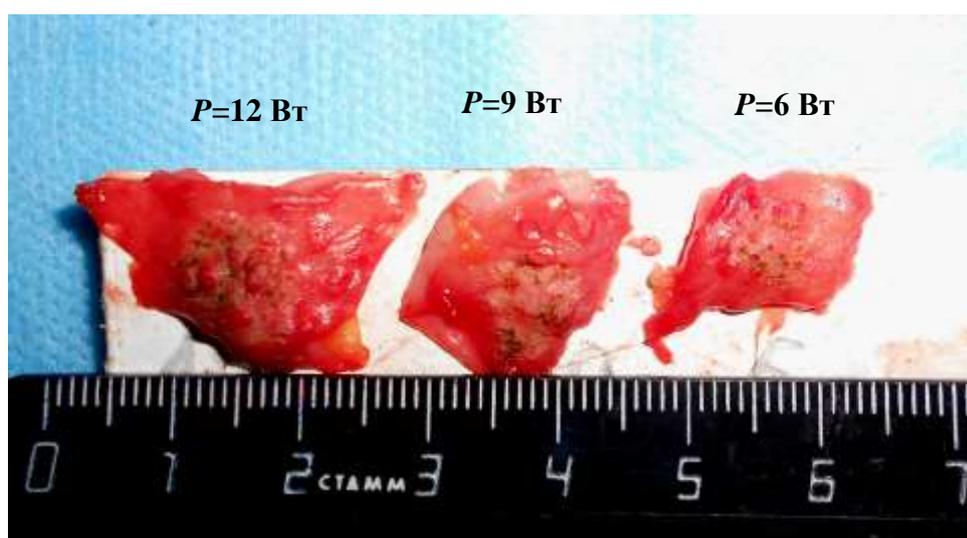


Рис. 3.15. Последовательное уменьшение выраженности визуальных проявлений термического повреждения по мере снижения выходной мощности лазерного излучения ($T=1-2$ с на контакт).

При выходной мощности (P) 12 Вт множественное контактное воздействие ($T=1-2$ с на контакт) привело к выраженному «вскипанию» и одновременно сморщиванию слизистой оболочки, что имело следствием образование стойкого папулёзного образования в зоне воздействия. Выраженность данных изменений при выходной мощности (P) 6 Вт снижалась до минимальных проявлений в виде мелких белесоватых дефектов в точках контакта световода со слизистой оболочкой.

Микроскопическое исследование препаратов позволило обнаружить следующую гистологическую картину: при использовании выходной мощности (P) 12 Вт ($p=4000$ Вт/см²) в месте воздействия обнаруживалась глубокая язва, под которой располагалась зона коагуляционного некроза, занимающая всю толщу подслизистого слоя в проекции язвы и уменьшающаяся к периферии. Зона некроза по соединительнотканым прослойкам распространялась между мышцами, которые также были разволокнены.

При $P=9$ Вт ($p=3000$ Вт/см²) в месте воздействия на слизистую оболочку также обнаруживался участок деструкции в виде глубокой язвы, края которой были окрашены в коричневый цвет, а дно представлено некротизированным подслизистым слоем. Следует отметить, что зона некроза не была такой распространенной как в предыдущем случае, и в проекции язвы занимала около половины толщины подслизистого слоя; в прилегающем к мышцам слое регистрировался деструктивный отек (рис. 3.16).

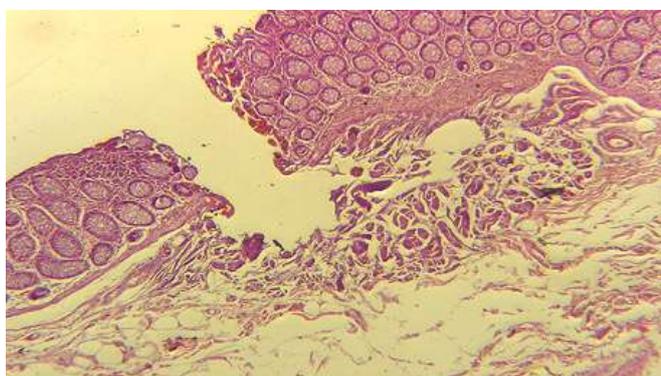


Рисунок 3.16. Язва в месте воздействия ($P=9$ Вт, $p=3000$ Вт/см²). Коагуляционный некроз до 1/2 подслизистого слоя. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200.

При применении $P=6$ Вт ($p=2000$ Вт/см²), в слизистой оболочке также обнаруживался язвенный дефект, проникающий до подслизистого слоя. Края дефекта были окрашены в черно-коричневый цвет. Коагуляционный некроз подслизистого слоя был ограниченным и имел эллипсоидную форму.

Вслед за контактным воздействием на визуально неизменённую слизистую оболочку проведена контактная фотодеструкция аденоматозных полипов при тех же значениях выходной мощности (P) и времени точечной экспозиции (T). После нанесения контурных коагуляционных меток ($P=6$ Вт, $p=2000$ Вт/см², $T=1$ с) выполнена абляция полипа плоского типа диаметром около 1,5 см при $P=12$ Вт (см. рис. 3.17) и плоских полипов меньших размеров при значениях выходной мощности (P) 9 и 6 Вт.

Во время контактной лазерной абляции полипов при значениях выходной мощности (P) 12 и 9 Вт отмечен своеобразный эффект «вскипания» – пузырьревидного взбухания слизистой над поверхностью и одновременно сморщивания патологической ткани, аналогично тому, что наблюдалось при контактном воздействии на свободную от полипов слизистую оболочку.

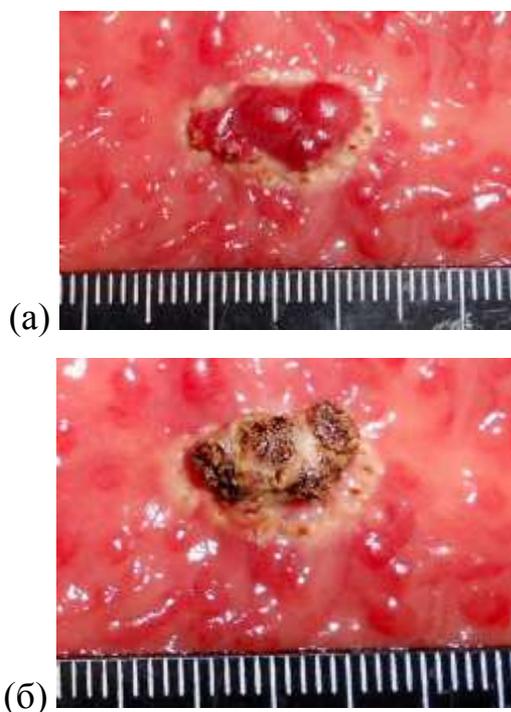


Рисунок 3.17. Контактная лазерная фотоабляция полипа ($P=12$ Вт, $p=4000$ Вт/см², $T=1-2$ с на контакт); (а) – контурные коагуляционные метки; (б) – вид после фотоабляции с соблюдением принципа ограниченной лазерной фотодеструкции.

При гистологическом исследовании зон контактной лазерной фотодеструкции полипов плоского типа наблюдалась следующая гистологическая картина.

При $P=12$ Вт ($p=4000$ Вт/см²) было установлено, что в месте воздействия лазерного излучения на плоский полип $\varnothing 1,5$ см слизистая оболочка некротизирована и окрашена в коричневый цвет. Под основанием полипа в подслизистом слое определялся распространенный коагуляционный некроз, по периферии которого имелся деструктивный отек; в прилежащих мышцах – разволокнение.

При значениях выходной мощности (P) 9 и 6 Вт в зоне воздействия на плоские полипы меньшего диаметра (около 3мм) развивался некроз слизистой оболочки, окрашивающийся в коричневый цвет и имеющий глубину, зависящую от величины показателя P : 9Вт ($p=3000$ Вт/см²) – на всю глубину, 6Вт ($p=2000$ Вт/см²) – на половину толщины слизистой оболочки. Непосредственно под этим участком располагалась зона коагуляционного некроза, занимающая всю толщу подслизистого слоя. Причем, в отличие от предыдущего случая ($P=12$ Вт, $p=4000$ Вт/см²), толщина некроза была одинакова как в центре, так и по периферии. Как и в предыдущем случае, имелось разволокнение мышечных волокон. Следовательно, при выбранных значениях выходной мощности (P) и времени экспозиции (T) контактная лазерная фотодеструкция визуально неизменённой слизистой оболочки и аденоматозных полипов плоского типа диаметром 0,3-1,5 см приводит к деструкции слизистой оболочки с образованием язвенного дефекта в сочетании с подлежащим коагуляционным некрозом подслизистого слоя, распространяющимся на половину или всю его толщину. Изменения в мышечной оболочке развиваются только в прилегающих к подслизистой основе слоях и характеризуются разволокнением мышечных волокон.

Полученные эмпирические данные свидетельствуют, что при отработанных значениях выходной мощности (P), плотности мощности (p) и времени экспозиции (T) *дистанционное воздействие* высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм на стенку толстой кишки со стороны просвета характери-

зуется тотальным коагуляционным некрозом подслизистого слоя на фоне практически интактной слизистой оболочки. В то же время *контактное воздействие* данного излучения на неизменённую слизистую оболочку и аденоматозные полипы плоского типа приводит к деструкции слизистой оболочки и патологической ткани. При этом наблюдается тотальный или частичный коагуляционный некроз подслизистой основы в прямой зависимости от значения плотности мощности (p). Выявленную зависимость необходимо учитывать при проведении лазерной абляции плоских полипов, выступающих над уровнем слизистой оболочки на различную высоту (1-3 мм).

Таким образом, эффективным и относительно безопасным способом лазерной фотоабляции некрупных ($\varnothing \leq 2,0$ см) плоских полипов толстой кишки представляется ограниченная лазерная фотодеструкция излучением с $\lambda=970$ нм при следующих значениях плотности мощности и времени экспозиции: $2000 \geq p \leq 4000$ Вт/см²; $T=1-2$ с на контакт.

3.4. 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 ($n=21$). Учитывая этап освоения методики, для эндохирургического вмешательства отобраны пациенты, у которых полипы локализовались ниже уровня тазовой брюшины.

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), время экспозиция (T) – 1-2 с на контакт. Как свидетельствуют данные пункта 3.3. настоящего исследования, 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.

Дымообразование было незначительным, поскольку основная задача заключалась не в полном испарении, а в фотокоагуляции патологической ткани на адекватную глубину. Ограниченное дымообразование незначительно снижало качество визуализации зоны воздействия и практически не оказывало отрицательного влияния на продолжительность эндохирургического вмешательства. После нанесения контурных коагуляционных меток проводилось прерывистое контактное лазерное воздействие по типу «решета», которое продолжалось до достижения видимого коагуляционного некроза всей поверхности плоского полипа (побеление в сочетании с точечной карбонизацией), что служило визуальным критерием радикальности абляции.

Осложнений в момент проведения лазерной фотоабляции полипов, а также в послеоперационном периоде не наблюдалось. Все пациенты хорошо перенесли процедуру фотоабляции, 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 случаях имело место возникновение единичных гиперпластических полипов в прямой кишке, имевших присущую им визуальную и гистологическую картину [24]. Но данные гиперпластические полипы, представляющие собой локальные утолщения слизистой оболочки, не расценивались как рецидивные образования, поскольку локализовались за пределами зон лазерной фотоабляции.

Достигнутые положительные результаты свидетельствуют о том, что контактная лазерная фотоабляция плоских полипов является радикальным малоин-

вазивным методом лечения, который можно рекомендовать для применения в амбулаторных условиях при соблюдении принципа ограниченной лазерной фотодеструкции. Свободная от опасных электромагнитных помех методика лазерной фотоабляции полипов особенно актуальна для пациентов с имплантированным искусственным водителем ритма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоректальный рак является одним из самых распространённых онкологических заболеваний и характеризуется прогрессирующим ростом заболеваемости и смертности [10]. Достоверно чаще злокачественные поражения толстой кишки стали встречаться у населения моложе 50 лет [29, 94]. Помимо этого, более 70% первичных случаев колоректального рака диагностируется в запущенной стадии [22, 54]. В частности, ежегодно увеличивается количество случаев первичной диагностики рака толстой кишки на операционном столе, когда экстренное оперативное вмешательство выполняется по причине острой толстокишечной непроходимости, обусловленной стенозирующей раковой опухолью. Поэтому принятие действенных мер по снижению заболеваемости, запущенности и смертности от колоректального рака является социально значимой задачей.

Поскольку аденоматозные полипы толстой кишки являются основной предраковой патологией, их раннее выявление и эндоскопическое удаление представляют собой ключевые меры по снижению запущенности и смертности от колоректального рака. При этом целесообразно применять системный подход, подразумевающий органичное объединение методов лабораторного скрининга и лечебно-диагностической эндоскопии толстой кишки в систему раннего выявления и профилактики колоректальных новообразований. Функционирование этой несложной, но эффективной системы возможно как в амбулаторно-поликлинических условиях, так и на госпитальном этапе. Но приоритет ранней диагностики и профилактики, безусловно, принадлежит догоспитальному этапу, поскольку главным образом врачи первого контакта имеют возможность общаться с «практически здоровым» контингентом населения 40-60 лет. Именно на эту возрастную группу приходится максимум колопроктологической заболеваемости [24].

В амбулаторно-поликлинических условиях принципиально возможны как организация скрининговых мероприятий, так и выполнение профилактической

колоноскопии с обеспечением не только щипцовой, но и тотальной петлевой биопсии полипов с использованием специализированного электрохирургического оборудования и инструментария.

Ни один из ныне существующих истинных методов скрининга [33, 34] полипов и рака толстой кишки не является идеальным. Но необходимость принятия конкретных срочных мер по улучшению раннего выявления и лечения полипов и рака толстой кишки трактует необходимость окончательно определиться как с методом скрининга, так и с методом уточняющей диагностики колоректальных новообразований. По мнению автора, наиболее приемлемыми методами скрининга и уточняющей диагностики являются соответственно иммунохимический анализ на скрытую фекальную кровь и колоноскопия с биопсией, включая первичную полипэктомию (тотальную петлевую биопсию полипов).

На сегодняшний день иммунохимические тесты на СФК претендуют на оптимальное соотношение «затраты/диагностическая эффективность» в скрининге полипов и рака толстой кишки [74, 130]. Поэтому одной из задач диссертационного исследования стала апробация селективной чувствительности качественного иммунохимического экспресс-теста на СФК в скрининге колоректальных новообразований, то есть определение доли положительных результатов тестирования, обусловленных латентными полипами и опухолями, а не другими скрыто протекающими заболеваниями. Показатель селективной чувствительности составил 62% (46,5% доброкачественные и 15,5% злокачественные неопластические поражения), что сопоставимо с показателем чувствительности 57,1%, полученным в работе [18]. Этот результат говорит в пользу целесообразности применения иммунохимического тестирования на СФК в неинвазивной диагностике полипов и опухолей толстой кишки.

Проведение тотальной петлевой биопсии полипов (первичной полипэктомии) во время профилактической колоноскопии позволило в 4 (16%) из 25 случаев полипозного поражения выявить наличие очагов аденокарциномы, когда гистологическое исследование стандартных биоптатов не позволило обнару-

жить малигнизацию. Это свидетельствует об уместности проведения первичной полипэктомии у амбулаторных пациентов при соблюдении надлежащих требований.

Таким образом, улучшение результатов раннего выявления и своевременного обнаружения малигнизации колоректальных полипов может быть достигнуто за счёт широкого внедрения в амбулаторно-поликлиническую практику скрининга методом иммунохимического анализа кала на СФК в сочетании с выполнением профилактической колоноскопии и первичной полипэктомии (тотальной петлевой биопсии полипов).

Поскольку далеко не все колоректальные полипы имеют макроскопическое строение, способствующее их удалению диатермической петлёй (наличие ножки или суженного основания), в лечебном арсенале эндоскописта разумно иметь альтернативный малоинвазивный метод лечения. Нередко полипы имеют уплощённую или распластанную форму и представлены в виде бляшковидных образований, незначительно возвышающихся над уровнем окружающей слизистой оболочки, что существенно затрудняет наложение диатермической петли или делает это невозможным без дополнительных манипуляций (инъекция физиологического раствора в подслизистый слой, использование специального инструментария). В отношении полипов плоского типа, а также резидуальных или рецидивных очагов аденоматозной ткани после электроэксцизии стелющихся ворсинчатых опухолей методом выбора полипэктомии является лазерная фотоабляция с соблюдением принципа ограниченной фотодеструкция [4]. Несмотря на мнение отдельных специалистов по хирургической эндоскопии, что лазерная фотоабляция плоских колоректальных полипов в последние годы существенно сдала позиции аргано-плазменной коагуляции [59, 88], применение высокоэнергетического лазерного излучения не лишено рациональных оснований и перспектив. В частности, использование электрохирургического метода полипэктомии имеет существенные ограничения у растущего контингента больных с имплантированным кардиостимулятором, так как из-за электромагнитных помех имеется высокий риск выхода из строя электронного водителя

ритма и возникновения опасной для жизни экстренной ситуации. Помимо этого, заживление дефекта слизистой оболочки после лазерной фотоабляции происходит без образования грубой рубцовой ткани, что важно для профилактики стенозов кишки после удаления стелющихся (латеральных) эпителиальных новообразований [30].

Серийно производимые диодные лазерные скальпели, применимые в эндоскопии, генерируют высокоэнергетическое излучение с различной длиной волны (810, 970 и 1064 нм), которое оказывает на биологические ткани сходное по характеру, но всё-таки не идентичное воздействие. Поэтому проблема рационального выбора оптимальной длины волны лазерного излучения для внутрипросветной эндоскопической хирургии толстой кишки оставалась не решённой. Проведённое исследование оптических свойств отдельных слоёв стенки толстой кишки, а также спектральной зависимости глубины проникновения и доли поглощённого излучения методом стохастического моделирования (Monte Carlo simulation) позволили, наконец, выявить приоритет излучения с длиной волны 970 нм. Дальнейшее изучение особенностей воздействия высокоэнергетического излучения с $\lambda=970$ нм на ткани и полипы толстой кишки, а также успешная клиническая апробация данного излучения доказали правильность сделанного выбора. Это позволяет рекомендовать лазерную фотоабляцию небольших колоректальных полипов плоского типа для широкого применения в практике врача-эндоскописта.

Обоснованная автором возможность эффективного и относительно безопасного применения высокоэнергетического лазерного излучения с $\lambda=970$ нм для радикальной фотоабляции плоских аденом является значимым фактором оптимизации эндоскопического удаления колоректальных полипов.

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 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

1. Для уменьшения числа запущенных случаев и снижения смертности от рака толстой кишки у населения старше 40 лет целесообразно проводить скрининг колоректальных новообразований методом иммунохимического анализа на скрытую фекальную кровь.
2. Всем пациентам выявленной группы повышенного риска показано проведение профилактической колоноскопии, по возможности с тотальной петлевой биопсией выявленных полипов.
3. Для радикального удаления некрупных ($\varnothing \leq 2$ см) колоректальных полипов плоского типа в амбулаторных условиях можно применять малоинвазивный метод контактной лазерной фотоабляции излучением с $\lambda=970$ нм.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИГ – алюмоиттриевый гранат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ГТ – гваяковый тест (тесты)

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИДУ – инверсный метод добавления-удвоения

ИК – инфракрасный

ИМК – инверсный метод Монте-Карло

КРР – колоректальный рак

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение (учреждения)

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

СФК – скрытая фекальная кровь

УФ – ультрафиолетовый

ФИТ – фекальный иммунохимический тест (тесты)

Nd: YAG – алюмоиттриевый гранат с неодимом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ лазерных поражений живой ткани / А. И. Неворотин [и др.] // Актуальные проблемы лазерной медицины : сб. науч. тр. / под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб. : Изд-во Санкт-Петерб. ун-та, 2001. – С. 46-63.
2. Банди, Б. Методы оптимизации / Б. Банди. – М. : Радио и связь, 1988. – 128 с.
3. Борен, К. Поглощение и рассеяние света малыми частицами / К. Борен, Д. Хафмен. – М. : Мир, 1986. – 664 с.
4. Веселов В. В. Эндоскопическое лечение больных с большими и гигантскими аденомами толстой кишки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Веселов В. В. – М., 1997. – 43 с.
5. Гаращенко, Т. И. Лечение ЛОР-заболеваний с использованием лазерных скальпелей / Т. И. Гаращенко, М. Р. Богомильский, В. П. Минаев. – Тверь : Губернская медицина, 2001. – 52 с.
6. Гейниц, А. В. Особенности взаимодействия излучения полупроводникового лазера с биологическими тканями / А. В. Гейниц, В. И. Елисеенко // Полупроводниковые и твердотельные лазеры в медицине 2000 : тез. докл. III Междунар. семинара. – СПб., 2000. – С. 14-15.
7. Гуленков, С. И. Эндоскопическое удаление полипов желудочно-кишечного тракта в условиях дневного стационара поликлиники / С. И. Гуленков, Л. К. Соколов, А. И. Данько // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1995. – № 3. – С. 85-87.
8. Евстигнеев, А. Р. Применение полупроводниковых лазеров и светодиодов в медицине : (науч.-метод. материал) / А. Р. Евстигнеев. – Калуга : ЛАН РФ, 2000. – 57 с.
9. Заикин, С. И. Видеоколоноскопия в диагностике и лечении аденом толстой кишки : дис. ... канд мед наук / Заикин С. И. – Кемерово, 2009. – 23 с.

10. Заридзе, Г. Д. Профилактика рака : руководство для врачей / Г. Д. Заридзе. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2009. – 221 с.
11. Иоффе, Б. В. Рефрактометрические методы химии / Б. В. Иоффе. – Л. : Химия, 1974. – 400 с.
12. Кирьянов, И. В. Амбулаторная полипэктомия через колоноскоп // Врач. – 2003. – № 10. – С. 32-34.
13. Кочубей, В. И. Методы спектральных исследований крови и костного мозга / В. И. Кочубей, Ю. Г. Конюхова. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 2000. – 72 с.
14. Лазеры в хирургии / под ред. О. К. Скобелкина. – М. : Медицина, 1989. – 256 с.
15. Лукьяненко, А. Д. Клинико-морфологическое обоснование применения илеоасцендоанастомоза / Лукьяненко А. Д. : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 19 с.
16. Макаров, А.Ф. Типовая анатомия брыжейки и артериального русла сигмовидной кишки человека / Макаров А. Ф. : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2010. – 25 с.
17. Минаев, В. П. Лазерные аппараты для хирургии и силовой терапии на основе мощных полупроводниковых и волоконных лазеров / В. П. Минаев // Квантовая электроника. – 2005. – Т. 35, № 11. – С. 976-983.
18. Михайлова, Е. И. Иммунохимический тест в неинвазивной диагностике полипов толстой кишки / Е. И. Михайлова, В. Р. Тимашова // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 62-69.
19. Неворотин, А. И. Введение в лазерную хирургию : учеб. пособие / А. И. Неворотин. – СПб. : СпецЛит, 2000. – 175 с.
20. Неворотин, А. И. Хирургические лазеры и их применение в зависимости от механизма действия / А. И. Неворотин // Aqua vitae. – 1996. – № 3. – С. 51-53.

21. Оптические свойства слизистой оболочки в спектральном диапазоне 350-2000 нм / А. Н. Башкатов [и др.] // Оптика и спектроскопия. – 2004. – Т. 97, № 6. – С. 1043-1048.
22. Организация выявления и динамического наблюдения проктологических больных в системе диспансеризации населения : метод. рекомендации / НИИ проктологии МЗ РФ. – М., 1989. – 26 с.
23. Панцырев, Ю. М. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта / Ю. М. Панцырев, Ю. И. Галлингер. – М. : Медицина, 1984. – 192 с.
24. Полипы и полипоз толстой кишки / В. Л. Ривкин, И. В. Кирьянов, А. М. Никитин, В. В. Лукин. – М. : Медпрактика-М, 2005. – 152 с.
25. Портативные лазерные скальпели «ЛС-0,97» и «ЛС-1,56» / А. В. Армичев [и др.] // Полупроводниковые и твердотельные лазеры в медицине 2000 : тез. докл. III Междунар. семинара. – СПб., 2000. – С. 23-24.
26. Прикладная и лазерная медицина : учеб. и спр. пособие : пер. с нем. / под ред. Х. П. Берлиена, Г. Й. Мюллера. – М. : Интерэксперт, 1997. – 356 с.
27. Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике / под ред. О. К. Скобелкина. – М. : ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ, 1997. – 297 с.
28. Применение полупроводникового лазерного скальпеля в лапароскопической хирургии детского возраста : метод. рекомендации / сост.: Л. М. Рощаль, А. В. Брянцев, В. П. Минаев. – М., 2008. – 34 с.
29. Пять мифов о раке толстой кишки // РНЦХ РАМН : сайт. – URL: <http://www.med.ru/patient/diseases/351> (дата обращения: 26.02.2011).
30. Рябов, В. И. Использование высокоэнергетических лазеров в эндоскопической хирургии : метод. рекомендации № 96/62 / В. И. Рябов, М. В. Смольянинов, А. М. Сафронов. – М., 1996. – 19 с.
31. Рябов, В. И. Применение импульсно-непрерывного АИГ-неодимового лазера в общей хирургии : метод. рекомендации № 97/18 / В. И. Рябов, М. В. Смольянинов, А. М. Сафронов. – М., 1997. – 14 с.

32. Сборник методических рекомендаций и пособий для врачей по лазерной хирургии / МЗРФ, ГНЦ лазерной медицины. – М., 2000. – 147 с.
33. Секачева, М. И. Скрининг колоректального рака в России / М. И. Секачева, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т. 13, № 4. – С. 44–49.
34. Скрининг в массовых профилактических осмотрах / М. П. Вилянский [и др.]. – М. : Медицина, 1987. – 160 с.
35. Стрекаловский, В. П. Лечение интенсивных кровотечений после эндоскопического удаления новообразований толстой кишки / В. П. Стрекаловский, В. В. Веселов, А. В. Белоусов // Проблемы проктологии : сб. науч. тр. / ред. В. Д. Федоров. – М., 1986. – Вып. 7. – С. 85-88.
36. Суррогат живой ткани для тестирования хирургических лазеров / А. И. Неворотин, [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – № 11. – С. 597-600.
37. Тучин, В. В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях / В. В. Тучин. – М. : ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 488 с.
38. Фототермические эффекты при лазерном нагреве золотых наностержней в суспензиях и в привитых опухолях в экспериментах *in vivo* / Г. С. Терентюк [и др.] // Квантовая электроника. – 2012. – Т. 42, № 5. – С. 380-389.
39. Ханкин, С. Л. Клиско-эндоскопическая оценка возникновения и развития эпителиальных новообразований толстой кишки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ханкин С. Л. – М., 1994. – 35 с.
40. Чирешкин, Д. Г. Лазерная эндоскопическая хирургия верхних дыхательных путей / Д. Г. Чирешкин, А. М. Дунаевская, Г. Э. Тимен. – М. : Медицина, 1990. – 192 с.
41. Что такое скрининг рака? // Противораковое общество России : сайт. – URL: <http://www.pror.ru/screening.shtml> (дата обращения: 26.02.2011).
42. Эндоскопическая полиэктомия / С. И. Емельянов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – № 5. – С. 31-34.

43. Юхтин, В. И. Полипы желудочно-кишечного тракта / В. И. Юхтин. – М. : Медицина, 1978. – 192 с.
44. A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and immunochemical hemagglutination test / H. Saito [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2000. – Vol. 7. – P. 815-819.
45. A prospective study of a new immunochemical fecal occult blood test in Korean patients referred for colonoscopy / H. Y. Woo [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 38. – P. 395-399.
46. A quantifiable fecal immunochemical test for hemoglobin facilitates balancing sensitivity with specificity when screening for colorectal cancer / A. Smith [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. A-199.
47. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test / Z. Levi [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1359-1364.
48. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia / Z. Levi [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 244-255.
49. A randomized trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer / S. R. Cole [et al.] // *J. Med. Screen.* – 2003. – Vol. 10. – P. 117-122.
50. A sensitive guaiac faecal occult blood test is less useful than an immunochemical test for colorectal cancer screening in a Chinese population / B. C. Wong [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2003. – Vol. 18. – P. 941-946.
51. Adams, E. C. Immunochemical confirmation of gastrointestinal bleeding / E. C. Adams, K. M. Layman // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 1974. – N 4. – P. 343-349.
52. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. – URL: <http://www.cancer.org/Healthy/FindCancerEarly/CancerScreeningGuidel>

- ines/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer (accessed 3.02.2011).
53. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008 / D. K. Rex [et al.] // *AJG*. – 2009. – Vol. 104, N. 3 – P. 739-750.
 54. Anandasabapathy, S. Endoscopic imaging: emerging optical techniques for the detection of colorectal neoplasia / S. Anandasabapathy // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 24, N 1. – P. 64-69.
 55. Barer, R. Refractometry and interferometry of living cells / R. Barer // *J. Opt. Soc. Am.* – 1957. – Vol. 47, N 6. – P. 545-556.
 56. Barr, H. Laser application / H. Barr. // *Gastroenterological Endoscopy* / eds.: M. Classen, G. N. J. Tytgat, C. J. Lightdale. – Stuttgart : Thieme Verlag, 2002. – P. 284-289.
 57. Bashkatov, A. N. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review / A. N. Bashkatov, E. A. Genina, V. V. Tuchin // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. – 2011. – Vol. 4, N. 1. – P. 9-38.
 58. Bashkatov, A. N. Tissue Optical Properties / A. N. Bashkatov, E. A. Genina, V. V. Tuchin // *Handbook of Biomedical Optics* / eds: David A. Boas, Constantinos Pitris, Nimmi Ramanujam. – CRC Press Inc., 2011. – Ch. 5. – P. 67-100.
 59. Canard, J. M. Clinical application of argon plasma coagulation in gastrointestinal endoscopy: has the time come to replace the laser? / J. M. Canard, B. Vedrenne // *Endoscopy*. – 2001. – Vol. 33. – P. 353-357.
 60. Cheong, W.-F. A review of the optical properties of biological tissue / W.-F. Cheong, S. A. Prahl, A. J. Welch // *IEEE J. Quantum Electronics*. – 1990. – Vol. 26, N 12. – P. 2166-2185.
 61. Colonoscopy: principles and practice / eds: Jerome D. Waye, Douglas K. Rex, Christopher B. Williams. – Oxford : Wiley-Blackwell, 2003. – 672 p.
 62. Colorectal adenomas: inflammatory changes that simulate malignancy after laser coagulation-evaluation with transrectal US / F. J. Hulsmans [et al.] // *Radiology*. – 1993. – Vol. 187, N 2. – P. 367-371.

63. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood / J. S. Mandel [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 434-437.
64. Colorectal cancer screening - effect on mortality and incidence rate of colorectal cancer : overview of documentation and international recommendations / K. Hviding, L. K Juvet, D. Vines, A. Fretheim. – Oslo : Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2008. – URL: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/4312.cms> (accessed 5.04.2009).
65. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence / S. Winawer [et al.] // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124. – P. 544-560.
66. Colorectal Cancer Screening for Average-Risk North Americans: An Economic Evaluation / S. J. Heitman [et al.] // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 7, N. 11. – P. 370-376.
67. Colorectal cancer screening using fecal occult blood test and subsequent risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in Japan / K. J. Lee [et al.] // *Cancer Detect. Prev.* – 2007. – Vol. 31, N 1 – P. 3-11.
68. Colorectal neodymium-YAG photoablative therapy. Comparing applications and complications on both sides of the peritoneal reflection / D. E. Low [et al.] // *Arch. Surg.* – 1989. – Vol. 124, N 6. – P. 684-688.
69. Colorectal tumors and hepatic metastases differ in their optical properties – relevance for dosimetry in laser-induced interstitial thermotherapy / C. Holmer [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 2006. – Vol. 38. – P. 296-304.
70. Combined treatment of colorectal polyps with diathermy and the Nd-Yag laser. Our experience / V. Ponti [et al.] // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 1993. – Vol. 39, N 3. – P. 127-131.
71. Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study / N. Hoepffner [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2006. – Vol. 23, N 1. – P. 145-154.

72. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia / A. Smith [et al.] // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107. – P. 2152-2159.
73. Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location / L. Guittet [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 100, N 8. – P. 1230-1235.
74. Comparison of Guaiac-Based and Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Testing in a Population at Average Risk Undergoing Colorectal Cancer Screening / D. Park [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 2017-2025.
75. Detection of colonic polyps according to insertion/withdrawal phases of colonoscopy / S. Morini [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 24, N 5. – P. 527-530.
76. Determination of optical properties of normal and adenomatous human colon tissues *in vitro* using integrating sphere techniques / H.-J. Wei [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11, N 16. – P. 2413-2419.
77. Diffuse reflectance spectroscopy of human adenomatous colon polyps *in vivo* / G. Zonios [et al.] // *Appl. Opt.* – 1999. – Vol. 38, N 31. – P. 6628-6637.
78. Early Cancer of the Gastrointestinal Tract: Endoscopy, Pathology, and Treatment / eds.: R. Fujita, J. R. Jass, M. Kaminishi, R. J. Schlemper – Tokyo : Springer-Verlag, 2006. – 263 p.
79. Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer: a systematic review of the literature. Vol. 8. N. 1 / J. Kerr, M. Broadstock, P. Day, S. Hogan. – Christchurch (NZ) : Department of Public Health and General Practice, 2007. – 185 p.
80. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CTcolonography, immunochemical fecal occult blood tests and stool screening using molecular markers / B. Levin [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2003. – Vol. 53, N 1. – P. 44-55.

81. Endoscopic laser treatment of neoplasm and tubulovillous adenoma of the rectosigmoid. Initial experience and review of the literature / K. Eitner [et al.] // *Gastroenterol. J.* – 1990. – Vol. 50, N 1. – P. 38-42.
82. *Endoscopic Mucosal Resection* / ed. by M. Conio [et al.]. – Oxford : Blackwell Publishing, 2008. – 236 p.
83. Endoscopic treatment of sessile rectal adenomas: comparison of Nd: YAG laser therapy and injection-assisted piecemeal polypectomy / G. D. de Palma [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 1995. – Vol. 41, N 6. – P. 553-556.
84. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening : a Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force / A. G. Zauber [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149. – P. 659-669.
85. Evaluation of a card collection-based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a twotier reflex approach / C. G. Fraser [et al.] // *Gut.* – 2007. – Vol. 56, N 10. – P. 1415-1418.
86. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia / St. John D. J. [et al.] // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 104. – P. 1661-1668.
87. Ex vivo optical properties of human colon tissue / R. Marchesini [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 1994. – Vol. 15 – P. 351-357.
88. Farin, G. Principles of Electrosurgery, Laser, and Argon Plasma Coagulation with Particular Regard to Colonoscopy / G. Farin, K. E. Grund // *Colonoscopy: principles and practice* / eds: Jerome D. Waye, Douglas K. Rex, Christopher B. Williams. – Oxford : Wiley-Blackwell, 2003. – Ch. 34. – P. 393-409.
89. Fiber Raman Laser at 1450 nm for Medical Applications / A. S. Kurkov [et al.] // *Laser Physics.* – 2008. – Vol. 18, N 11. – P. 1234-1237.
90. Firbank, M. Investigation of the effect of discrete absorbers upon the measurement of blood volume with near-infrared spectroscopy / M. Firbank, E. Okada, D. T. Delpy // *Phys. Med. Biol.* – 1997. – Vol. 42. – P. 465-477.
91. Fu, Q. Mie theory for light scattering by a spherical particle in an absorbing medium / Q. Fu, W. Sun // *Appl. Opt.* – 2001. – Vol. 40, N 9. – P. 1354-1361.

92. Ge, Z. Identification of colonic dysplasia and neoplasia by diffuse reflectance spectroscopy and pattern recognition techniques / Z. Ge, K. T. Schomacker, N. S. Nishioka // *Appl. Spectroscopy*. – 1998. – Vol. 52, N 6. – P. 833-839.
93. Gemert, M. J. C. van. Relations between the Kubelka-Munk and the transport equation models for anisotropic scattering / M. J. C. van Gemert, W. M. Star // *Lasers Life Sci.* – 1987. – Vol. 1. – P. 287-298.
94. Global Cancer Statistics / A. Jemal [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2011 – Vol. 61. – P. 69-90.
95. Groenhuis, R. A. J. Scattering and absorption of turbid materials determined from reflection measurements. 1. Theory / R. A. J. Groenhuis, H. A. Ferwerda, J. J. Ten Bosch // *Appl. Opt.* – 1983. – Vol. 22, N 16. – P. 2456-2462.
96. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community / K. Hughes [et al.] // *Aust. N. Z. J. Public. Health.* – 2005. – Vol. 29, N 4. – P. 358-364.
97. Herrera-Ornelas, L. Endoscopic Nd-Yag laser treatment of gastrointestinal polyps in patients. // *Semin. Surg. Oncol.* – 1987. – Vol. 3, N 3. – 146-148.
98. Hidovic-Rowe, D. Model based recovery of histological parameters starting from reflectance spectra of the colon / D. Hidovic-Rowe, E. Claridge // *Proc. SPIE.* – 2005. – Vol. 5771. – P. 215-224.
99. Hidovic-Rowe, D. Modelling and validation of spectral reflectance for the colon / D. Hidovic-Rowe, E. Claridge // *Phys. Med. Biol.* – 2005. – Vol. 50. – P. 1071-1093.
100. Hundt, S. Comparative Evaluation of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Adenoma Detection / S. Hundt, U. Haug, H. Brenner // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 162-169.
101. Influence of oxygen saturation on the optical scattering properties of human red blood cells in the spectral range 250 to 2000 nm / M. Friebel [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2009. – Vol. 14, N 3. – P. 034001.
102. Ishimaru, A. Wave Propagation and Scattering in Random Media / A. Ishimaru. – Wiley-IEEE Press, 1999. – 600 p.

103. Jacques, S. L. Fractal nature of light scattering in tissues / S. L. Jacques // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. – 2011. – Vol. 4, N 1. – P. 1-7.
104. Jacques, S. L. Modeling Optical and Thermal Distributions in Tissue During Lasers Irradiation / S. L. Jacques, S. A. Prahl // *Lasers Surg. Med.* – 1987. – Vol. 6. – P. 494-503.
105. Jacques, S. L. Origins of Tissue Optical Properties in the UVA, Visible and NIR Regions / S. L. Jacques // *OSA TOPS on Advances in Optical Imaging and Photon Migration* / eds: R. R. Alfano, J. G. Fujimoto – Washington, DC : Optical Society of America, 1996. – Vol. 2. – P. 364-371.
106. Jorgensen, O. D. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds/ O. D. Jorgensen, O. Kronborg, C. Fenger // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 29-32.
107. Kachlik, D. The spatial arrangement of the human large intestinal wall blood circulation / D. Kachlik, V. Baca, J. Stingl // *Journal of Anatomy*. – 2010. – Vol. 216. – P. 335-343.
108. Kiefhaber, P. Endoscopic neodymium YAG laser therapy of colorectal adenomas and cancers / P. Kiefhaber, K. Kiefhaber, F. Huber // *Langenbecks. Arch. Chir.* – 1990. – Suppl. II. – P. 193-196.
109. Kiefhaber, P. Endoscopic use of the neodymium YAG laser in the upper and lower gastrointestinal tract / P. Kiefhaber, F. Huber, K. Kiefhaber // *Langenbecks Arch. Chir.* – 1989. – Suppl. II. – P. 331-336.
110. Ko, C. W. Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests / C. W. Ko, J. A. Dominitz, T. D. Nguyen // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 111-114.
111. Kou, L. Refractive indices of water and ice in the 0.65- to 2.5- μm spectral range / L. Kou, D. Labrie, P. Chylek // *Appl. Opt.* – 1993. – Vol. 32, N 19, – P. 3531-3540.

112. Krasner, N. Laser therapy in the management of benign and malignant tumours in the colon and rectum / N. Krasner // *Int. J. Colorectal Dis.* – 1989. – Vol. 4, N 1. – P. 2-5.
113. Kuramoto, S. Minute cancers arising de novo in the human large intestine / S. Kuramoto, T. Oohara // *Cancer.* – 1988. – Vol. 61, N 4. – P. 829-834.
114. Labenz, J. Laser therapy of the lower gastrointestinal tract : a report of experiences / J. Labenz, G. Borsch // *Med. Klin.* – 1989. – Vol. 84, N 10. – P. 479-482.
115. Laser photoablation of colorectal adenomas. A 12-year experience / L. Norberto [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2005. – Vol. 19. – P. 1045-1048.
116. Laser therapy in the treatment of tumors of rectum and inoperable sessile polyps. Personal case series / A. Bertone [et al.] // *Minevra Dietol. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 35, N 4. – P. 237-240.
117. Laser therapy of colorectal tumors / K. H. Schultheis [et al.] // *Zentralbl. Chir.* – 1990. – Vol. 115, N 7. – P. 419-432.
118. Mandel, J. S. Screening for colorectal cancer / J. S. Mandel // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2008. – Vol. 37. – P. 97-115.
119. Mathus-Vliegen, E. M. H. Analysis of failures and complications of neodymium : YAG laser photocoagulation in gastrointestinal tract tumors / E. M. H. Mathus-Vliegen, G. N. J. Tytgat // *Endoscopy.* – 1990. – Vol. 22. – P. 17-23.
120. Measurement of mucosal capillary hemoglobin oxygen saturation in the colon by reflectance spectrophotometry / S. Friedland [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 57, N 4. – P. 492-497.
121. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience / M. Zappa [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 92. – P. 151-154.
122. Mechanism of CW Nd: YAG laser recanalization with modified fiber tips: influence of temperature and axial force on tissue penetration in vitro / R. M. Verdaasdonk [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 1991. – Vol. 11. – P. 204-212.

123. Mobley, J. Optical properties of tissue / J. Mobley, T. Vo-Dinh // *Biomedical Photonics Handbook* / ed. Tuan Vo-Dinh. – CRC Press LLC, 2003. – Ch. 2. – P. 2-75.
124. Modelling light distributions of homogeneous versus discrete absorbers in light irradiated turbid media / W. Verkruyse [et al.] // *Phys. Med. Biol.* – 1997. – Vol. 42. – P. 51-65.
125. Monte Carlo study of skin optical clearing to enhance light penetration in the tissue / A. N. Bashkatov [et al.] // *Proc. SPIE.* – 2007. – Vol. 6535. – P. 653514.
126. Mordon, S. Laser-induced release of liposome-encapsulated dye to monitor tissue temperature: a preliminary in vivo study / S. Mordon, T. Sesmetre, J. M. Devoisselle // *Lasers Surg. Med.* – 1995. – Vol. 16, N 3. – P. 246-252.
127. Morphological model of human colon tissue fluorescence / G. Zonios [et al.] // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* – 1996. – Vol. 43, N 2. – P. 113-122.
128. Morson, B. President's address. The polyp–cancer sequence in the large bowel / B. Morson // *Proc. R. Soc. Med.* – 1974. – Vol. 67. – P. 451-457.
129. Morson, B. C. Genesis of colorectal cancer / B. C. Morson // *Clin. Gastroenterol.* – 1976. – Vol. 5, N 3. – P. 505-525.
130. Mujoomdar, M. Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening : a Systematic Review of Accuracy and Compliance / M. Mujoomdar, K. Cimon, C. Spry. – Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009. – URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/M0010_FIT_for_colorectal_cancer_L3_e.pdf (accessed 3.02.2011).
131. Mulder, S. Studies on screening and surveillance for colorectal cancer / S. Mulder. – Rotterdam : Erasmus University, 2010. – 149 p. – URL: http://publishing.eur.nl/ir/repub/asset/21850/101210_Mulder,%20Seija%20Anna.pdf (accessed 17.02.2011).
132. Muller, G. Basic laser tissue interactions / G. Muller, B. Schuldach // *Advances in Laser : II Tissue Interaction : Proc. SPIE.* – Landsberg, 1989. – P. 17-25.

133. New immunochemical fecal occult blood test with two-consecutive stool sample testing is a cost-effective approach for colon cancer screening: results of a prospective multicenter study in Chinese patients / S. Li [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 118. – P. 3078-3083.
134. Optical properties of circulating human blood in the wavelength range 400-2500 nm / A. Roggan [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 1999. – Vol. 4, N 1. – P. 36-46.
135. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm / A. N. Bashkatov [et al.] // *Journal of Physics D: Applied Physics.* – 2005. – Vol. 38. – P. 2543-2555
136. Optical properties of human stomach mucosa in the spectral range from 400 to 2000 nm: prognosis for gastroenterology / A. N. Bashkatov [et al.] // *Medical Laser Application.* – 2007. – Vol. 22. – P. 95-104.
137. Optical properties of muscle tissue : Internet Report in Saratov Fall Meeting (SFM'11) XV International School for Junior Scientists and Students on Optics, Laser Physics & Biophotonics, Saratov, Russia, September 27-30, 2011 / A. N. Bashkatov [et al.]. – URL: http://sfm.eventry.org/u/f/Kozintseva-SFM-11-OP-Muscle_1.ppt (accessed 10.10.2012)
138. Optical properties of native and coagulated porcine liver tissue between 400 and 2400 nm / J.-P. Ritz [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 205-212.
139. Optical properties of porcine skin dermis between 900 nm and 1500 nm / Y. Du [et al.] // *Phys. Med. Biol.* – 2001. – Vol. 46. – P. 167-181.
140. Optical properties of the human nasal polyps in the spectral range from 300 to 2500 nm: Internet Report in Saratov Fall Meeting (SFM'12) XVI International School for Junior Scientists and Students on Optics, Laser Physics & Biophotonics, Russian-Chinese Workshop, Saratov, Russia, September 25-28, 2012 / E. A. Kolesnikova [et al.]. – URL: http://sfm.eventry.org/u/f/Kozintseva-SFM-11-OP-Muscle_1.ppt (accessed 10.11.2012)

141. Pace, J. L. Organization of the muscular wall of the human colon / J. L. Pace, I. Williams // GUT. – 1969. – Vol. 10. – P. 352-359.
142. Palmer, K. F. Optical properties of water in the near infrared / K. F. Palmer, D. Williams // J. Opt. Soc. Am. – 1974. – Vol. 64, N 8. – P. 1107-1110.
143. Peroxidase levels in food: relevance to colorectal cancer screening / P. Caligiore [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 1982. – Vol. 35. – P. 1487-1489.
144. Prahl, S. A. Determining the optical properties of turbid media by using the adding-doubling method / S. A. Prahl, M. J. C. van Gemert, A. J. Welch // Appl. Opt. – 1993. – Vol. 32, N 4. – P. 559-568.
145. Prahl, S. A. Optical absorption of hemoglobin / S. A. Prahl – URL: <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin> (accessed 15.12.2012)
146. Predictions and measurements of scattering and absorption over broad wavelength ranges in tissue phantoms / J. R. Mourant [et al.] // Appl. Opt. – 1997. – Vol. 36, N 4. – P. 949-957.
147. Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: a case-control study / M. Nakajima [et al.] // Br. J. Cancer. – 2003. – Vol. 89. – P. 23-28.
148. Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy / D. B. Nelson [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2002. – Vol. 55, N 3. – P. 307-314.
149. Quantifying mucosal blood volume fraction from multispectral images of the colon / E. Claridge [et al.] // Proc. SPIE. – 2007. – Vol. 6511. – P. 65110C.
150. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms / P. Rozen [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2009. – Vol. 29, N 4. – P. 450-457.
151. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population / L. G. van Rossum [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135, N 1. – P. 82-90.

152. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer / J. D. Hardcastle [et al.] // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348, N. 9040. – P. 1472-1477.
153. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test / O. Kronborg [et al.] // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348, N 9040. – P. 1467-1471.
154. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood/ J. S. Mandel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 28. – P. 1365-1371.
155. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study / J. Faivre [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 1674-1680.
156. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study / H. Saito [et al.] // *IJC*. – 1995. – Vol. 61, N. 4. – P. 465-469.
157. Regional intestinal blood flow in ulcerative colitis and Crohn's disease / L. Hulten [et al.] // *Gastroenterology*. – 1977. – Vol. 72, N 3. – P. 388-396.
158. Reid, R. Lasers in gynecology: why pragmatic surgeons have not abandoned this valuable technology / R. Reid, G. T. Absten // *Lasers Surg. Med.* – 1995. – Vol. 17, N 3. – P. 201-301.
159. Reinoso, R. F. Tissue water content in rats measured by desiccation / R. F. Reinoso, B. A. Telfer, M. Rowland // *J. Pharmacological and Toxicological Methods*. – 1997. – Vol. 38, N 2. – P. 87-92.
160. Role of colonoscopy in colorectal cancer / Araujo Sea [et al.] // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*. – 2001. – Vol. 56, N 1. – P. 25-35.
161. Saito, H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan / H. Saito // *J. Med. Screen.* – 2006. – Vol. 13, N 1. – P. 6-7.
162. Schmitt, J. M. Optical scattering properties of soft tissue: a discrete particle model / J. M. Schmitt, G. Kumar // *Appl. Opt.* – 1998. – Vol. 37, N 13. – P. 2788-2797.

163. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008 : a Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology / B. Levin [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2008. – Vol. 58, N 3. – P. 1-31.
164. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult : [review]. / P. Hewitson [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – URL: <http://summaries.cochrane.org/CD001216/> (accessed 23.10.2011).
165. Screening for colorectal cancer with fecal blood testing and colonoscopy: correlation of clinical data, site, size and disease's stage / I. Tarași [et al.] // *Jurnalul de Chirurgie, Iași.* – 2009. – Vol. 5, N 2. – P. 153-164.
166. Screening for Colorectal Cancer. Part 1. Screening-Tests and Program Design / eds.: C. Wild, N. Patera. – Second revised edition. – Vienna, 2010. – 74 p.
167. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U. S. Preventive Services Task Force / E. P. Whitlock [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149, N 9. – P. 638-658.
168. Screening for colorectal cancer: direct comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with Hemoccult / S. Cole [et al.] // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124, N 4, Suppl. 1 – P. A80.
169. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels / L. Hol [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 100, N 7. – P. 1103-1110.
170. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics / J. E. Allison [et al.] // *JNCI.* – 2007. – Vol. 99, N 19. – P. 1462-1470.
171. Sensitivity of immunochemical faecal blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia / U. Haug [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104. – P. 1779-1785.
172. Shan, L. The Nd: laser in the treatment of colonic polyps / L. Shan // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 1989. – Vol. 27, N 7. – P. 392-443.

173. Shchyogolev, S. Yu. Inverse problems of spectroturbidimetry of biological disperse systems: an overview / S. Yu. Shchyogolev // *J. Biomed. Opt.* – 1999. – Vol. 4, N 4. – P. 490-503.
174. Skillman, D. C. Spectral extinction of colloidal silver / D. C. Skillman, C. R. Berry // *J. Opt. Soc. Am.* – 1973. – Vol. 63, N 6. – P. 707-713.
175. Skinner, S. A. Microvascular structure of benign and malignant-tumors of the colon in humans / S. A. Skinner, G. M. Frydman, P. E. O'Brien // *Digestive Diseases and Sciences.* – 1995. – Vol. 40, N 2. – P. 373-384.
176. Skinner, S. A. The microvascular structure of the normal colon in rats and humans / S. A. Skinner, P. E. Obrien // *Journal of Surgical Research.* – 1996. – Vol. 61. – P. 482-490.
177. Steinke, J. M. Diffusion model of the optical absorbance of whole blood / J. M. Steinke, A. P. Shepherd // *J. Opt. Soc. Am. A.* – 1988. – Vol. 5, N 6. – P. 813-822.
178. Sun, W. Light scattering by an infinite circular cylinder immersed in an absorbing medium / W. Sun, N. G. Loeb, B. Lin // *Appl. Opt.* – 2005. – Vol. 44, N 12. – P. 2338-2342.
179. Temporal patterns in colonic blood flow and tissue damage in an animal model of colitis / C. B. Appleyard [et al.] // *Digestive Disease and Sciences.* – 1999. – Vol. 44, N 2. – P. 431-438.
180. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer / J. S. Mandel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1603-1607.
181. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial / A. Federici [et al.] // *J. Med. Screen.* – 2005. – Vol. 12, N 2. – P. 83-88.
182. Thermal coagulation-induced changes of the optical properties of normal and adenomatous human colon tissues in vitro in the spectral range 400-1100 nm / H. Ao [et al.] // *Phys. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 53. – P. 2197-2206.

183. Tipoe, G. L. Blood vessel morphometry in human colorectal lesions / G. L. Tipoe, F. H. White // *Histology and Histopathology*. – 1995. – Vol. 10. – P. 589-596.
184. Tuchin, V. V. *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis* / V. V. Tuchin. – Bellingham : SPIE Press, 2007. – 882 p.
185. Veen, R. L. P. van. Diffuse-reflectance spectroscopy from 500 to 1060 nm by correction for inhomogeneously distributed absorbers / R. L. P. van Veen, W. Verkruysse, H. J. C. M. Sterenborg // *Optics Letters*. – 2002. – Vol. 27, N 4. – P. 246-248.
186. Wang, L. MCML - Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues / L. Wang, S. L. Jacques, L. Zheng // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 1995. – Vol. 47. – P. 131-146.
187. Wang, R. K. Modelling optical properties of soft tissue by fractal distribution of scatterers / R. K Wang // *J. Modern Opt.* – 2000. – Vol. 47, N 1. – P. 103-120.